



cg ee

Centro de Gestão e Estudos Estratégicos
Ciência, Tecnologia e Inovação

Hemoderivados

**Rio de Janeiro
Março, 2006**

SUMÁRIO EXECUTIVO

O presente Termo de Referência tem como objetivo elaborar um painel a respeito da produção industrial de hemoderivados no Brasil, de modo a subsidiar a ABDI na formulação de uma política industrial para o setor.

O Brasil conta atualmente com uma pequena planta-piloto, localizada em Recife, para a produção de hemoderivados, e que fabrica exclusivamente albumina, e atende a cerca de 6% da demanda nacional por este tipo de produto.

A demanda nacional por hemoderivados é atendida através de importações, a um custo anual estimado de R\$ 500.000.000,00. Como o Brasil dispõe da matéria-prima básica – o plasma humano, que responde por cerca de 45% do custo de produção dos hemoderivados - em volume suficiente, o M. Saúde decidiu criar uma empresa para produzir hemoderivados, visando à auto-suficiência nacional neste tipo de medicamento.

Esta empresa – a Hemobrás – foi criada em dezembro de 2004, estando atualmente em vias de contratar companhia estrangeira que realizará transferência de tecnologia. O custo estimado para a implantação da fábrica de hemoderivados é de cerca de 75 milhões de dólares, e o investimento deve se pagar em três anos.

A Hemobrás deverá começar a produzir Hemoderivados no segundo semestre de 2010, e deverá tornar o país auto-suficiente em fator IX, albumina e provavelmente imunoglobulina, quando estiver atuando em sua capacidade plena, o que está previsto para ocorrer em 2015. A produção de fator VIII, todavia, cobrirá apenas 35% da demanda nacional.

Diversos grupos de pesquisa no país têm buscado desenvolver concentrados de fator VIII e de fator IX recombinantes, o que contribuiria decisivamente para a auto-suficiência; estes projetos, no entanto, ainda requererem um maior período de tempo antes que se possa definir se terão sucesso. A principal dificuldade que estes grupos têm enfrentado são o financiamento e a escassez de recursos humanos que trabalhem de forma contínua e permanente nas pesquisas.

A política industrial para o setor de hemoderivados tem, portanto, como seu elemento central a Hemobrás, mas precisa estabelecer uma articulação eficiente com os grupos de pesquisa de modo a garantir a inovação e a auto-suficiência do país nesta área.

TERMO DE REFERÊNCIA: HEMODERIVADOS

1. INTRODUÇÃO

1.1. O que são hemoderivados

Hemoderivados são medicamentos produzidos pelo fracionamento industrial do plasma humano. O plasma humano, por sua vez, é obtido a partir das doações de sangue. Depois decolhido, o sangue total é processado nos Serviços de Hemoterapia e dá origem a até quatro hemocomponentes: concentrado de hemácias, concentrados de plaquetas, plasma e crioprecipitado. Na imensa maioria das vezes, os serviços de Hemoterapia preparam apenas os três primeiros hemocomponentes mencionados acima.

Todos os concentrados de hemácias e concentrados de plaquetas produzidos são transfundidos, mesmo necessidade de se ampliar a coleta de sangue, para satisfazer por completo à demanda nacional por estes dois tipos de hemocomponentes.

Em relação ao plasma, entretanto, o mesmo não ocorre: apenas uma parte do plasma preparado pelos hemocentros é usado para fins transfusionais. O restante constitui o chamado plasma excedente, que, nos países que dispõem de planta industrial para fracionamento do plasma, é enviado para a produção de hemoderivados.

Estima-se que apenas 10% a 15% do plasma coletado tem uso terapