

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

JOSÉ EDUARDO SEVERINO MARTINS

**PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS
HEMODERIVADOS: UMA VISÃO MUNDIAL DA REGULAÇÃO SANITÁRIA**

BRASÍLIA

2014

JOSÉ EDUARDO SEVERINO MARTINS

**PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS
HEMODERIVADOS: UMA VISÃO MUNDIAL DA REGULAÇÃO SANITÁRIA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Yris Maria Fonseca-Bazzo

Brasília

2014

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de ensino, estudo ou pesquisa, desde que citada à fonte.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de Brasília. Acervo 1018300.

M386p Martins, José Eduardo Severino.
Produção e controle de qualidade de medicamentos hemoderivados : uma visão mundial da regulação sanitária / José Eduardo Severino Martins. -- 2014.
77 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) - Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2014.
Inclui bibliografia.
Orientação: Yris Maria Fonseca Bazzo.

1. Política farmacêutica - Brasil. 2. Farmacopéia.
3. Medicamentos - Regulamentação. I. Bazzo, Yris Maria Fonseca.
II. Título.

CDU 615.3

JOSÉ EDUARDO SEVERINO MARTINS

**PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE MECIAMENTOS
HEMODERIVADOS: UMA VISÃO MUNDIAL DA REGULAÇÃO SANITÁRIA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pelo programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

Aprovado em 24 de Outubro de 2014.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Yris Maria Fonseca-Bazzo (presidente)

Universidade de Brasília (UNB)

Prof^a. Dr^a. Dâmaris Silveira

Universidade de Brasília

Prof^a. Dr^a. Paloma Michelle Sales

Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF)

Dedico este trabalho a minha esposa Aline, ao meu irmão Frederico e aos meus pais Ana e Lázaro.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por iluminar minha caminhada.

Minha família pelo incentivo constante.

À Aline pela paciência e companheirismo.

Todos os colegas e amigos da HEMOBRÁS que de forma direta ou indireta me ajudaram na conquista deste trabalho.

Ao Sr. Antônio Massaru Kakida, pelo incentivo e confiança.

Ao mestre e amigo Antônio Edson Lucena pelas orientações e ensinamentos sempre oportunos e precisos.

À Heloiza Machado por suas palavras de incentivo, pelo carinho e atenção a mim.

À Maria Gabriela pela ajuda com as figuras deste trabalho.

Aos colegas de pós-graduação da UnB que sempre me trataram de forma acolhedora e fraterna.

Aos professores do programa de pós-graduação da UnB por seus valiosos ensinamentos.

À professora Dr^a Damaris Silveira por sua atenção e contribuições importantíssimas à minha formação e ao meu trabalho.

À professora Dr^a Pérola Magalhães por sua gentileza e atenção dispensadas a mim.

À minha querida orientadora professora Dr^a Yris Maria Fonseca Bazzo, que no decurso deste trabalho tornou-se uma grande amiga. Obrigado professora, você contribuiu para a mudança de vida de uma pessoa. Apenas os grandes mestres são capazes de tal feito.

“Planejar é decidir de antemão qual é, e como será a sua vitória.”

Rhandy di Stefano

RESUMO

MARTINS, José Eduardo Severino. **Produção e controle de qualidade de medicamentos hemoderivados: uma visão mundial da regulação sanitária.** Brasília, 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

O trabalho apresenta uma análise comparativa entre a legislação brasileira para a produção e controle de medicamentos hemoderivados e as normas dos países membros MERCOSUL, Comunidade Europeia e Estados Unidos da América. Deste ponto, foi verificada uma alternativa para o regulamento brasileiro com a proposição de modificações e revisões na legislação brasileira em vigor, com o objetivo de suprimir deficiências diagnosticadas. Além disso, um modelo de monografia para hemoderivados foi proposto. Como método de pesquisa, foi organizada uma busca ativa nos sites eletrônicos dos respectivos órgãos reguladores de cada país ou blocos econômicos com técnica de palavras chaves no idioma específico de cada site e algumas combinações entre elas. Considera-se que os principais pontos da legislação brasileira que precisam ser avaliados e revisados com o objetivo de aprimoramento e ampliação são: a remoção de detalhes relativos aos processos fabris e controles em processo, bem como seus critérios de avaliação, pois poderá tornar-se um impeditivo ao desenvolvimento de novas tecnologias; a unificação das informações relativas aos testes para produto terminado e suas especificações na farmacopeia brasileira; a definição da classificação do plasma para a fabricação de hemoderivados; a avaliação da aplicabilidade dos testes *in vitro*; os pontos de entrada de medicamentos hemoderivados no Brasil podem ser definidos em legislação específica da área da Anvisa que cuida das fronteiras brasileiras; a compilação oficial das alterações das normas estando disponível ao setor regulado, evitando erros de interpretação e equívocos; além da criação de guias orientativos.

Palavras-chave: 1. Política Farmacêutica – Brasil. 2. Farmacopeia. 3. Medicamentos – Regulamentação.

ABSTRACT

MARTINS, José Eduardo Severino. **Production and quality control of Blood-Products: a global vision of sanitary regulation.** Brasília, 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

This work implements comparative analysis to examine the regulations for the production and control of blood products on the pharmaceutical sectors of Brazil, MERCOSUL, European Community and the United States. From this perspective, an alternative to the Brazilian regulation was suggested by reviewing and amending the current Brazilian legislation to address shortcomings. In addition, a monograph sketch for blood products was proposed. As a research method, an active search on the websites of each regulatory agency was conducted using keywords on their respective mother language and some combinations between them. These are the main points on Brazilian's regulation that need to be evaluated and revised to broaden and improve it: the removal of detailed descriptions of production and control of the standard, as well as its evaluation criteria, because it could become an obstacle to the development of new technologies; the harmonization of information relating to testing for finished product and its specifications in the Brazilian Pharmacopoeia; the definition of classification of plasma to manufacture blood products; the evaluation of testing applicability *in vivo*; the border entry points in Brazil for blood products medications can be defined in specific legislation by the responsible sector at ANVISA; the official compilation of regulation changes so it can be available to the regulated sector, preventing misunderstandings and misconceptions the establishment of guidelines.

Keywords: 1. Pharmaceutical Policy – Brazil. 2. Pharmacopoeia. 3. Medicines – Regulation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Processo de fracionamento do plasma sanguíneo pelo método de Cohn.	20
Figura 2 - Composição do sangue total até a as proteínas de coagulação	21
Figura 3 - Ciclo do sangue para a produção de Hemoderivados	22
Figura 4 - Classificação da hemofilia de acordo com a severidade da doença	33
Figura 5 – Esquema teórico do mecanismo da coagulação sanguínea baseado em superfícies celulares.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Testes necessários para o sangue doado conforme RDC 34/2014 - Anvisa	24
Tabela 2 - Definições para o plasma conforme a RDC 46/2000 - Anvisa	25
Tabela 3 - Métodos típicos de purificação das proteínas plasmáticas.	27
Tabela 4 - Processos fabris de albumina humana.	30
Tabela 5 – Principais apresentações das Imunoglobulinas segundo a RDC nº 46/2000	31
Tabela 6 - Sítios eletrônicos para acesso aos documentos governamentais de agências de vigilância sanitária ou órgãos equivalentes	41
Tabela 7 - Palavras e termos chaves utilizados na pesquisa	42
Tabela 8 - Base de dados e fontes de pesquisa consultadas	43
Tabela 9 - Legislações, normas e guias argentinos que impactam nos hemoderivados.....	47
Tabela 10 - Legislações, normas e guias brasileiros que impactam nos hemoderivados.....	48
Tabela 11 - Legislações, normas e guias estadunidenses que impactam nos hemoderivados.....	49
Tabela 12 - Legislações, normas e guias da comunidade europeia que impactam nos hemoderivados.....	50
Tabela 13 - Principais diferenças entre a norma brasileira, RDC 46/2000, e as normas mundiais que tratam da produção e controle da qualidade de hemoderivados	54

Tabela 14 – Considerações para a avaliação e discussão sobre as diferenças da legislação brasileira de produção e controle da qualidade de hemoderivados em relação à normatização internacional.....	69
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais funções fisiológicas da albumina	28
Quadro 2 - Classificação da doença de von Willebrand.....	34
Quadro 3 – Esquema do modelo de monografia proposto.....	59
Quadro 4 - Testes de produto	62
Quadro 5 - Testes de segurança.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAT	α_1 – antitripsina;
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida;
ANMAT	<i>Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;</i>
Anti-Hbc	Anticorpo Contra o Capsídeo do Vírus da Hepatite B;
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária;
art.	Artigo;
AT	Antitrombina;
BIREME	Biblioteca Regional de Medicina;
BPF	Boas Práticas de Fabricação;
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde;
CE	Comunidade Europeia;
CF	Constituição Federal;
CFR	<i>Code of Federal Regulations;</i>
CMV	Citomegalovírus;
DCB	Denominação Comum Brasileira;
DCB	Denominação Comum Brasileira;
DCI	Denominação Comum Internacional;
EMA	<i>European Medicine Agency;</i>

Eu.Ph.	<i>European Pharmacopeia;</i>
EUA	Estados Unidos da América;
FB	Farmacopeia Brasileira;
FBH	Federação Brasileira de Hemofilia;
FDA	<i>Food and Drug Administration;</i>
FDCA	Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos;
FII	Fator II da Coagulação;
FIX	Fator IX da Coagulação;
FVII	Fator VII da Coagulação;
FVIII	Fator VIII da Coagulação;
FvW	Fator de von Willebrand;
FX	Fator X da Coagulação;
GMC	Grupo do Mercado Comum;
HBsAg	Antígeno de Superfície do Vírus da Hepatite B;
HBV	Vírus da Hepatite B;
HCV	Vírus da Hepatite C;
HEMOBRÁS	Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia;
HEMOPE	Hemocentro de Pernambuco;
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana;
HTLV	Vírus T-linfotrópicos Humanos;

ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use;</i>
IgG	Imunoglobulina G;
IgGIM	Imunoglobulina G Intramuscular;
IgGIV	Imunoglobulina G Endovenosa;
IgM	Imunoglobulina M;
INHRR	<i>Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel;</i>
LAL	Lisado do Limulus polyphemus;
LFB	Laboratório Francês de Biotecnologia;
LILACS	Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde;
MAT	Teste de Ativação de Monócitos;
MERCOSUL	Mercado Comum do Sul;
MPPS	<i>Ministerio del Poder Popular para la Salud - Venezuela;</i>
MRB	<i>Marketing Research Bureau;</i>
MS	Ministério da Saúde - Brasil;
MSP	<i>Ministerio de Salud Pública - Uruguai;</i>
MSPBS	<i>Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social - Paraguai;</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde;
OPAS	Organização Pan-americana de Saúde;
PAI	Pesquisa de Anticorpos Antieritrocitários Irregulares;

PEG	Polietilenoglicol;
PFC	Plasma Fresco Congelado;
Pró-Sangue	Programa Nacional de Sangue e Hemoderivados;
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada;
SBHH	Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia;
Scielo	<i>Scientific Eletronic Libary Online;</i>
SUS	Sistema Único de Saúde;
USP	<i>United States Pharmacopeia;</i>
WFH	<i>World Federation of Hemophilia;</i>
ZLB	Cruz Vermelha Suíça.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
1.1 PROCESSO FABRIL DOS HEMODERIVADOS	21
1.1.1 Matéria Prima	21
1.1.2 Produção dos Hemoderivados	26
1.2 A POLÍTICA PÚBLICA DE HEMODERIVADOS NO BRASIL	36
2 OBJETIVOS	40
2.1 GERAL	40
2.2 ESPECÍFICOS	40
3 MÉTODOS	41
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
4.1 REGULADORES SANITÁRIOS	44
4.2 ARCABOUÇOS JURÍDICOS-SANITÁRIOS PARA HEMODERIVADOS	46
4.3 LEGISLAÇÕES BRASILEIRAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE HEMODERIVADOS E AS LEGISLAÇÕES INTERNACIONAIS	51
4.3.1 Estruturação e atualização normativa	51
4.3.2 Produção e Controle de Hemoderivados - Resolução RDC Nº 46, de 18 de maio de 2000	52
4.4 PROPOSIÇÃO DE MODELO DE MONOGRAFIA PARA MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS	59
4.4.1 Modelo	59

4.4.2 Definições de preenchimento e teste do modelo proposto.....	60
4.4.3 Teste do modelo de monografia proposto.....	64
5 CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS.....	70

1 INTRODUÇÃO

As terapias com sangue e seus componentes – hemoterapia – são práticas médicas adotadas em variados números de procedimentos médicos e em doenças, dentre as quais: doenças relacionadas ao sistema de coagulação, queimaduras, hipovolemias de causas traumáticas, cirurgias, implantes dentários entre outros (SOERENSEN, 1994; LORENZI, 1999; MATOS;ROZENFELD, 2005.; LAGUNAS, 2006; SEKINE *et al.*, 2008).

De acordo com o § 1º do art. 3º da Lei 10.205, de 21 de março de 2001, que regulamenta o § 4º do art. 99 da Constituição Federal (CF) de 1988, a hemoterapia tem a seguinte definição:

É uma especialidade médica, estruturada e subsidiária de diversas ações médico-sanitárias corretivas e preventivas de agravo ao bem estar individual e coletivo, integrando, indissolivelmente, o processo de assistência à saúde (BRASIL, 2001a).

De forma didática e prática, com a finalidade de facilitar o entendimento, a hemoterapia pode ser dividida em duas partes: terapia com hemocomponentes e terapia com hemoderivados. Por definição da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 46/2000 editada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa):

Hemocomponente é a parte de uma unidade de sangue total, separada da mesma por processos físicos (BRASIL, 2000).

Hemoderivados são produtos farmacêuticos obtidos a partir do plasma humano, submetidos a processos de industrialização e normatização que lhes conferem qualidade, estabilidade, atividade e especificidade (BRASIL, 2000).

A produção de hemoderivados ganhou destaque a partir da década de 40 com a técnica de precipitação alcóolica a frio desenvolvida por Cohn (CAIRUTAS, 2001; AMORIN FILHO, 2013; CURLING; GOSS;BERTOLINE, 2013; MRB, 2014). Usando misturas etanol-água e controlando parâmetros como pH e temperatura, é possível separar as proteínas plasmáticas em frações distintas (CURLING; GOSS;BERTOLINE, 2013).

Estas frações depois de separadas passarão por processos de purificação, inativação viral e formulação, dando assim origem aos medicamentos hemoderivados (Figura 1).

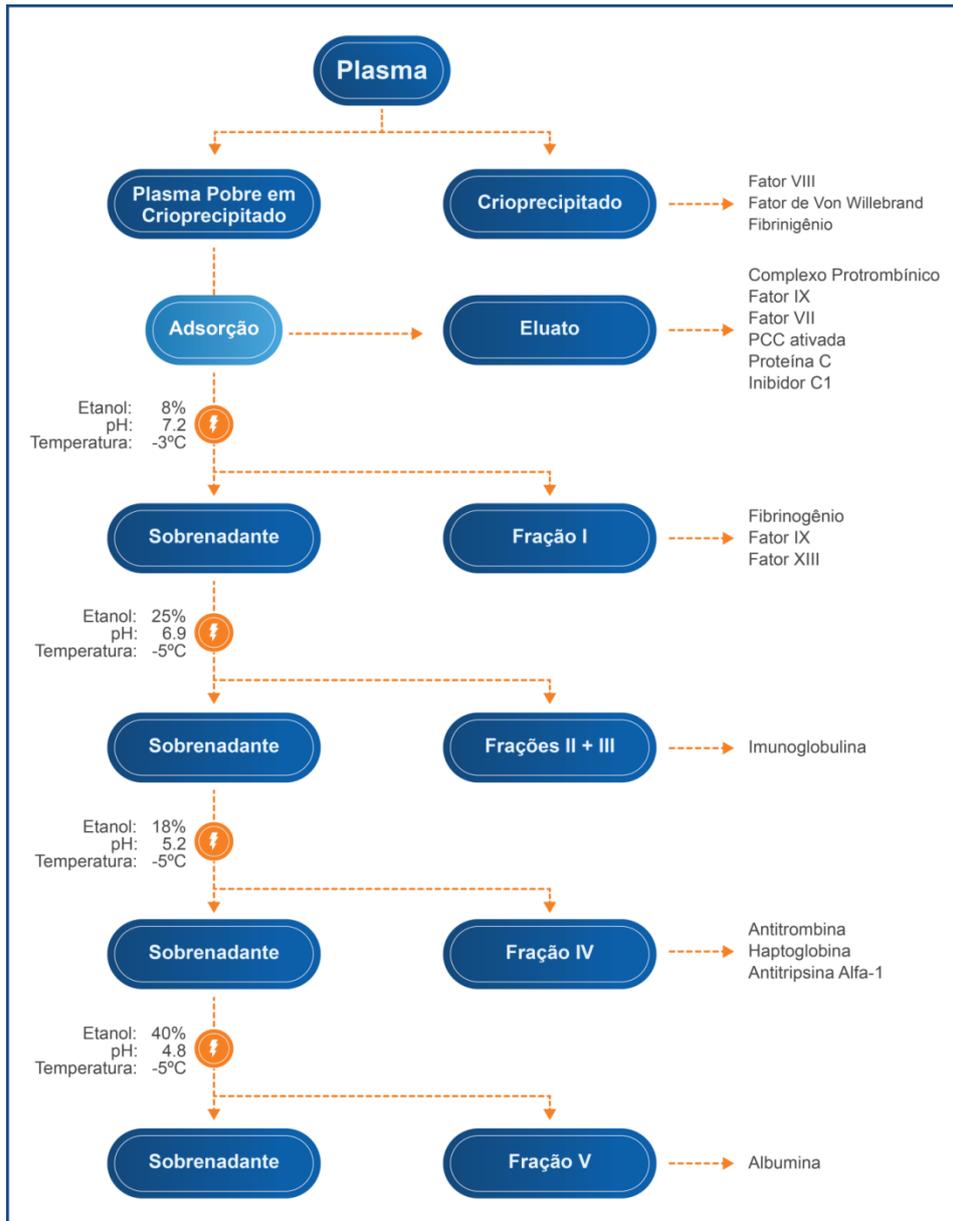


Figura 1 - Processo de fracionamento do plasma sanguíneo pelo método de Cohn. Adaptado de Sakagami e Tsutani (SAKAGAMI; TSUTANI, 2014)

Atualmente, outras técnicas de fracionamento das proteínas plasmáticas, como as cromatografias, também são utilizadas (AMORIN FILHO, 2013). Estes métodos são mais precisos e por isso têm como resultado um produto mais puro, entretanto, esta metodologia encarece o processo produtivo. Deste modo, a utilização de uma combinação de técnicas (precipitação alcóolica e cromatografias) é a escolha mais usual das indústrias farmacêuticas produtoras de hemoderivados (HETZL, 2013).

1.1 PROCESSO FABRIL DOS HEMODERIVADOS

1.1.1 Matéria Prima

O sangue é composto basicamente por: células vermelhas, células brancas, plaquetas que é a parte celular, e plasma, que é parte líquida do sangue, conforme pode ser observado na Figura 2 (LORENZI, 1999; FMH, 2008a). Para a produção de medicamentos hemoderivados é utilizado o plasma (BRASIL, 2000; ADATI, 2006).

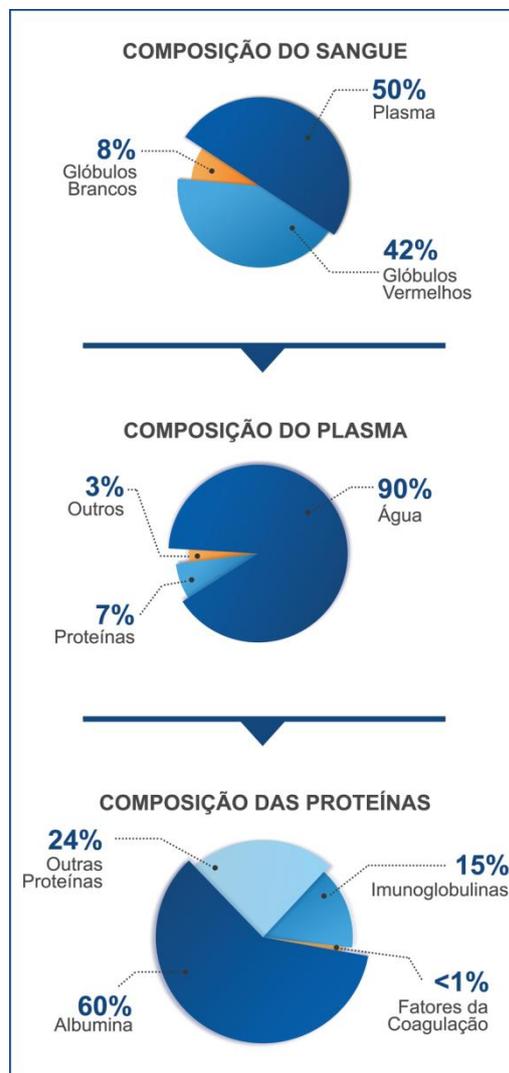


Figura 2 - Composição do sangue total até a as proteínas de coagulação

Adaptado de Cairutas (CAIRUTAS, 2001) e Federação Mundial de Hemofilia (FMH, 2008a).

De acordo a legislação brasileira vigente, apenas o plasma excedente das doações voluntárias dos hemocentros brasileiros poderão ser destinados à indústria farmacêutica para a elaboração dos medicamentos derivados do sangue (BRASIL, 2001a, 2013a). Do momento da obtenção do plasma para a indústria produtora dos medicamentos hemoderivados, este passa por inúmeros processos e etapas que vão da seleção do doador até a preparação para a indústria - Figura 3 - (BRASIL, 2001b; ADATI, 2006; BRASIL, 2014; SAKAGAMI;TSUTANI, 2014).

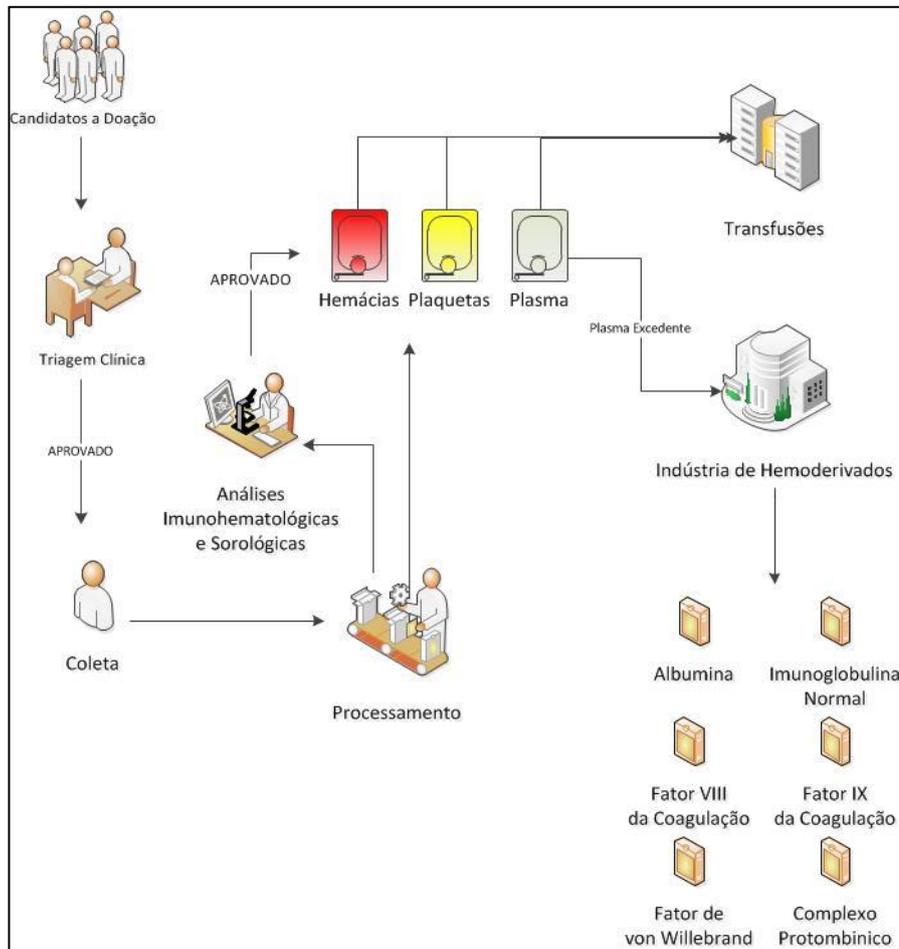


Figura 3 - Ciclo do sangue para a produção de Hemoderivados

Adaptado do manual de hemovigilância (BRASIL, 2007)

Toda doação de sangue no Brasil deve ter o caráter voluntário, altruísta e não remunerada, ou seja, nenhum doador de sangue poderá ser remunerado direta ou indiretamente (BRASIL, 1988, 2001a, 2001b, 2013a, 2014), criando em torno dos medicamentos hemoderivados uma esfera ético-social (SOARES, 2002). Além deste

fato, a seleção do doador tem critérios fundamentados para a proteção do receptor dos componentes e derivados deste sangue (BRASIL, 2001b, 2013a).

O sangue coletado é rigorosamente avaliado antes de ser liberado para transfusões e ou destinado à indústria de hemoderivados. Todo o sangue coletado nos hemocentros deve ser analisado em laboratório próprio para este fim (ADATI, 2006; ANDRADE, 2009.).

A legislação sanitária da Anvisa, a RDC 34/2014 (BRASIL, 2014) determina que o sangue doado deve ser submetido a análise laboratorial de alta sensibilidade, com a finalidade de triagem e de detecção de marcadores de doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue, conforme Tabela 1.

O sangue coletado, após passar por todas as etapas de triagem e testes, é considerado apto para ser utilizado nos serviços de hemoterapia, seja em sua forma total ou em na forma do separada de seus componentes. O plasma excedente, ou seja, o que não foi utilizado em transfusões, é destinado à indústria para o fracionamento e purificação de suas proteínas com valor terapêutico e posterior manufatura dos medicamentos derivados do sangue, hemoderivados (BRASIL, 2007, 2013a).

Na Farmacopeia Brasileira (FB) 5ª edição, o plasma destinado à indústria farmacêutica para a produção de hemoderivados é denominado Plasma Humano para Fracionamento (BRASIL, 2010b). Este plasma é obtido pelo processo de separação física dos demais componentes do sangue total e subsequente congelamento. Para a preservação de todas as suas proteínas, este plasma deve ser resfriado rapidamente e congelado em até 24 horas após a coleta a uma temperatura igual ou inferior à 25°C negativos (BRASIL, 2010b). O Plasma Humano para Fracionamento é destinado exclusivamente à produção de hemoderivados (BRASIL, 2000).

Contudo, de acordo com a RDC 46/2000, da Anvisa, existem outras classificações para o plasma. Estas classificações estão relacionadas à temperatura de congelamento, ao tempo entre a coleta do sangue e o congelamento e as

proteínas plasmáticas que poderão dele ser obtidos (BRASIL, 2000), conforme a Tabela 2.

Tabela 1 - Testes necessários para o sangue doado conforme RDC 34/2014 - Anvisa

TESTES	OBSERVAÇÕES
Tipagem do Sistema ABO	É obrigatória a realização da prova direta e reversa.
Tipagem do Sistema Rh (D)	Quando a reação para a presença do antígeno Rh(D) resultar negativa, deve ser efetuada a pesquisa do antígeno D-fraco.
Pesquisa de Anticorpos Antieritrocitários Irregulares (PAI)	-
Investigação da Hemoglobina S	Deverá ser realizada pelo menos na primeira doação.
Sífilis	Um teste para detecção de anticorpo anti-treponema ou não-treponêmico.
Doença de Chagas	Um teste para detecção de anticorpo para anti-T. cruzi.
Vírus da Hepatite B (HBV)	Um teste para detecção do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) e um teste para detecção do anticorpo contra o capsídeo do vírus da hepatite B (anti-HBV), com pesquisa de IgG ou IgG + IgM.
Vírus da Hepatite C (HCV)	Dois testes em paralelo: sendo um teste para detecção de anticorpo anti-HCV ou para detecção combinada de antígeno/anticorpo; e um teste para detecção de ácido nucleico do vírus HCV por técnica de biologia molecular.
Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida Tipo 1 (HIV1) e Tipo 2 (HIV2)	Dois testes em paralelo: sendo um teste para detecção para anticorpo anti-HIV (que inclua a detecção do grupo O) ou um teste para detecção combinada de antígeno/anticorpo (que inclua a detecção do grupo O); e um teste para detecção de ácido nucleico do vírus HIV por técnica de biologia molecular.
Vírus T-linfotrópicos Humano (HTLV) tipo I e II.	Um teste para detecção de anticorpo anti-HTLV I/II.
Malária	Nas regiões endêmicas de malária com transmissão ativa deve ser realizada a detecção de plasmódio ou antígenos plasmodiais.
Citomegalovírus (CMV)	Deve ser realizado em todas as unidades de sangue destinadas a pacientes nas situações previstas pelo Ministério da Saúde (MS).

Tabela 2 - Definições para o plasma conforme a RDC 46/2000 - Anvisa

TIPOS DE PLASMA	DEFINIÇÃO
Plasma	Porção líquida remanescente após separação física dos elementos celulares do sangue total, através de processos de sedimentação, centrifugação ou obtida por plasmaferese.
Plasma Fresco	Plasma obtido de uma unidade de sangue total, em sistema fechado, utilizado ou processado dentro do prazo máximo de 8 horas após a coleta do sangue.
Plasma Fresco Congelado (PFC)	Plasma fresco cujo processo de congelamento se completou em um prazo máximo de 8 horas após a coleta, devendo ser estocado a temperatura não superior a 20°C negativos.
Plasma Congelado	Plasma obtido de uma unidade de sangue total, separado em sistema fechado, cujo processo de congelamento se completou em mais de 8 horas após a coleta, devendo ser estocado a temperatura não superior a 20°C negativos.
Plasma Remanescente	Plasma obtido a partir de plasma fresco, plasma fresco congelado ou plasma congelado após a retirada do(s) componente(s), devendo ser recongelado e estocado em temperatura não superior a 20°C negativos.
Plasma Recuperado	Plasma que não preenche os requisitos de plasma fresco, plasma fresco congelado, plasma congelado ou plasma remanescente e que se destina exclusivamente à produção de hemoderivados, devendo ser estocado a temperatura não superior a 20°C negativos.
Plasma Humano para Fracionamento	Plasma destinado exclusivamente à produção de hemoderivados.

1.1.2 Produção dos Hemoderivados

O termo fracionamento é utilizado para denominar a fabricação de medicamentos hemoderivados utilizando-se de processos físicos e/ ou processos químicos a partir do plasma humano (BRASIL, 2000; WHO, 2005). A técnica de fracionamento do plasma consiste na separação das proteínas, sendo necessárias diversas etapas até ser obtido o medicamento pronto. Atualmente, mais de 20 proteínas podem ser extraídas do plasma para fins terapêuticos (BURNOUF, 2007), sendo que as mais comumente utilizadas na fabricação dos medicamentos hemoderivados são: Albumina, Imunoglobulina, Fator VIII da Coagulação (FVIII), Fator de von Willebrand (FvW), Fator IX da Coagulação (FIX) e Complexo Protombínico (FMH, 2008a; ANDRADE, 2009.).

Na moderna indústria fracionadora de plasma, diversas técnicas de fracionamento e purificação são empregadas (BURNOUF, 2007). A técnica de escolha dependerá da proteína plasmática que se pretende extrair e da relação custo-benefício, entretanto, geralmente duas ou mais técnicas de produção são associadas. A Tabela 3 mostra os métodos típicos de purificação das proteínas plasmáticas.

Tabela 3 - Métodos típicos de purificação das proteínas plasmáticas.

Método	Descrição	Princípio de Separação	Aplicação
Crioprecipitação	Descongelamento do plasma total a 1°C até 4°C	Diferença de solubilidade a baixa temperatura	Precipitação de FVIII, FvW e fibrinogênio.
Precipitação Etanólica	Precipitação em etapas sucessivas com etanol, controle de pH e temperatura.	Diferença de solubilidade ao etanol em baixas temperaturas	Precipitação de fibrinogênio, IgG, α_1 -Antitripsina (AAT).
Cromatografia de Troca Iônica	Ligação da proteína ao sólido embalado dentro da coluna.	Ligações iônicas devido a afinidade elétrica	A maioria dos fatores da coagulação, inibidores de protease e anticoagulantes.
Cromatografia de Afinidade	Ligação da proteína ao sólido embalado dentro da coluna.	Ligações específicas de afinidade das proteínas por seu ligante.	Antitrombina (AT), FIX e FvW.
Imunoafinidade	Ligação da proteína ao sólido embalado dentro da coluna.	Ligação específica do tipo proteína-anticorpo	FVIII, FIX e Proteína C.
Cromatografia de Exclusão	Transposição da proteína em meio ao sólido embalado dentro da coluna.	Separação baseada nos diferentes pesos moleculares das proteínas	ATT e FVIII
Ultrafiltração	Processo de fracionamento por membrana baseado na seleção da porosidade da mesma.	Concentra a proteína de interesse e permite a remoção dos demais componentes	Todos os produtos.
Microfiltração	Filtração em membrana de fluxo cruzado e em baixa pressão.	Separação coloidal das partículas em suspensão no intervalo de 0,2 a 10 μ m	Todos os produtos.

Adaptado de Burnouf (BURNOUF, 2007).

1.1.2.1 Albumina

De acordo com More e Bulmer (MORE, J.;BULMER, 2013) a albumina plasmática tem como característica marcante a sua multifuncionalidade. Esta característica por eles descrita deve-se ao fato de que esta proteína plasmática participa de inúmeros processos fisiológicos, mostrados no Quadro 1.

- Manutenção da pressão oncótica do plasma;
- Regulação do balanço ácido-base;
- Ligação / transporte de substâncias endógenas, exógenas e drogas;
- Proteção contra toxinas exógenas;
- Influencia na coagulação sanguínea;
- Manutenção da integridade microvascular e da permeabilidade capilar;
- Propriedades antioxidantes;
- Principal fonte extracelular dos grupos sulfidril.

Quadro 1 - Principais funções fisiológicas da albumina

Adaptado de More e Bulmer (MORE, J.;BULMER, 2013)

Dentre os hemoderivados, a albumina é considerada o pioneiro destes medicamentos em escala industrial (FARRUGIA;CASSAR, 2012; AMORIN FILHO, 2013; MORE, J.;BULMER, 2013). Grande parte deste pioneirismo deve-se ao fato da técnica de fracionamento alcoólico de Cohn, haja visto que a albumina possui alta

solubilidade e ponto isoelétrico baixo, o que facilita sua separação (MORE, J. E.;HARVEY, 1991; AMORIN FILHO, 2013).

A forma farmacêutica mais comumente empregada para a albumina é a solução. Caracterizando-se por líquido translúcido levemente amarelado podendo chegar a tons esverdeados (BRASIL, 2000; ADATI, 2006; MORE, J.;BULMER, 2013).

Atualmente, a produção da albumina envolve desde a técnica pioneira de Cohn chegando até técnicas mais modernas como as cromatográficas. Esta evolução, principalmente com a inclusão da cromatografia, proporcionou a obtenção de um produto mais puro além de permitir o aproveitamento de outras proteínas separadas durante o processo fabril (MORE, J. E.;HARVEY, 1991). Na Tabela 4 pode ser observado como as técnicas de produção de albumina são variadas em diferentes países e produtores de albumina plasmática pelo mundo.

Tabela 4 - Processos fabris de albumina humana.

Tecnologia	Processo	Produtor	Técnica Atualmente Usada
Fracionamento com Etanol	Fracionamento Etanólico a Frio	Maioria dos Fracionadores Estado Unidenses e Europeus.	Método 6 de Cohn
	Fracionamento Etanólico a Frio Modificado	Cruz Vermelha Suíça (ZLB), agora CSL Behring	Método de Kistler e Nitschmann
Cromatografia	Processo Cromatográfico para Produção de Albumina Humana	Pharmacia, agora GE	Fracionamento etanólico nas etapas iniciais seguido de três cromatografias (aniônica, catiônica e exclusão).
	Fracionamento Cromatográfico de Plasma para Produção de Albumina	CSL Bioplasma	Processo desenvolvido pela Pharmacia: produção de albumina de propósito fácil e baseado em duas etapas de cromatografia aniônica e uma etapa de gel de filtração.
	Processo em Cascata de Cromatografia de Afinidade para Fracionamento das Proteínas do Plasma	ProMetic	Ligantes biomiméticos seletivos para albumina.
Híbrido (fracionamento e cromatografia)	Fracionamento etanólico convencional com cromatografia de troca iônica para polimento.	Bio Products Laboratory	Método de fracionamento de Kistler e Nitschmann seguido de diafiltração e cromatografia de troca iônica.
	Fracionamento a quente	Não é conhecido se está em uso atualmente.	Método de Scheider – Precipitação com ácido caprílico.
Outros	Precipitação com Polietilenoglicol (PEG).	Não é conhecido se está em uso atualmente.	Precipitação utilizando PEG 4000
	Precipitação com Rivanol / Sulfato de Amônio	Behringwerke	Processo de fracionamento utilizando Rivanol e sulfato de amônio (não é sabido se está em corrente uso)
	Etanol / Ácido Tricloroacético / Desnaturação a quente.	Institute Merieux (não é sabido se está em uso)	Purificação de albumina da placenta humana.

Adaptado de More e Bulmer (MORE, J.;BULMER, 2013)

1.1.2.2 Imunoglobulina

As imunoglobulinas, também chamadas de anticorpos, são proteínas plasmáticas produzidas pelas células linfocitárias do tipo B, com estrutura molecular formada por polipeptídios e carboidratos (LORENZI, 1999; CATALÃO, 2008; PRICE; GENEREUX; SINCLAIR, 2013; MRB, 2014). As imunoglobulinas podem ser divididas em classes e subclasses e esta divisão tem como base a estrutura molecular de cada uma, ou seja, de acordo com as cadeias peptídicas que as compõem elas podem ser das seguintes classes: Imunoglobulina A (IgA), Imunoglobulina D (IgD), Imunoglobulina E (IgE), Imunoglobulina G (IgG) e Imunoglobulina M (IgM) (BURTON; GREGORY; JEFFERIS, 1986; LORENZI, 1999; PRICE; GENEREUX; SINCLAIR, 2013).

As imunoglobulinas da classe G são as proteínas de interesse para a produção de hemoderivados devido ao fato de estas estarem relacionadas com a defesa humoral, além de terem concentração plasmática elevada e por possuírem um tempo de vida relativamente longo de três semanas (CATALÃO, 2008; FARIA; BATISTA; HENEINE, 2013).

Por definição, a RDC nº 46/2000 – Anvisa, traz a relação de três apresentações principais para medicamentos hemoderivados, cujos ativos são imunoglobulinas (Tabela 5).

Tabela 5 – Principais apresentações das Imunoglobulinas segundo a RDC nº 46/2000

DENOMINAÇÃO	CARACTERÍSTICA
Imunoglobulina Normal de uso Intramuscular (IgGIM)	Solução ou pó liofilizado estéril e apirogênico de gamaglobulinas contendo diversos anticorpos, principalmente da classe de imunoglobulina G (IgG), presente no plasma humano.
Imunoglobulina Normal de uso Endovenoso (IgGIV)	
Imunoglobulina Específica	Solução ou pó liofilizado estéril e apirogênico de gamaglobulinas que contém alta concentração de anticorpos específicos, derivados do plasma humano provenientes de indivíduos que foram previamente imunizados ou hiperimunizados.

As imunoglobulinas têm inúmeras indicações clínicas como: imunodeficiências primárias, terapias de reposição, algumas imunodeficiências secundárias, processos inflamatórios crônicos, síndrome de Guillain-Barré, doença de Kawasaki, neuropatia multifocal motora, trombocitopenia púrpura em adultos e etc (FARRUGIA;CASSAR, 2012; BUCHARCHER;KAAR, 2013). Porém, muitos dos seus usos ainda não são aprovados pelas agências reguladoras (BUCHARCHER;KAAR, 2013).

O hemoderivado imunoglobulina pode ser obtido por diferentes técnicas produtivas, desde a técnica de precipitação etanólica de Cohn até as técnicas mais modernas como as cromatográficas (BUCHARCHER;KAAR, 2013).

1.1.2.3 Fator VIII da Coagulação (FVIII)

O FVIII da coagulação é uma glicoproteína com peso molecular de 300 KDa e atua no processo da coagulação sanguínea (LORENZI, 1999; CHTOUROU, 2013). Sua ausência no organismo prejudica, ou melhor, inabilita o mecanismo da coagulação sanguínea. Esta deficiência proteica é causadora da Hemofilia A. Esta doença de origem genética caracteriza-se por hemorragias de difícil controle (FMH, 2004). A federação mundial de hemofilia (*World Federation of Hemophilia-WFH*) estima que na população mundial, uma entre dez mil pessoas tem a doença (FMH, 1997).

A evolução do tratamento da Hemofilia A deu-se em conjunto com a evolução dos processos de fracionamento e purificação da proteína de FVIII. No início, tratava-se os hemofílicos A com a transfusão sanguínea, passando pelo tratamento com crioprecipitado rico em FVIII e atualmente com o uso do medicamento industrializado (CALLUM; KARKOUTI;LIN, 2009; CHTOUROU, 2013). Hoje, diferentes técnicas de produção são utilizadas como: cromatografia de exclusão, cromatografia de troca iônica, cromatografia de Imunoafinidade entre outras (CHTOUROU, 2013).

1.1.2.4 Fator IX da Coagulação (FIX)

O FIX também é uma glicoproteína que atua no processo de coagulação sanguínea. Esta proteína plasmática, com peso molecular de 56 KDa, atua via interação com outros fatores da coagulação e com as plaquetas no mecanismo de formação do coágulo (GRANCHA *et al.*, 2013). Sua ausência ou deficiência no organismo é a causa da doença denominada Hemofilia B. Este tipo de hemofilia, também de características hereditárias associadas aos cromossomos sexuais, é menos comum comparada à hemofilia do tipo A (FMH, 2004).

As hemofilias, tanto do tipo A quanto do tipo B, são classificadas em três graus de severidade de acordo com níveis plasmáticos dos fatores de coagulação:

LEVE	• De 5 a 40% do FVIII ou FIX em relação a concentração normal.
MODERADO	• < 5% do FVIII ou FIX em relação a concentração normal.
SEVERO	• < 1 % do FVIII ou FIX em relação a concentração normal.

Figura 4 - Classificação da hemofilia de acordo com a severidade da doença

Adaptado da Federação Mundial de Hemofilia (FMH, 2005)

1.1.2.5 Fator de von Willebrand (FvW)

O FvW é uma proteína plasmática, glicosilada e multimérica, participante do sistema de coagulação sanguínea (SADLER, J. EVAN, 1998; JOÃO, 2001). Esta proteína da coagulação é produzida pelas células endoteliais e pelos megacariócitos (LILLICRAP; JAMES, 2009; CHTOUROU; POULLE, 2013). Suas principais funções são: a) atuar na agregação plaquetária, promovendo a adesão destas aos locais da lesão; b) atuar como transportador e estabilizador da estrutura heterodímera do FVIII da coagulação (RAINES *et al.*, 1990; SADLER, J. EVAN, 1998; JOÃO, 2001; SAROUTE *et al.*, 2007; CHTOUROU; POULLE, 2013).

A ausência ou diminuição desta proteína (deficiência quantitativa) ou a diminuição de sua atividade (deficiência qualitativa) no organismo é conhecida como Doença de von Willebrand. Supõe-se que esta coagulopatia seja a mais comum. Estima-se que 1% da população mundial é afetada por esta enfermidade, porém, nem sempre esta doença é diagnosticada devido aos sintomas serem de caráter leve (LILLICRAP;JAMES, 2009). A doença de von Willebrand é subdividida em três tipos (Quadro 2). Esta divisão tem como base a gravidade dos sangramentos, a estrutura da proteína e com seu metabolismo (JOÃO, 2001; SADLER, J. E. *et al.*, 2006; BRASIL, 2008; FMH, 2008b; LILLICRAP;JAMES, 2009; CHTOUROU;POULLE, 2013).

- TIPO 1 – Deficiência parcial quantitativa do fator de von Willebrand
- TIPO 2 – Deficiência qualitativa do fator de von Willebrand
 - Sub tipo 2A – Diminuição da função associada à atividade plaquetária devido a perda dos múltímeros de alto peso molecular do fator de von Willebrand;
 - Sub tipo 2B – Aumento da afinidade do fator de von Willebrand pela glicoproteína plaquetária Ib;
 - Sub tipo 2M – Diminuição da função associada à atividade plaquetária não associada com a perda dos múltímeros de alto peso molecular do fator de von Willebrand;
 - Sub tipo 2N – Diminuição da afinidade pelo fator VIII da coagulação.
- TIPO 3 – Deficiência total quantitativa do fator de von Willebrand.

Quadro 2 - Classificação da doença de von Willebrand.

Adaptado de Chtourou e Poulle (CHTOUROU;POULLE, 2013)

1.1.2.6 Complexo Protombínico

O Complexo Protombínico na verdade é uma mistura de fatores da coagulação: Fator II, Fator VII, Fator IX e Fator X (BRASIL, 2000; FERREIRA,

J.;DELOSSANTOS, 2013). Usualmente é utilizado para interromper sangramentos e em algumas situações clínicas relacionadas à deficiência dos fatores II, VII, IX e X da coagulação (RÖMISCH;POCK, 2013). Seu mecanismo de ação atua no processo da coagulação sanguínea (Figura 5) restituindo os fatores da coagulação FII, FVII, FIX e FX, que por algum motivo estão ausentes ou diminuídos.

Ferreira (FERREIRA, C. N. *et al.*, 2010) resume didaticamente o novo modelo proposto para a coagulação sanguínea, onde, devido a uma perturbação do endotélio vascular e das células circulantes tem-se o início da coagulação. Nesta fase de Iniciação ocorre a interação do Fator VII ativado com o Fator Tecidual (FT). Em seguida, este processo é amplificado onde ocorre a ativação das plaquetas, dos Fatores V, VIII e XI pela trombina. Deste ponto, ocorre a produção de grande quantidade de trombina que irá ativar o fibrinogênio para a formação de fibrina, assim ocorre a formação do tampão no local lesionado estancando a hemorragia.

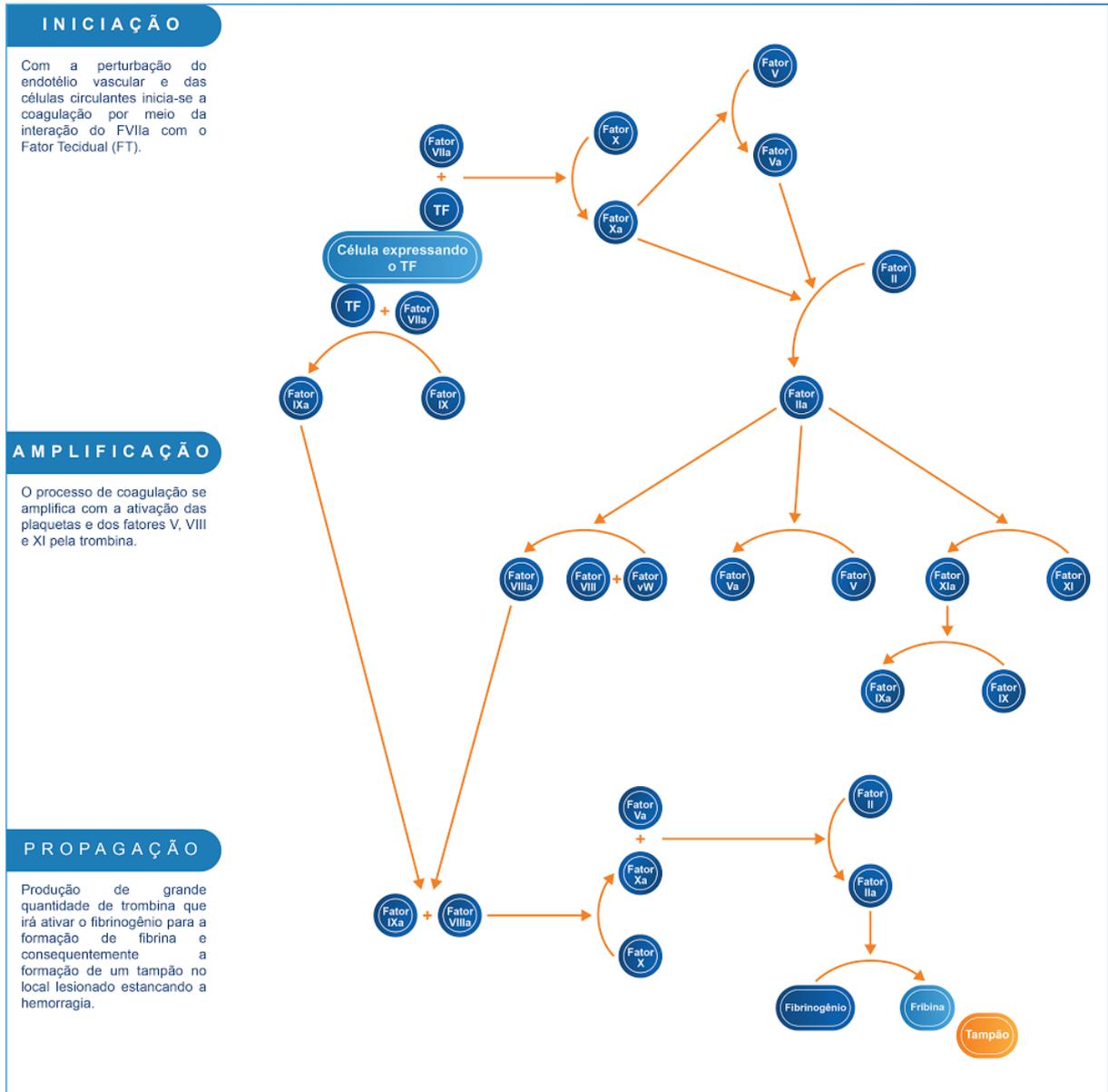


Figura 5 – Esquema teórico do mecanismo da coagulação sanguínea baseado em superfícies celulares

Adaptado de Vine (VINE, 2009)

1.2 A POLÍTICA PÚBLICA DE HEMODERIVADOS NO BRASIL

Nos anos de 1940, a especialidade médica da hemoterapia iniciou-se no Brasil com a inauguração dos primeiros bancos de sangue (CAIRUTAS, 2001; ANDRADE, 2009.). Na década seguinte, de acordo com Junqueira (JUNQUEIRA; ROSENBLIT; HAMERSCHLAK, 2005), dois grandes marcos para a hemoterapia brasileira ocorreram: a criação da Sociedade Brasileira de Hematologia e

Hemoterapia (SBHH) e a promulgação da Lei nº 1.075/1950, que dispunha sobre a doação voluntária de sangue (JUNQUEIRA; ROSENBLIT;HAMERSCHLAK, 2005). Nos anos 60, houve um avanço e um incremento nas legislações que regulamentavam as atividades do ciclo do sangue, inclusive com regras para o fornecimento do plasma para a indústria de hemoderivados (CAIRUTAS, 2001; JUNQUEIRA; ROSENBLIT;HAMERSCHLAK, 2005).

Nos anos 70 foi instalada a primeira indústria de hemoderivados no Brasil, a multinacional Hoechst (CGEE, 2006; AMORIN FILHO, 2013), porém, seu funcionamento foi interrompido na década seguinte (AMORIN FILHO, 2013). Concomitantemente, em Pernambuco, fruto de uma parceria entre o governo brasileiro e o governo francês, uma planta piloto para a produção de albumina foi criada dentro do Hemocentro de Pernambuco (HEMOPE) (AMORIN FILHO, 2013).

Na década de 1980, o momento histórico e de características revolucionárias deu-se com a criação do Programa Nacional de Sangue e Hemoderivados (Pró-Sangue). Este marco é percebido no relato de Junqueira (JUNQUEIRA; ROSENBLIT;HAMERSCHLAK, 2005):

O Programa Nacional de Sangue estabelecia uma ordenação do Sistema Hemoterápico no Brasil, criando hemocentros nas principais cidades do país, tendo como diretrizes a doação voluntária não remunerada de sangue e medidas para segurança de doadores e receptores. Foi coordenado inicialmente por Luiz Gonzaga dos Santos, que, com sua determinação e dinamismo, obteve um avanço considerável (JUNQUEIRA; ROSENBLIT;HAMERSCHLAK, 2005).

Ainda neste mesmo período, outro momento histórico e de grande relevância marcou negativamente o ciclo do sangue. Apareceram os primeiros casos da Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (AIDS) (SOARES, 2002; JUNQUEIRA; ROSENBLIT;HAMERSCHLAK, 2005; ANDRADE, 2009.; AMORIN FILHO, 2013). Neste momento, a busca por novas tecnologias para a hemoterapia se intensificaram, com o objetivo de aumentar a segurança na utilização do sangue, seus componentes e derivados (SOARES, 2002; JUNQUEIRA; ROSENBLIT;HAMERSCHLAK, 2005; AMORIN FILHO, 2013). Esta evolução impulsionou a industrialização das proteínas plasmáticas com técnicas de fracionamento e de inativação viral mais seguras e eficientes (SOARES, 2002).

Desde então, a discussão brasileira rondava na construção de uma fábrica de hemoderivados nacional. Discutia-se a viabilidade econômica da mesma *versus* a dependência estrangeira (SOARES, 2002; JUNQUEIRA; ROSENBLIT; HAMERSCHLAK, 2005; ADATI, 2006; ANDRADE, 2009.; AMORIN FILHO, 2013). Neste meio tempo, fábricas pequenas, de produção limitada e reduzida foram criadas. Geralmente ligadas a bancos de sangue ou hemocentros, porém nenhuma destas cresceu ao ponto de suprir o país com medicamentos hemoderivados nacionais (CAIRUTAS, 2001; CGEE, 2006; AMORIN FILHO, 2013). Atualmente a produção de hemoderivados no Brasil é inexistente, ou seja, o que é utilizado no Sistema Único de Saúde (SUS) é importado.

Em 2004, o governo brasileiro editou a Lei nº 10.972 (CGEE, 2006) que autorizou o poder Executivo a criar a Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (HEMOBRÁS) (BRASIL, 2004). Foi criada então uma empresa pública federal, vinculada ao MS que se insere no setor de saúde pública de forma estratégica, permitindo ao país à busca de sua autossuficiência nestes medicamentos. Por outro lado, esta indústria federal reforça a consolidação do SUS, cuja sua Lei orgânica – Lei Nº 8.080/1990 – determina a formulação e a execução da política de sangue e seus derivados (BRASIL, 1990).

Além do exposto, considerando que os programas de saúde pública do MS brasileiro tem grande parte dos seus orçamentos empenhados na aquisição de medicamentos biológicos (CASTANHEIRA; BARBANO; RECH, 2011), estima-se que o gasto seja de R\$ 800 milhões a R\$ 1 bilhão com as importações de hemoderivados (PADILHA, 2013), ou seja, números que representam 17% de todo o déficit da balança comercial da saúde brasileira (GADELHA, 2013). Logo, a criação da HEMOBRAS determina que esta estratégia do governo federal, tornará viável a produção de hemoderivados com custo final bastante inferior ao custo da indústria estrangeira, além de permitir o domínio da tecnologia de produção destes medicamentos, que são de alta complexidade (HEMOBRÁS, 2013; PADILHA, 2013).

Hoje, a HEMOBRÁS tem sua construção e consolidação efetuada por meio de acordos de transferência de tecnologia, que foram firmados com duas empresas estrangeiras (HEMOBRÁS, 2013):

- Laboratório Francês de Biotecnologia (LFB), para transferência de hemoderivados plasmáticos: albumina humana, imunoglobulina, complexo protombínico, FVIII e FIX da coagulação;
- Baxter Internacional, para a transferência de tecnologia do fator VIII da coagulação recombinante.

Estes processos de transferência de tecnologia já estão acontecendo, com a construção da fábrica na cidade de Goiana/PE. A construção da fábrica ocorre por fases, sendo que atualmente todo o plasma excedente para a produção hemoderivados já está sob gestão e armazenamento desta empresa pública além de vários equipamentos de produção e sistemas de utilidades já estarem em fase de construção e instalação (HEMOBRÁS, 2013).

Neste contexto, a HEMOBRÁS sendo a primeira indústria nacional de hemoderivados e a maior da América Latina (HEMOBRÁS, 2013), impõe ao país, quanto às questões sanitárias, a reflexão se as normas e legislações sanitárias vigentes no Brasil estão em consonância com a normatização internacional e se são adequadas a este novo cenário que se apresenta.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Contribuir com a legislação sanitária dos medicamentos hemoderivados no Brasil, propondo mudanças nas legislações brasileiras de produção e controle com o objetivo de atender as necessidades atuais da área.

2.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar comparativamente a legislação brasileira de produção e controle de medicamentos hemoderivados com legislações internacionais.
- Propor mudanças na legislação brasileira de produção e controle de medicamentos hemoderivados.
- Propor um modelo de monografia para medicamentos hemoderivados.
- Testar o modelo de monografia proposto para medicamentos hemoderivados.

3 MÉTODOS

Esta pesquisa exploratória ocorreu com a missão de comparar a legislação sanitária nacional referente à produção e controle de medicamentos hemoderivados com as legislações similares internacionais, limitando-se aos países e blocos delimitados na Tabela 6. As legislações sanitárias foram pesquisadas de forma ativa nos sítios eletrônicos dos respectivos agentes reguladores de cada país (Tabela 6).

Tabela 6 - Sítios eletrônicos para acesso aos documentos governamentais de agências de vigilância sanitária ou órgãos equivalentes

PAÍS OU BLOCO	AGENTES REGULADORES	SÍTIO ELETRÔNICO
Brasil	Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa	http://www.anvisa.gov.br
Argentina	<i>Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica – ANMAT</i>	http://www.anmat.gov.ar
Paraguai	<i>Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social</i>	http://www.mspbs.gov.py
Uruguai	<i>Ministerio de Salud Pública</i>	http://www.msp.gub.uy
Venezuela	<i>Ministerio del Poder Popular para la Salud</i>	http://www.mpps.gob.ve
Comunidade Europeia (CE)	<i>European Medicines Agency – EMA</i>	http://www.ema.europa.eu
Estados Unidos da América (EUA)	<i>Food and Drug Administration – FDA</i>	http://www.fda.gov

A escolha dos países acima referenciados deu-se pelos seguintes critérios:

- EUA e CE, por serem os maiores mercados e maiores produtores de hemoderivados.
- Países do Mercado Comum do Sul (MERCOSUL) devido às realidades semelhantes dos países membros e considerando que questões sanitárias tem alto grau de impacto na economia do bloco.

Foram utilizadas palavras chaves (Tabela 7) que partiam de um contexto amplo para um contexto específico no idioma do país pesquisado. De forma exploratória, foram consideradas combinações entre as palavras chaves, a flexão de gênero e número (quando aplicável) e o idioma a ser aplicado (português ou espanhol ou inglês).

Tabela 7 - Palavras e termos chaves utilizados na pesquisa

PORTUGUÊS	ESPAÑHOL	INGLÊS
Sangue	Sangre	Blood
Plasma	Plasma	Plasma
Derivados do Plasma	Derivados do Plasma	Plasma-Derivate
Hemoderivados	Hemoderivados	Blood-Products

Além dos documentos governamentais e legislações, artigos científicos e artigos de comunicação também foram utilizados como referências bibliográficas. Estes foram acessados por meio de bancos de dados confiáveis e em sítios eletrônicos de organizações que tratam do assunto desta dissertação, seja de forma direta ou indireta (Tabela 8). Considerando a estrutura e o sistema de revisão das legislações brasileira, apenas normatizações vigentes foram consideradas neste trabalho.

Tabela 8 - Base de dados e fontes de pesquisa consultadas

FONTES DE PESQUISA CONSULTADAS	SÍTIOS ELETRÔNICOS
Portal da Legislação – Governo Federal	http://www4.planalto.gov.br/legilacao
Ministério da Saúde – Brasil	http://portalsaude.saude.gov.br/
Mercosul (página brasileira)	www.mercosul.gov.br
Mercosur	www.mercosur.int
Biblioteca Regional de Medicina (BIREME)	www.paho.org/bireme
Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)	www.regional.bvsalud.org
Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (HEMOBRÁS)	www.hemobras.gov.br
Federação Brasileira de Hemofilia (FBH)	www.hemofiliabrasil.org.br
International Conference on Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)	www.ich.org
LILACS	www.lilacs.bvsalud.org
Marketing Research Bureau (MRB)	www.marketingresearchbureau.com
Organização Panamericana de Saúde (OPAS)	www.paho.org
Organização Mundial de Saúde (OMS)	www.who.int
Portal Evidências	www.evidences.bvsalud.org
PubMed	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
Scientific Electronic Library Online (SciELO)	www.scielo.org
World Federation of Hemophilia (WFH)	www.wfh.org

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 REGULADORES SANITÁRIOS

No Brasil, a regulação sanitária conta com a atuação de uma agência reguladora. A Anvisa foi criada em 1999 como uma autarquia federal vinculada ao MS com a finalidade de promover a proteção da saúde da população (BRASIL, 1999). Neste panorama, a Anvisa é responsável pela regulação e controle dos medicamentos derivados do plasma humano (LUCCHESI, 2001). É ela quem determina as diretrizes para as atividades de registro, importação, comercialização, armazenamento, transporte, distribuição, fabricação e cumprimento das normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF) para medicamentos no Brasil (BRASIL, 2013b) .

Além das normas editadas pela agência sanitária, o Brasil conta ainda com leis, decretos e portarias de caráter geral e que formam a base regulamentar brasileira, como exemplo a Lei 6.360/1976 (BRASIL, 1976) - que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos - e a Lei 8.080/1990 (BRASIL, 1990) – que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes - entre outras. Neste contexto, a ordenação sanitária brasileira segue as orientações gerais da CF e das Leis Federais emanadas do poder legislativo, dos Decretos, portarias e resoluções vinculadas ao poder Executivo, cujo objetivo é dar cumprimento ao determinado pelo poder legislativo (CARAVANTE JÚNIOR, 2004).

Guardadas as diferenças, a Anvisa, semelhantemente a outras agências reguladoras do mundo, se preocupa com a publicação de normas que garantam o perfeito entendimento das ações necessárias ao controle dos assuntos que a ela foi delegada em sua criação, ou seja, regulamenta os produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária de forma a garantir a segurança da população brasileira. (BRASIL, 1976; CARAVANTE JÚNIOR, 2004).

Considerando os grandes produtores industriais de medicamentos no mundo, os EUA e a CE têm papel de destaque. Nos EUA, as rotinas sanitárias também são determinadas por uma agência reguladora que faz parte do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, *Food and Drug Administration* (FDA). Esta agência desenvolve suas regulações dentro das diretrizes gerais determinadas na Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (FDCA), promulgada pelo Congresso estadunidense. As normas do FDA encontram-se no Título 21 do Código Federal de Regulamentação (*Code of Federal Regulations* – CFR): além destes há a publicação de guias que orientam e direcionam os produtores de medicamentos (CARAVANTE JÚNIOR, 2004; EUA, 2014).

A *European Medicines Agency* (EMA), que é a Agência Europeia de Medicamentos, regulamenta os requisitos e as ações sanitárias que seus países membros devem seguir. Para tanto há duas formas: pelas *Commissions Directives* e pelos *Guidelines*. As primeiras são regras gerais, de conotação ampla e geral, enquanto os Guias abordam os temas de uma forma mais detalhada e objetiva. Essa regulação tem como um dos seus objetivos a harmonização das legislações sanitárias dos seus países membros, cuja finalidade é facilitar a intercambialidade de produtos na comunidade (CARAVANTE JÚNIOR, 2004).

Na esfera regional, devemos dar atenção aos países do MERCOSUL. Este bloco, cujo objetivo é a integração dos seus países membros por meio da livre circulação de bens, produtos e serviços foi criado no ano de 1991 com a assinatura do Tratado de Assunção por Brasil, Argentina, Paraguai e Uruguai. No ano de 2012 houve o ingresso definitivo da Venezuela como país membro, desta forma o MERCOSUL passou a ter cinco membros efetivos (MERCOSUL, 2013).

Assim como no Brasil, na Argentina também há uma autoridade reguladora, a *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* (ANMAT) criada em 1992 pelo Decreto n.º 1490. Sua função é a proteção da saúde humana por meio da garantia da qualidade dos medicamentos, alimentos, produtos médicos, reagentes de diagnósticos, cosméticos, suplementos alimentares e produtos domissanitários. A agência argentina também é responsável pelo registro de produtos, autorizações e controle sanitário para a produção, importação e comercialização dos produtos os quais estão submetidos a ela (ARGENTINA, 2013).

Nos demais países do MERCOSUL, ou seja, Paraguai, Uruguai e Venezuela, não há uma agência sanitária reguladora como no Brasil e Argentina. As ações sanitárias são desenvolvidas pelos seus próprios Ministérios da Saúde. No Paraguai e Uruguai, os assuntos sanitários estão vinculados a diretorias dentro do ministério. Estas diretorias atuam, de forma geral, como reguladores e fiscalizadores das atividades relacionadas a medicamentos, domissanitários, cosméticos, produtos para saúde entre outros (PARAGUAI, 2013; URUGUAI, 2013). Na Venezuela, diferentemente, não há uma diretoria para os assuntos sanitários. Contudo existe um instituto vinculado ao *Ministerio del Poder Popular para la Salud* (MPPS) que trata mais prontamente dos assuntos sanitários do país: O *Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel* (INHRR) (VENEZUELA, 2013).

Com a metodologia aplicada neste trabalho não foi possível localizar as legislações sanitárias de Paraguai, Uruguai e Venezuela que tratam da produção e controle de medicamentos hemoderivados.

4.2 ARCABOUÇOS JURÍDICOS-SANITÁRIOS PARA HEMODERIVADOS

A indústria farmacêutica de hemoderivados, devido às suas características inerentes e aos processos biológicos complexos, exige rigor nas legislações e normas que tratam o assunto. Nas tabelas abaixo, configuram-se as principais legislações, normas e guias que, ou de forma ampla ou de forma específica, relacionam-se com os medicamentos derivados do plasma, na Argentina, no Brasil, nos EUA e na CE.

Tabela 9 - Legislações, normas e guias argentinos que impactam nos hemoderivados

Legislações / Normas / Guias	Assunto
Lei 22.990/1983	Regulamenta atividades relacionadas com o sangue humano, seus componentes, derivados e subprodutos.
Resolução 70/2000	Plano nacional de sangue.
Resolução 516/2008	Atividades relacionadas com o sangue humano, seus componentes, derivados e subprodutos.
Disposição 7.284/1998	Normas gerais para a produção de produtos hemoderivados de origem plasmático. Guia para inspeções a laboratórios produtores e importadores de hemoderivados.
Disposição 1.682/2012	Aprova os requisitos e diretrizes sobre garantia da qualidade e boas práticas de fabricação aplicáveis aos bancos de sangue em seu caráter de estabelecimento fornecedores de plasma humano como material de partida para a produção de hemoderivados.
Disposição 7.729/2011	Aprova os requisitos e diretrizes para o registro de especialidades medicinais de origem biológica por comparabilidade.
Disposição 2.819/2004	Aprova as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação para fabricantes, importadores / exportadores de medicamentos.
Disposição 3.779/1998	Estabelece as normas gerais para a produção de produtos hemoderivados de origem plasmática.
Disposição 7.075/2011	Estabelece os requisitos e exigências para o registro de especialidades medicinais de origem biológica.

Tabela 10 - Legislações, normas e guias brasileiros que impactam nos hemoderivados

Legislações / Normas / Guias	Assunto
Lei Nº 6.360/1976	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.
Lei Nº 8.080/1990	Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências.
RDC Nº 46/2000	Dispõe o regulamento técnico para a produção e controle de qualidade de hemoderivados de uso humano.
Lei Nº 10.205/2001	Regulamenta o § 4º do art. 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.
RDC Nº 17/2010	Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos.
RDC Nº 55/2010	Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.
RDC Nº 58/2010	Dispõe sobre o regulamento técnico para procedimento de liberação de lotes de hemoderivados para consumo no Brasil e exportação.
Guia/2011	Guia para realização do exercício da comparabilidade para registro de produtos biológicos.
RDC Nº 49/2011	Dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registros de produtos biológicos e dá outras providências.
Guia/2011	Guia para elaboração de relatórios de estudo clínicos para fins de registro e/ou alterações pós-registro de produtos biológicos.
RDC Nº 50/2011	Dispõe sobre os procedimentos e condições de realização de estudos de estabilidade para o registro ou alterações pós-registro de produtos biológicos e dá outras providências.

Tabela 11 - Legislações, normas e guias estadunidenses que impactam nos hemoderivados

Legislações / Normas / Guias	Assunto
CFR Title 21 Part 210	Boas práticas de fabricação, processos, embalagem e armazenamento de medicamentos: generalidades.
CFR Title 21 Part 211	Boas práticas de fabricação para produtos farmacêuticos acabados.
CFR Title 21 Part 600	Produtos biológicos: disposições gerais.
CFR Title 21 Part 601	Licenciamento
CFR Title 21 Part 606	Boas práticas de fabricação para o sangue e componentes do sangue.
CFR Title 21 Part 607	Registro de fabricantes e registro de produtos derivados do sangue humano
CFR Title 21 Part 610	Normas gerais para produtos biológicos
CFR Title 21 Part 630	Requisitos gerais para hemoderivados, hemocomponentes e sangue.
CFR Title 21 Part 640	Normas complementares para o sangue humano e hemoderivados.
Guidance for Industry/1999	Guia para a submissão de componentes químicos, fabricação e controles e descrição de estabelecimentos de plasma humano, produtos biológicos, plasma animal e produtos derivados do plasma.
Guidance for Industry/1997	Guia para alterações em produtos biológicos aprovados.
Guidance for industry/1995	Guia para a garantia da qualidade de bancos de sangue.
Guidance for industry/1985	Guia para a uniformização de rotulagem para sangue e componentes do sangue.
Guidance for industry/2002	Guia para embalagens primárias e secundárias para medicamentos e medicamentos biológicos – perguntas e respostas.
Guidance for Industry/2006	Aprovação de sistemas da qualidade para as Boas Práticas de Fabricação.
Guidance for Industry/2004	Guia para medicamentos estéreis
Guidance for Industry/1999	Guia para embalagens primárias e secundárias para medicamentos e medicamentos biológicos

Tabela 12 - Legislações, normas e guias da comunidade europeia que impactam nos hemoderivados

Legislações / Normas / Guias	Assunto
Diretiva 2001/83/EC	Código comunitário relativo aos medicamentos de uso humano.
Diretiva 89/381/CE	Alarga o âmbito de aplicação das Diretivas 65/65/CE e 75/319/CE, relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas e que prevê disposições especiais para os medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos.
Regulação EC n° 726/2004	Estabelece os procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e institui a Agência Europeia de Medicamento.
Diretiva 2002/98/CE	Estabelece normas de qualidade e segurança em relação à colheita, análise, processamento, armazenamento e distribuição de sangue humano e de componentes sanguíneos.
Diretiva 2004/33/CE	Da execução à Diretiva 2002/98/EC no que respeita a determinadas exigências relativas ao sangue e aos seus componentes.
EMA/CHMP/BWP/4292241/2003	Orientação para o uso de matérias primas e produtos intermediários como fontes de fabricação para medicamentos biológicos não recombinantes.
EMA/CHMP/BWP/706271/2010	Orientações para medicamentos derivados do plasma humano.
CPMP/BWP/4663/2003	Orientações sobre os requisitos para a certificação do arquivo principal de plasma.
CHMP/437/2004	Orientação para medicamentos biológicos similares.
EMA/CHMP/BWP/3794/2003	Orientações para os requerimentos dos dados científicos para o arquivo principal de plasma.
Diretiva 91/356/EEC	Estabelece os princípios e diretrizes das boas práticas de fabricação de medicamentos para uso humano.
Eudralex /Volume 4	Orientações para as boas práticas de fabricação de medicamentos de uso humano e veterinário.
Eudralex/Volume 4/Annex 14	Produção de medicamentos derivados do sangue e plasma humano.

4.3 LEGISLAÇÕES BRASILEIRAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE HEMODERIVADOS E AS LEGISLAÇÕES INTERNACIONAIS

4.3.1 Estruturação e atualização normativa

A comparação da estruturação das normas brasileiras com as normativas estrangeiras torna-se importante uma vez que os arranjos e ordenações de construção são diferentes.

As legislações brasileiras, incluindo as legislações sanitárias, são atualizadas pela publicação de uma nova norma que substitui parcialmente ou totalmente o ato anterior. Este fato, por vezes, provoca no setor regulado dúvidas metodológicas de trabalho, considerando que uma norma poderá estar vigente com alguns de seus artigos válidos, outros modificados e outros caducos. Desta forma, esta norma torna-se um emaranhado de definições que se localizam em documentos diferentes podendo gerar dúvidas, erros e falhas de interpretação.

Não obstante, as numerações indicativas das normas reformuladas por completo não são mantidas. Esta metodologia de trabalho da legislação brasileira quebra uma sequência lógica-cultural dos usuários da mesma, confundindo-os em vários momentos, além de tornar seus trabalhos mais difíceis e morosos.

Esta observação também foi concluída por Caravante Jr (CARAVANTE JÚNIOR, 2004) trazendo o seguinte relato:

(...) no aspecto do processo hierárquico das leis no Brasil, a aprovação de alterações em aspectos individuais das leis e regulamentos mantém as normas originais, apensando-se a essas as novas normas com novos números. Isso faz com que para uma determinada lei – a de nº 6.360 / 76, por exemplo, existam 15 (quinze) alterações aprovadas pelo Congresso Nacional desde a sua promulgação até os dias de hoje. Essas alterações não constam do texto original, levando o pesquisador, e logicamente todo o pessoal das áreas jurídicas dos interessados, a se preocuparem em fazer individualmente as compilações, consolidando as ideias e sujeitando-se a conflitos e confusões de entendimento. Não há, para melhor entendimento, um consolidado oficial, obrigando o interessado a manter os assuntos anexados e referenciando a sua busca em diversos números de leis, decretos ou resoluções que tratam do mesmo tema.

Como exemplo, onde a inclusão ou exclusão de partes da norma, feitos por outra, podem causar dificuldades e confusões é a RDC 58/2010 – Anvisa. Esta norma dispõe sobre o regulamento técnico para procedimento de liberação de lotes de hemoderivados para consumo no Brasil e exportação (BRASIL, 2010d), revogou o § 2º do art. 3º, art. 5º e o § 2º do art. 6º da RDC 46/2000. Deste modo, para o setor regulado consolidar as obrigações impostas por alguma norma, ele obrigatoriamente deverá observar a regulamentação da outra norma (quando aplicável) e, além disso, consolidar e pacificar o assunto por conta própria. Este fato pode gerar dúvidas e más interpretações das legislações.

Logo, seria interessante se as normas brasileiras mantivessem suas numerações de origem, e que suas revisões fossem feitas com a inclusão, alteração ou exclusão das partes, resultando sempre em uma norma oficial compilada no final das mudanças. Deste modo, seria possível manter o histórico e a continuação de determinado assunto desde sua publicação inicial.

As legislações publicadas pela *EMA* e pelo *FDA* ao contrario da legislação brasileira, possuem uma consolidação oficial final, ou seja, as normas pesquisadas nos sítios eletrônicos sempre serão suas últimas versões. Além disso, a numeração de identificação das normas é mantida ao longo das revisões.

4.3.2 Produção e Controle de Hemoderivados - Resolução RDC Nº 46, de 18 de maio de 2000.

Esta resolução foi publicada considerando a necessidade de regulamentar os processos de produção e controle de qualidade de hemoderivados de uso humano, além disso, a emissão desta norma considerou o desenvolvimento científico e tecnológico na área de produção de produtos de origem plasmática e sobretudo, pela importância de compatibilizar a legislação nacional com os instrumentos harmonizados no âmbito do MERCOSUL, pois esta norma resulta da internalização da resolução MERCOSUL/GMC/RES. N°33/1999 (MERCOSUL, 1999; BRASIL, 2000).

Esta legislação está organizada em três partes: corpo da norma, anexo I e anexo II. O corpo da norma trás ao setor regulado os conceitos que deverão ser observados durante sua aplicação além de delimitar e determinar ações de caráter geral para a produção e o controle de qualidade dos produtos derivados do plasma sanguíneo.

O primeiro anexo desta normatização trata diretamente e especificamente da produção e controle de qualidade dos seguintes medicamentos hemoderivados: albumina humana, Imunoglobulina humana normal e específica concentrado de FVIII, concentrado de FIX e complexo protombínico. Já o segundo anexo lista os aeroportos e portos autorizados a receber hemoderivados importados.

Característica importante a ser observada nesta norma é que a produção e o controle da qualidade dos produtos intermediários e produtos terminados são detalhados, com a intenção de esclarecer aos produtores e aos importadores de hemoderivados, o que eles devem seguir. Todavia este detalhamento possui alguns pontos que se divergem frente a algumas legislações internacionais.

A Tabela 13 resume os principais pontos de divergência da norma brasileira em relação às tendências mundiais de legislações de produção e controle de hemoderivados:

Tabela 13 - Principais diferenças entre a norma brasileira, RDC 46/2000, e as normas mundiais que tratam da produção e controle da qualidade de hemoderivados

Diferenças	Brasil	Argentina	Comunidade Europeia	Estados Unidos
Norma específica para produção e controle de Hemoderivados	Sim	Sim ^I	Não	Não
Monografia dos principais hemoderivados em Farmacopeia	Sim	ND ^{II}	Sim	Não
Caracterização de Plasma para fabricação de Hemoderivado	Indefinido	Material de partida	Material de partida	Material de partida
Caracterização de processo e controle por produto.	Sim	Não	Não	Não
Definição de processos	Na norma de forma detalhada	Em outras normas/guias de forma ampla	Em normas/guias de forma ampla	Em normas/guias de forma ampla
Controle em processo	Na norma de forma detalhada	Em outras normas/guias de forma ampla	Em normas/guias de forma ampla	Em normas/guias de forma ampla
Controle produto acabado	Na norma de forma detalhada e alguns produtos na farmacopeia	ND ^{II}	Farmacopeia	Em normas/guias de forma ampla
Especificações de controle de qualidade	Na norma de forma detalhada e alguns produtos na farmacopeia	ND ^{II}	Farmacopeia	Em normas/guias de forma ampla

^I Apenas generalidades. Não descreve os processos produtivos e não relaciona testes de controle de qualidade bem como seus critérios de aceitação.

^{II} Não disponível para consulta.

O fato de o Brasil ter uma norma muito detalhada pode por vezes limitar nossos pesquisadores no desenvolvimento de novas tecnologias e métodos fabricação. Considerando que os processos de fabricação, os controles em processo e seus critérios de avaliação, são determinados e definidos durante a fase de desenvolvimento do produto, a determinação prévia pela norma poderá tornar-se um impeditivo à criatividade. Neste contexto, a norma em uma última estância poderá limitar o desenvolvimento tecnológico brasileiro nesta área, pois será encarada, pelos pesquisadores, como impeditivo a busca de caminhos alternativos.

Outro ponto da norma que traz conflito é a indefinição de qual farmacopeia deve ser utilizada, pois, ora alguns testes têm a indicação da Farmacopeia Europeia, ora outros possuem o da Farmacopeia Americana. De acordo com o art.1 da RDC 37/2009 (BRASIL, 2009), que trata da admissibilidade das farmacopeias estrangeiras, a utilização de uma farmacopeia estrangeira é permitida na ausência de monografia na FB (BRASIL, 2009). Desta forma, o item A.3.1.6. da RDC 46/2000 (BRASIL, 2000) diverge da regra geral, especificando que: “(...) Os ensaios realizados devem cumprir com os requisitos estabelecidos nas monografias descritas nas Farmacopeias dos Estados Unidos (USP) ou Europeia (Eu.Ph.), última edição” (BRASIL, 2000). Contudo, como na FB 5ª edição há monografias para alguns hemoderivados, para estes, a FB deve ser a de primeira escolha.

No contexto do arcabouço sanitário, a Argentina também possui norma específica para a produção e controle de hemoderivados: *Disposición 3.779/1998* (ARGENTINA, 1998). Contudo, diferentemente da norma brasileira, esta legislação trás apenas generalidades. Deste modo a legislação permite maior abertura aos seus produtores de derivados plasmático no âmbito de controle e processo e especificações de produção pré-definidas.

Outro ponto importante da norma argentina que se destaca é a presença de um anexo, que nada mais é que um guia para inspeções aos laboratórios produtores de medicamentos derivados do plasma (ARGENTINA, 1998). A norma argentina – *Disposición 3.779/1998* (ARGENTINA, 1998) – e a norma brasileira – RDC 46/2000 (BRASIL, 2000) – deveriam ser semelhantes, pois ambas derivam da resolução MERCOSUL/GMC/RES. N° 33/1999 (MERCOSUL, 1999).

Considerando que o objetivo do MERCOSUL é o livre comércio entre seus membros e que as questões sanitárias são extremamente relevantes às diferenças entre as suas normas de produção e controle de medicamentos hemoderivados pode comprometer este objetivo.

Nas normas europeias e americanas, as especificações de processo e controle são definidas em guias orientativos de forma geral e ampla. Para a CE, em sua farmacopeia, há também definições referentes às análises de controle da qualidade, às quais os hemoderivados devem ser submetidos e define os critérios de aceitabilidade para cada teste.

Desta forma, as características de análise de controle dos produtos da norma brasileira poderiam ser listadas e descritas apenas em suas referidas monografias na farmacopeia. Este ajuste deixaria a RDC 46/2000 mais flexível e permitiria maior clareza ao setor regulado quanto aos requisitos intrínsecos mínimos do produto.

Outro ponto discutível no ordenamento sanitário brasileiro é a classificação do plasma. De acordo com a RDC 46/2000 (BRASIL, 2000) o plasma, que é a porção líquida do sangue (CAIRUTAS, 1985; BRASIL, 2000; ADATI, 2006), assume oito diferentes definições. Todavia, a norma não esclarece se o plasma destinado à indústria farmacêutica é um insumo farmacêutico ativo, um material de partida ou simplesmente um hemocomponente. Esta indefinição gera dúvidas nas tratativas sanitárias a serem tomadas quanto ao plasma, não só para o setor regulado, mas também para os agentes reguladores. A tratativa argentina deste contexto é clara quanto à determinação do plasma como material de partida (ARGENTINA, 2012) assim como nos EUA (EUA, 1999) e a CE que comungam do mesmo entendimento (EUROPA, 2012).

Neste contexto de diferenças, o teste de pirogênio em hemoderivados é outro exemplo. Este teste avalia o produto terminado quanto à presença de substâncias, que inseridas no organismo humano, têm a capacidade de desencadear a reação de febre (MELANDRI *et al.*, 2010). Este teste pode ser executado por três técnicas distintas, sendo uma *in vivo* e duas *in vitro*.

O teste *in vivo* consiste na utilização de animais de teste – coelhos. Estes coelhos são inoculados com o medicamento teste, e suas temperaturas corporais são monitoradas (FREITAS, 2008; BRASIL, 2010a; MELANDRI *et al.*, 2010). Quanto aos testes *in vitro*, há o teste com o Lisado do *Limulus polyphemus* (LAL), que se caracteriza pela capacidade do reagente do LAL reagir na presença de endotoxinas (FREITAS, 2008; MELANDRI *et al.*, 2010). Outra técnica *in vitro*, é o Teste de Ativação de Monócitos (MAT). Este teste baseia-se na mimetização da cadeia da febre por liberação de citocinas a partir de cultura de células (MELANDRI *et al.*, 2010).

Este ponto é emblemático em nossa legislação. Enquanto a norma brasileira, RDC 46/2000 (BRASIL, 2000), não permite testes *in vitro* para a pesquisa de pirogênio, tanto a CE quanto os EUA determinam que, com base em evidências científicas e validados, os testes para pirogênio *in vitro* possuem equivalência com o teste *in vivo*, e poderão ser utilizados (EUROPA, 2010).

A utilização de animais em testes, principalmente nos últimos anos, estão no centro de vários debates éticos (MORALES, 2008). Defensores da não utilização de testes com animais argumentam que estes testes provocam o sofrimento descabido e desnecessário aos animais (RAYMUNDO;GOLDIM, 2002; CAZARIN; CORRÊA;ZAMBRONE, 2004). Em oposição, outro tanto de pessoas defende que a utilização de modelos vivos ainda é necessária, pois não é possível, na maioria das vezes, simular a complexidade biológica em testes *in vitro*. De maneira geral, as duas correntes possuem considerações relevantes, consistentes e lógicas. Assim, a comunidade científica se esforça cada vez mais em desenvolver testes de laboratório em substituição aos animais, capazes de simular a complexidade biológica de um ser vivo, com a segurança necessária para que não ocorra o comprometimento da segurança nos produtos destinados ao consumo humano (RAYMUNDO;GOLDIM, 2002; CAZARIN; CORRÊA;ZAMBRONE, 2004).

Outro teste exigido pela norma brasileira sem possibilidade de substituição por modelos *in vitro* é o Teste de Inocuidade ou Toxicidade Inespecífica (BRASIL, 2000). Este teste consiste na inoculação do medicamento em camundongos e como critério de aceitação, considera-se o número de animais mortos (BRASIL, 2010a). Nas monografias para hemoderivados constantes na FB 5ª edição, este teste é

solicitado apenas em alguns hemoderivados (BRASIL, 2010b). Para os medicamentos hemoderivados produzidos na Europa este teste não é exigido para liberação dos lotes produzidos.

As definições de processo de BPF na RDC 46/2000 (BRASIL, 2000) tem a intenção de reforçar a necessidade de garantir a qualidade do produto, porém no ordenamento sanitário brasileiro existe norma específica que trata deste assunto, a Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, que dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos (BRASIL, 2010c). Deste modo, mais uma vez, a redundância de assuntos e as diferentes dinâmicas do ciclo de vida das normas, em algum momento poderão gerar divergências e conflitos. Coerentemente, por este assunto ser regulado por norma específica, é desnecessária a repetição na norma de produção e controle da qualidade de hemoderivados.

De forma geral, entende-se que a RDC 46/2000 (BRASIL, 2000) no contexto do desenvolvimento e da produção hemoderivados no Brasil, precisa ser revisada ou até mesmo reeditada, distribuindo seus assuntos específicos em outras normas e à farmacopeia. Esta ação poderá promover maior clareza ao assunto bem como dirimir e evitar dúvidas e conflitos de interpretação.

Seria interessante que assuntos exclusivamente técnicos fossem tratados em forma de guias orientativos, pois desta forma, um padrão desejável seria criado, porém sem a obrigatoriedade que uma norma impõe.

Quanto aos testes de controle da qualidade descritos na norma, estes poderiam ser suprimidos da mesma e descritos na FB. Desta forma, os testes estariam concentrados em um documento único, facilitando as consultas do setor regulado bem como as atualizações e modificações do setor regulador, diminuindo a possibilidade de termos no ordenamento sanitário dois padrões diferentes ao mesmo tempo.

As tratativas sobre os pontos de entrada dos hemoderivados no país poderiam ser descritos nas diretrizes específicas da área da Anvisa, que trata de portos, aeroportos e fronteiras.

4.4 PROPOSIÇÃO DE MODELO DE MONOGRAFIA PARA MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS

O proposito deste modelo é tornar as monografias de hemoderivados mais objetivas e de fácil utilização. Esta objetividade e fácil utilização trazem mais assertividade e minimização de erros pré-analíticos e analíticos durante as atividades laboratoriais.

4.4.1 Modelo

NOME DA MONOGRAFIA
A. DEFINIÇÕES A.1 Substância ativa A.2 Forma Farmacêutica A.3 Via de Administração A.4 Aditivos na Fórmula A.5 Características
B. TESTES DE PRODUTO
C. TESTES DE SEGURANÇA
D. ROTULAGEM
E. ARMAZENAMENTO
F. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Quadro 3 – Esquema do modelo de monografia proposto

4.4.2 Definições de preenchimento e teste do modelo proposto

Para o preenchimento e teste do modelo proposto, foi escolhido o hemoderivado Fator de von Willebrand. Este produto ainda não é descrito na FB e nem na farmacopeia americana, deste modo, utilizaremos a farmacopeia europeia como referência para determinação dos critérios de aceitação dos testes específicos do produto. Dos testes propostos, os que estão descritos na FB, devem ter preferência de escolha.

É imperativo que, antes da utilização desta monografia, os testes propostos para o teste do modelo neste trabalho deverão ser confirmados em bancada de análise.

4.4.2.1 Nome da monografia

Refere-se como a monografia será identificada dentro da FB. Este item deve levar em consideração a Denominação Comum Brasileira (DCB).

4.4.2.2 Definições

Esta parte da monografia está destinada a promover as primeiras informações do produto em análise. Torna-se importante, pois irá criar condições iniciais de análise ao analista, permitindo a este um conhecimento inicial do medicamento que será analisado. Este fato torna-se importante, pois com estas informações erros pré-analíticos e analíticos poderão ser minimizados e/ou evitados.

O primeiro item a ser inserido é o número e a descrição da substância ativa, conforme a Descrição Comum Brasileira (DCB). Na ausência da DCB, a Denominação Comum Internacional (DCI) deve ser utilizada. Com esta informação, pretende-se diminuir os erros por trocas e por confusões de nomenclaturas.

A forma farmacêutica deve ser descrita de forma clara e objetiva. Este ponto da monografia fornece ao analista as primeiras informações sobre o produto,

promovendo uma primeira ideia dos caminhos analíticos que serão seguidos. Neste contexto, a via de administração também apresenta algumas informações primordiais e extremamente necessárias à condução da análise.

Na formulação de hemoderivados, alguns adjuvantes como conservantes e estabilizantes são proibidos. Este item é importante, pois nele podem ser obtidas informações, de forma rápida e precisa, sobre quais adjuvantes são proibidos para o produto em análise.

Na parte do item “características”, são apresentadas informações importantes sobre o produto em análise além de conter uma descrição do mesmo.

4.4.2.3 Testes de produto

Esta parte da monografia destina-se à descrição das análises gerais as quais o produto terminado deverá ser submetido para sua aprovação. Além de determinar o rol de ensaios que o produto deverá ser submetido, também mostra a determinação dos critérios de aceitação para cada teste. São exemplos de testes de produto: pH, água, Osmolalidade, teor, identificação e etc.

Para o teste do modelo proposto neste trabalho, os Testes de Produto foram descritos no Quadro 4.

TESTES	OBSERVAÇÕES
Aparência	Este permite a quem analisa o produto terminado a verificar de forma simples e rápida se o medicamento está com suas características visuais em acordo com o padrão definido.
Solubilidade	Estes testes estão relacionados com a caracterização físico-química do produto. Alguns deles se relacionam com a forma farmacêutica e via de administração do medicamento.
pH	
Osmolalidade	
Proteínas Totais	
Água	
Doseamento	Estes testes são importantes para a aprovação do produto terminado. Por meio deles se verifica a quantidade e a identidade do produto ativo, que neste caso específico, de proteína, está dentro ou fora do critério da aceitação do produto em referência ao valor do rótulo do mesmo.
Identificação	

Quadro 4 - Testes de produto

4.4.2.4 Testes de Segurança

Testes com o propósito de verificar as características microbiológicas e contaminações por agentes físicos deverão ser relacionados neste tópico. Produtos de degradação (quando houver) ou outras substâncias que podem causar efeitos indesejados ou comprometer a qualidade do medicamento também devem ser relacionados. Para testes já descritos na FB deve constar a referência cruzada.

De acordo com o medicamento escolhido, para o teste deste modelo de monografia proposto, os Testes de Segurança foram:

TESTES	OBSERVAÇÕES
Esterilidade	Os testes de segurança se definem pela segurança do paciente. São nestes testes que se evidencia que o medicamento está próprio para uso.
Pirogênio ou Endotoxina Bacteriana	
Hemaglutinina Anti-A e Anti-B	

Quadro 5 - Testes de segurança

4.4.2.5 Rotulagem

Neste item da monografia, deverão ser descritas características gerais das embalagens frente às necessidades de segurança e qualidade do produto. Contudo, a legislação específica que trata do assunto deverá ser referenciada em primeira escolha.

4.4.2.6 Armazenamento

As características de armazenamento são de fundamental importância para a qualidade e efetividade de qualquer medicamento, se necessária alguma condição específica de armazenamento, esta deverá ser descrita neste item. As legislações específicas que versam sobre o assunto deverão ser respeitadas.

4.4.2.7 Referências Bibliográficas

Neste item, todas as referências utilizadas como informação para a elaboração da monografia deverão ser listadas.

4.4.3 Teste do modelo de monografia proposto

FATOR DE von WILLEBRAND HUMANO

A. DEFINIÇÕES

A.1. Substância Ativa
DCB - 03815 – Fator de von Willebrand

A.2. Forma Farmacêutica
Pó liofilizado

A.3. Via de Administração
Via endovenosa

A.4. Aditivos na Fórmula
É vedado o uso de conservantes (BRASIL,2000).
É proibida a utilização de antibióticos na formulação de hemoderivados (BRASIL, 2000).

A.5. Características

O fator de von Willebrand (FvW) é uma proteína plasmática, glicosilada e multimérica participante do sistema de coagulação sanguínea (SADLER, 1998; JOAO, 2001). Esta proteína da coagulação é produzida pelas células endoteliais e pelos megacariócitos (LILLICRAP;JAMES, 2009; CHTOUROU, 2013). Suas principais funções são: a) atuar na agregação plaquetária, promovendo a adesão destas aos locais de lesão; b) atuar como transportador e estabilizador da estrutura heterodímera do FVIII da coagulação (RAINES *et al.*, 1990; SADLER, 1998; JOÃO, 2001; SAROUTE *et al.*, 2007; CHTOUROU, 2013).

B. TESTES DE PRODUTO

B.1. Aparência
Pó Liofilizado: pó branco ou levemente amarelado, característica sólida quebradiça (BRASIL, 2010b; EUROPA, 2014).

Solução Reconstituída: solução deve estar incolor ou levemente amarelada, deve estar límpida e isenta de partículas (BRASIL, 2010b; EUROPA, 2014).

B.2. Solubilidade
Proceder à reconstituição do pó liofilizado conforme orientações na bula do medicamento. A amostra deve apresentar-se totalmente dissolvida em solução incolor ou levemente amarelada. Deve estar límpida e isenta de partículas. Todo o pó liofilizado deverá estar em solução (BRASIL, 2010b).

B.3. pH
Executar método geral 5.2.19*
Valor de referência: 6.5 até 7.5 (PRISTA *et al.*, 2003; EUROPA, 2014).

* Número do método geral na Farmacopeia Brasileira 5ª edição.

B.4. Osmolalidade

Executar método geral 5.2.28

Valor de referência: mínimo de 240 mosmol/kg (PRISTA *et al.*, 2003; EUROPA, 2014).

B.5. Proteínas Totais

Determinar pelo método geral 5.3.3.2 - Determinação de Nitrogênio pelo Método de Kjeldahl. Se necessário, diluir a preparação reconstituída com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) de forma a obter uma solução contendo cerca de 15mg de proteínas em 2 mL. A um tubo de centrifuga de fundo redondo, adicionar 2mL desta solução, 2mL de solução de molibdato de sódio a 7,5% (p/v) e 2mL de mistura de ácido sulfúrico isento de nitrogênio e água (1:30). Agitar e centrifugar durante 5 minutos. O líquido sobrenadante deve ser decantado, permitindo que o tubo seja enxuto sobre um papel de filtro. Calcular o teor em proteínas multiplicando o resultado por 6,25. Este método pode não ser aplicável a certos produtos, notadamente aos que não contêm estabilizante proteico como a albumina, sendo utilizado outro método validado para este teste (BRASIL, 2010a; EUROPA, 2014).

B.6. Água

Para determinação de água, executar um dos seguintes métodos gerais (BRASIL, 2010b):

- Método semimicro – 5.2.20.3
- Método de perda por dessecação – 5.2.9
- Método de espectrofotometria de absorção no infravermelho – 5.2.14

Valor de referência: no máximo 2,0% (BRASIL, 2010a).

B.7. Doseamento

B.7.1. Fator de von Willebrand

Determinar a atividade do cofator de ristocetina. Preparar diluições apropriadas da amostra reconstituída e da preparação de referência, utilizando como diluente solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) e albumina humana a 5% (p/v). Adicionar, a cada preparação, uma quantidade apropriada de uma mistura contendo plaquetas humanas estabilizadas e ristocetina A. Misturar numa lâmina de vidro com movimentos circulares suaves durante 1 minuto. Deixar em repouso durante 1 minuto e efetuar a leitura do resultado em fundo escuro e iluminação lateral. A última diluição que apresentar uma aglutinação nitidamente visível indicará o título da amostra. Como testemunho negativo deve ser utilizado o diluente (BRASIL, 2010b; EUROPA, 2014).

Valores de referência: A potência estimada é de no mínimo 80% e no máximo 120% da atividade aprovada para o produto (BRASIL, 2010b; EUROPA, 2014). Os limites de confiança (P=0,95) não são menores que 80% e não mais que 120% do valor estimado (BRASIL, 2010b).

B.7.2. Fator VIII da Coagulação

Executar o teste conforme método geral 5.5.1.7.

Valores de referência: Este teste é executado quando o fator VIII da coagulação humana é maior do que 10UI em uma amostra que contenha 100UI

de fator de von Willebrand. A potência estimada não é menor que 60% e não é maior que 140%. Os limites de confiança ($P=0,95$) não são menores que 80% e não são maiores que 120% da potência estimada (BRASIL, 2010b).

B.8. Identificação

Este teste tem o a intenção de determinar a origem do medicamento, ou seja, deverá ser verificado se a proteína em questão é de origem humana. Amostras do produto acabado deverão ser submetidas a testes com pelo menos três antissoros específicos e funcionantes (BRASIL, 2000). Obrigatoriamente, um dos antissoros testados deverá ser humano. Para tal, métodos imunológicos (método geral - 5.6) deverão ser empregados.

Em complementariedade para o teste de identificação, os testes de teor deverão estar aprovados dentro de seus valores de referência.

C. TESTES DE SEGURANÇA

C.1. Esterilidade

Executar o método geral 5.5.3.2.1

Valor de referência: Cumpre o teste.

C.2. Pirogênio ou Endotoxina Bacteriana

C.2.1. Pirogênio

Determinar conforme método geral 5.5.2.1

Valor de referência: Cumpre o teste

C.2.2. Endotoxina Bacteriana

A execução do teste de Endotoxina Bacteriana em substituição ao teste de pirogênio in vivo só poderá ser executado mediante conclusão satisfatória de sua validação e comprovação de equivalência de resultados.

Determinar conforme método geral 5.5.2.2

Valor de referência: Menor que 0,05 UE / UI do produto (EUROPA, 2014).

C.3. Hemaglutininas anti-A e anti-B

Proceder conforme descrito no método geral 5.5.1.9 - "Determinação de títulos de hemaglutininas Anti-A e Anti-B". Diluir a amostra reconstituída com uma solução de cloreto de sódio 0,9% (p/v) até concentração de 3UI/mL (BRASIL, 2010a; EUROPA, 2014).

Valores de referência: As diluições a 1/64 não apresentam sinais de aglutinação. Cumpre o teste (EUROPA, 2014).).

D. ROTULAGEM

A rotulagem deve obedecer as diretrizes das legislações vigentes que tratam do assunto.

E. ARMAZENAMENTO

Conforme determinado do desenvolvimento do produto e conseqüentemente em seu registro sanitário.

F. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

RASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 46, de 18 de maio de 2000. Aprova o regulamento técnico para a produção e controle de qualidade de hemoderivados de uso humano. *Diário Oficial da União*. Brasília. 19 Mai. 2000. Seção 1, p.41.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, volume 1. 5ª Ed. ANVISA. Brasília. 2010a. p.546.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, volume 2. 5ª Ed. ANVISA. Brasília. 2010b. p.904.

CHTOUROU, S. Production and clinical profile of human plasma coagulation factor VIII. In: J. BERTOLINI; N. GOSSJ. CURLING (Ed.). **Production of plasma proteins for therapeutic use**. Estados Unidos: Wiley, 2013. p.690.

EUROPA. **European Pharmacopoeia 8th Edition**. Strasbourg Cedex (França): EDQM. 2014

JOÃO, C. Doença de von Willebrand. **Medicina Interna**, v. 8, n. 1, p. 28-36. 2001.

LILLICRAP, D.; JAMES, P. **Enfermedad de von Willebrand: introducción para médicos de atención primaria**. Québec (Canadá): Federación Mundial de Hemofilia. 2009. 14 p.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R.; LOBO, J. S. **Tecnologia Farmacêutica - I Volume**. 6ª Ed. Portugal: Fundação Calouste Gulbenkian, v.I. 2003. 785 p.

RAINES, G.; AUMANN, H.; SYKES, S.; STREET, A. Multimeric analysis of von Willebrand factor by molecular sieving electrophoresis in sodium dodecyl sulphate agarose gel. **Thromb Res**, v. 60, n. 3, p. 201-212. 1990.

SADLER, J. E. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. **Annu. Rev. Biochem.**, v. 67, n. 1, p. 395-424. 1998.

SAROUTE, A. N. R.; BRADÃO, C. M. D. A.; GUEDES, M. A. V.; FILHO, C. C.; POMERANTZEFF, P. M. A. Paciente portadora de doença de von Willebrand submetida a cirurgia de valva mitral: uma estratégia para o controle da coagulopatia. **Arq Bras Cardiol**, v. 88, n. 1, p. 4-6. 2007.

5 CONCLUSÃO

Considerando a forma de legislar sobre o assunto, não é possível determinar qual modelo é melhor ou de maior eficiência. Porém, em alguns momentos, pela sobreposição de normas sem uma continuação lógica de suas numerações, normas que revogam parcialmente ou incluem partes em normas preexistentes, determinam ao pesquisador, ao usuário e ao setor regulado brasileiro dificuldades em pesquisar e consolidar as legislações sanitárias vigentes. Esta estrutura obriga a todos, consultar diversos arquivos simultaneamente, o que pode gerar erros e falhas de interpretação.

Em específico, quanto à norma de produção e controle de hemoderivados (RDC 46/2000), é evidente que o Brasil precisará evoluir ainda mais, face à nova realidade que se constrói no país, ou seja, a realidade de produtor de medicamentos derivados do sangue humano. A Tabela 14 apresenta os principais pontos da legislação brasileira que sugere-se necessidade de ser avaliados e discutidos com o objetivo de aprimoramento e ampliação, permitindo uma evolução da indústria nacional de forma mais acelerada, porém sem perder o foco na segurança e eficácia dos medicamentos derivados do plasma. Neste contexto, a sugestão de desconsiderar esta norma específica de produção e controle de hemoderivados, pois a maioria de suas tratativas estão presentes em outras normas já existentes, e a elaboração de Guias orientativos seja uma alternativa válida.

Tabela 14 – Considerações para a avaliação e discussão sobre as diferenças da legislação brasileira de produção e controle da qualidade de hemoderivados em relação à normatização internacional

Diferenças da Norma Brasileira	Considerações
Norma específica para produção e controle de Hemoderivados	Reescrever a norma de uma forma menos detalhada ou substituí-la por Guias.
Detalhamento e limitação de processo e controle em processo	Considerando que os processos fabris e controles em processo, bem como seus critérios de avaliação, são determinados e definidos durante a fase de desenvolvimento do produto, a determinação prévia pela norma poderá tornar-se um impeditivo ao desenvolvimento de novas tecnologias.
Monografia dos principais hemoderivados em Farmacopeia	Unificar as informações relativas aos testes para produto terminado e suas especificações na farmacopeia brasileira. A duplicidade de informações (na norma e na farmacopeia) pode gerar dúvidas ao setor regulado e a possibilidade de informações conflitantes torna-se maior.
Caracterização de Plasma para fabricação de Hemoderivado	Definir se o plasma para a fabricação de hemoderivados é um Insumo Farmacêutico ou um Material de Partida ou um Hemocomponente.
Utilização de Testes <i>in vitro</i>	Diversos embates éticos envolvem a utilização de animais em testes farmacêuticos, assim, é necessário avaliar a aplicabilidade dos testes <i>in vitro</i> validados.
Definições de regras de Boas Práticas de Fabricação	Considerando que o ordenamento sanitário brasileiro já possui norma específica para este assunto, os assuntos referentes a BPF poderiam ser tratados apenas em sua norma específica.
Caracterização de processo e controle produto a produto.	A norma deveria tratar de aspectos sanitários de forma ampla. Este detalhamento poderá ser feito nos instrumentos mais apropriados como a Farmacopeia.
Pontos de entrada no Brasil para os medicamentos Hemoderivados importados	Estes pontos de entrada podem ser definidos em legislação específica da área da Anvisa que cuida das fronteiras brasileiras.
Atualizações e revisões da norma	Nas atualizações e revisões das normas brasileiras seria muito importante que o número de identificação da norma fosse mantido, além de uma compilação oficial das alterações disponível ao setor regulado, evitando erros de interpretação e equívocos.

REFERÊNCIAS

- ADATI, M. C. **Produtos hemoderivados no contexto da vigilância sanitária**. 160 p. Dissertação. (Mestrado em Vigilância Sanitária) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade, Fundação Osvaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2006.
- AMORIN FILHO, L. D. M. Cenário mundial do fracionamento industrial de plasma e da produção de hemoderivados. **Divulgação em Saúde para Debate**, v. 50, n. 1, p. 93-101. 2013.
- ANDRADE, N. S. D. **Contribuições ao debate sobre a produção de hemoderivados no Brasil**. 70 p. Dissertação. (Mestrado Profissionalizante em Vigilância Sanitária) - Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Brasília, 2009.
- ARGENTINA. Ministerio de Salud. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición N° 3.779/98 - Establécense normas generales para la producción de productos hemoderivados de origen plasmático. *Boletín Oficial de la Nación*. Argentina. 21 Ago. 1998.
- _____. Ministerio de Salud. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición N° 1.682, de 21 de março de 2012. Apruébanse los requisitos y lineamientos sobre Aseguramiento de Calidad y Buenas Prácticas de Fabricación a Bancos de Sangre en su carácter de Establecimientos Proveedores de Plasma Humano como Material de Partida para la Producción de Hemoderivados. *Boletín Oficial de la Nación*. Argentina. 27 Mar. 2012.
- _____. **Qué es la ANMAT?**. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. 2013. Disponível em: < www.anmat.gov.ar >. Acessado em: 25 Nov 2013.
- BRASIL. Congresso Nacional. Lei N° 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. Brasília. 24 Set. 1976. p. 12647.
- _____. Congresso Nacional. Constituição da República Federativa do Brasil. *Diário Oficial da União*. Brasília. 05 Out. 1988. p.1.
- _____. Congresso Nacional. Lei N° 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 União*. Brasília. 20 Set. 1990. p. 18055.
- _____. Congresso Nacional. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de

Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União*. Brasília. 27 jan. 1999. Seção 1, p. 21.

- _____. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 46, de 18 de maio de 2000. Aprova o regulamento técnico para a produção e controle de qualidade de hemoderivados de uso humano. *Diário Oficial da União*. Brasília. 19 Mai. 2000. Seção 1, p.41.
- _____. Congresso Nacional. Lei Nº 10.205, de 21 de março de 2001. Regulamenta o parágrafo 4º do art. 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 adequadas dessas atividades, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. Brasília. 23 Mar. 2001a. p.1.
- _____. Presidência da República. Decreto Nº 3.990, de 30 de outubro de 2001. Regulamenta o art. 26 da Lei 10.205, de 21 de março de 2001, que dispõe sobre a coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, e estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades. . *Diário Oficial da União*. Brasília. 31 Out. 2001b. Seção 1, p.1.
- _____. Presidência da República. Lei Nº 10.972, de 2 de dezembro de 2004. Autoriza o Poder Executivo a criar a empresa pública denominada Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia - HEMOBRÁS e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. Brasília. 03 Dez. 2004. p.1.
- _____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Hemovigilância: manual técnico para investigação das reações transfusionais imediatas e tardias não infecciosas. ANVISA. Brasília. 2007. 124.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand. *Ministério da Saúde*. Brasília. 2008. p. 44.
- _____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 37, de 06 de julho de 2009. Trata da admissibilidade das Farmacopéias estrangeiras. *Diário Oficial da União*. Brasília. 08 jul. 2009. Seção, 40.
- _____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, volume 1. 5ª Ed. ANVISA. Brasília. 2010a. p.546.
- _____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, volume 2. 5ª Ed. ANVISA. Brasília. 2010b. p.904.
- _____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre boas práticas de fabricação de medicamentos. *Diário Oficial*. Brasília. 25 fev. 2010c. Seção 1, p.25.

- _____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 58, de 17 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o regulamento técnico para procedimento de liberação de lotes de hemoderivados para consumo no Brasil e exportação. *Diário Oficial da União*. Brasília. 2010d. Seção 1, p.81.
- _____. Ministério da Saúde. Portaria MS Nº 2.712, de 12 de Novembro de 2013. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. *Diário Oficial da União*. Brasília. 13 Nov. 2013a. Seção 1, p. 106.
- _____. Presidência da República. Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei Nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. Brasília. 15 Ago. 2013b. p. 18.
- _____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 34, de 11 de junho de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas no ciclo do sangue. *Diário Oficial da União*. Brasília. 16 Jun. 2014. Seção I, p.50.
- BUCHARCHER, A.; KAAR, W. Intravenous Immunoglobulin G from human plasma - purification concepts and important quality criteria. In: J. BERTOLINE; N. GOSSJ. CURLING (Ed.). **Production of plasma proteins for therapeutic use**. Estados Unidos: Wiley, 2013. p.690.
- BURNOUF, T. Modern plasma fractionation. **Transfus Med Rev**, v. 21, n. 2, p. 101-117. 2007.
- BURTON, F. M.; GREOGORY, L.; JEFFERIS, R. Aspects of the molecular structure of IgG subclasses. **Monogr Allergy**, v., n. 19, p. 7-35. 1986.
- CAIRUTAS, C. M. **Componentes e derivados do sangue para uso terapeutico**. Recife: Ed. Univ Ufpe. 1985. 379 p.
- _____. **Que corre em nossas veias: Fragmentos de sua história**. Ed. do Autor. 2001. 134 p.
- CALLUM, J. L.; KARKOUTI, K.; LIN, Y. Cryoprecipitate: the current state of knowledge. **Transfus Med Rev**, v. 23, n. 3, p. 177-188. 2009.
- CARAVANTE JÚNIOR, F. D. P. G. **Legislação internacional sobre os medicamentos genéricos. Análise comparativa dos parâmetros necessários ao regsitro e comercialização recomendados pela organizaã mundial de saúde**. 158 p. Dissertação. (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2004.
- CASTANHEIRA, L. G.; BARBANO, D. B. A.; RECH, N. Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil. **Biologicals**, v. 39, n. 5, p. 308-311. 2011.

- CATALÃO, D. M. B. **Caracterização funcional do anticorpo monoclonal humano BH1**. 59 p. Dissertação. (Mestrado em Biologia Molecular e Celular) - Departamento de Biologia, Universidade de Aveiro, Portugal, 2008.
- CAZARIN, K. C. C.; CORRÊA, C. L.; ZAMBRONE, F. A. D. Redução, refinamento e substituição do uso de animais em estudos toxicológicos: uma abordagem atual. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v. 40, n. 3, p. 289-299. 2004.
- CGEE. **Hemoderivados**. Rio de Janeiro: Centro de Gestão e Estudos Estratégicos: 141 p. 2006.
- CHTOUROU, S. Production and clinical profile of human plasma coagulation factor VIII. In: J. BERTOLINI; N. GOSSJ. CURLING (Ed.). **Production of plasma proteins for therapeutic use**. Estados Unidos: Wiley, 2013. p.690.
- CHTOUROU, S.; POULLE, M. Production and clinical profile of human plasma-derived von Willebrand factor. In: J. BERTOLINI; N. GOSSJ. CURLING (Ed.). **Production of plasma proteins for therapeutic use**. Estados Unidos: Wiley, 2013. p.690.
- CURLING, J.; GOSS, N.; BERTOLINI, J. The history and development of the plasma protein fractionation industry. In: J. BERTOLINI; N. GOSSJ. CURLING (Ed.). **Production of plasma proteins for therapeutic use**. Estados Unidos: Wiley, 2013. p.690.
- EUA. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: for the submission of chemistry, manufacturing and controls and establishment description information for human plasma-derived biological products, animal plasma or serum-derived products. *Food and Drug Administration*. . Rockville (EUA). Fev/99. 1999. p.17.
- _____. **About FDA**. Food and Drug Administration. 2014. Disponível em: < www.fda.gov >. Acessado em: 11 Fev 2014.
- EUROPA. **European Pharmacopeia. Monocyte-activation test. Guidance notes** 7ª Ed. Strasbourg Cedex (França): EDQM. 2010
- _____. European Union. Public Health. European Medicines Agency. Guideline on plasma-derived medicinal products. *European Medicines Agency*. 01 Fev. 2012. p.33.
- _____. **European Pharmacopoeia 8th Edition**. Strasbourg Cedex (França): EDQM. 2014
- FARIA, R. A. D. D.; BATISTA, M. L.; HENEINE, L. G. D. Purificação e caracterização de subtipos *slow-moving* e *fast-moving* de imunoglobulina G a partir de soro de coelho. **e-xacta**, v. 6, n. 2, p. 55-60. 2013.

- FARRUGIA, A.; CASSAR, J. Plasma-derived medicines: access and usage issues. **Blood Transfus**, v. 10, n. 3, p. 273-278. 2012.
- FERREIRA, C. N.; SOUSA, M. D. O.; DUSSE, L. M. S. A.; CARVALHO, M. D. G. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 32, n. 5, p. 416-421. 2010.
- FERREIRA, J.; DELOSSANTOS, M. The clinical use of prothrombin complex concentrate. **J Emerg Med**, v. 44, n. 6, p. 1201-1210. 2013.
- FMH. **Temas clave en el tratamiento de la hemofilia - productos y atención**. Canadá, v.1. 1997. 36 p. (Hechos y Cifras)
- _____. **Qué es la hemofilia?** Québec (Canadá): Federación Mundial de Hemofilia. 2004. 16 p.
- _____. **La hemofilia en imágenes**. Québec (Canadá): Federación Mundial de Hemofilia. 2005. 41 p.
- _____. **Fraccionamiento por contrato**. 3ª Ed. Canadá v.5. 2008a. 18 p. (Hechos y Cifras)
- _____. **Qué es la enfermedad de von Willebrand?** Québec (Canadá): Federación Mundial de Hemofilia. 2008b. 12 p.
- FREITAS, J. C. B. R. D. **A reutilização de coelhos submetidos ao teste de pirogênio com soros hiperimunes sujeito à vigilância sanitária**. 60 p. Dissertação. (Mestrado Profissional em Vigilância Sanitária) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2008.
- GADELHA, C. A. G. Hemobrás. **Divulgação em Saúde para Debate**, v. 50, n., p. 126-128. 2013.
- GRANCHA, S.; HERRING, S.; PÁEZ, A.; RISTOL, P.; JORQUERA, J. I. Factor IX. In: J. BERTOLINI; N. GOSSJ. CURLING (Ed.). **Production of plasma proteins for therapeutic use**. Estados Unidos: Wiley, 2013. p.690.
- HEMOBRÁS. **Hemobrás: nova estratégia da gestão e decolagem da fábrica. Gestão outubro de 2009 a outubro 2013**. Brasília: Editora MS. 2013. 298 p.
- HETZL, E. The pharmaceutical manufacturing environment. In: J. BERTOLINI; N. GOSSJ. CURLING (Ed.). **Production of plasma proteins for therapeutic use**. Estados Unidos: Wiley, 2013. p.690.
- JOÃO, C. Doença de von Willebrand. **Medicina Interna**, v. 8, n. 1, p. 28-36. 2001.
- UNQUEIRA, P. C.; ROSENBLIT, J.; HAMERSCHLAK, N. História da hemoterapia no Brasil. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 27, n. 3, p. 201-207. 2005.

- LAGUNAS, J. G. Plasma rico en plaquetas. **Rev Esp Cir Oral y Maxilofac**, v. 28, n. 2, p. 89-99. 2006.
- LILLICRAP, D.; JAMES, P. **Enfermedad de von Willebrand: introducción para médicos de atención primaria**. Québec (Canadá): Federación Mundial de Hemofilia. 2009. 14 p.
- LORENZI, T. F. **Manual de hematologia. Propedêutica e clínica**. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Medsi. 1999
- LUCCHESI, G. **Globalização e regulação sanitária: os rumos da vigilância sanitária no Brasil** 326 p. Tese. (Doutorado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, São Paulo, 2001.
- MATOS, G. C. D.; ROZENFELD, S. Avaliação do uso de albumina humana em hospital do Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 21, n. 4, p. 1224-1233. 2005.
- MELANDRI, V. C. R.; FARIA, G. C.; CALDEIRA, C.; PRESGRAVE, O. A. Utilização de métodos alternativos na determinação da contaminação pirogênica no controle de produtos injetáveis sujeitos à vigilância sanitária. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 8, n. 2, p. 69-95. 2010.
- MERCOSUL. Grupo Mercado Comum. Resolução N° 33/99. Regulamento técnico para a produção e controle de qualidade de hemoderivados de origem plasmática. *Grupo Mercado ComUM (GMC) - XXXIV Ordinária*. Assunção (Paraguai). 1999.
- _____. **O Mercosul. Dados Gerais - Cronologia**. Mercosul. 2013. Disponível em: < www.mercosul.gov.br >. Acessado em: 25 Nov 2013.
- MORALES, M. M. Métodos alternativos à utilização de animais em pesquisa científica: mito ou realidade? **Cien. Cult.**, v. 60, n. 2, p. 33-36. 2008.
- MORE, J.; BULMER, M. Human serum albumin: a multifunctional plasma protein. In: J. BERTOLINI; N. GOSSJ. CURLING (Ed.). **Production of plasma proteins for therapeutic use**. Estados Unidos: Wiley, 2013. p.690.
- MORE, J. E.; HARVEY, M. J. Purification of human plasma albumin. In: J. R. HARRIS (Ed.). **Blood separations and plasma fractionation**. Estados Unidos: Wiley-Liss, 1991. p.261-306.
- MRB. **History of plasma fractionation**. Marketing Research Bureau Inc. 2014. Disponível em: < <http://marketingresearchbureau.com/plasma-industry/history-of-plasma-fractionation/> >. Acessado em: 10 Jan 2014.
- PADILHA, A. Entrevista com o Ministro da Saúde, Alexandre Padilha [entrevista à Revista Divulgação em Saúde para Debate]. **Divulgação em Saúde para Debate**, v. 50, n., p. 133-134. 2013.

- PARAGUAI. **Institucional**. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. 2013. Disponível em: < www.mspbs.gov.py >. Acessado em: 10 Out 2013.
- PRICE, H.; GENEREUX, M.; SINCLAIR, C. Hyperimmune immunoglobulin G. In: J. BERTOLINI; N. GOSSJ. CURLING (Ed.). **Production of plasma proteins for therapeutic use**. Estados Unidos: Wiley, 2013. p.690.
- PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R.; LOBO, J. S. **Tecnologia Farmacêutica - I Volume**. 6ª Ed. Portugal: Fundação Calouste Gulbenkian, v.I. 2003. 785 p.
- RAINES, G.; AUMANN, H.; SYKES, S.; STREET, A. Multimeric analysis of von Willebrand factor by molecular sieving electrophoresis in sodium dodecyl sulphate agarose gel. **Thromb Res**, v. 60, n. 3, p. 201-212. 1990.
- RAYMUNDO, M. M.; GOLDIM, J. R. Ética da pesquisa em modelos animais. **Rev. Bioét.**, v. 10, n. 1, p. 31-44. 2002.
- RÖMISCH, J.; POCK, K. Prothrombin Complex. In: J. BERTOLINI; N. GOSSJ. CURLING (Ed.). **Production of plasma proteins for therapeutic use**. Estados Unidos: Wiley, 2013. p.690.
- SADLER, J. E. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. **Annu. Rev. Biochem.**, v. 67, n. 1, p. 395-424. 1998.
- SADLER, J. E.; BUDDE, U.; EIKENBOOM, J. C. J.; FAVALORO, E. J.; HILL, F. G. H.; HOLMBERG, L.; INGERSLEV, J.; LEE, C. A.; LILLICRAP, D.; MANNUCCI, P. M.; MAZURIER, C.; MEYER, D.; NICHOLS, W. L.; NISHINO, M.; PEAKE, I. R.; RODEGHIERO, F.; SCHNEPPENHEIM, R.; RUGGERI, Z. M.; SRIVASTAVA, A.; MONTGOMERY, R. R.; FEDERICI, A. B. The working party on von Willebrand disease classification. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the subcommittee on von Willebrand factor. **J Thromb Haemost**, v. 4, n., p. 2103-2114. 2006.
- SAKAGAMI, Y.; TSUTANI, K. The historical changes in the list of plasma fractionation products placed on the WHO model list of essential medicines. **Yakugaku Zasshi**, v. 134, n. 2, p. 237-247. 2014.
- SAROUTE, A. N. R.; BRADÃO, C. M. D. A.; GUEDES, M. A. V.; FILHO, C. C.; POMERANTZEFF, P. M. A. Paciente portadora de doença de von Willebrand submetida a cirurgia de valva mitral: uma estratégia para o controle da coagulopatia. **Arq Bras Cardiol**, v. 88, n. 1, p. 4-6. 2007.
- SEKINE, L.; WIRTH, L. F.; FAULHABER, G. A. M.; SELIGMAN, B. G. S. Análise do perfil de solicitações para transfusão de hemocomponentes no HC de Porto Alegre no ano de 2005. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 30, n. 3, p. 208-212. 2008.

- SOARES, B. M.-D. **Política de hemoderivados no Brasil: desafios e perspectivas.** 101 p. Dissertação. (Mestrado em Desenvolvimento Sustentável) - Centro de Desenvolvimento Sustentável da Universidade de Brasília, Universidade de Brasília, Brasília, 2002.
- SOERENSEN, B. **Os riscos da transfusão sanguínea.** São Paulo: Savier. 1994
- URUGUAI. **Institucional.** Ministerio de Salud Pública. 2013. Disponível em: < www.msp.gub.uy >. Acessado em: 10 Out 2013.
- VENEZUELA. **Ministerio.** Ministerio del Poder Popular para la Salud. 2013. Disponível em: < www.mpps.gob.ve >. Acessado em: 10 Out 2013.
- VINE, A. Recent advances in haemostasis and thrombosis. **Retina**, v. 29, n. 1, p. 1-7. 2009.
- WHO. **Tecnical report series nº 941, annex 4 - WHO recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation.** Suíça: World Health Organization. 2005. 264 p.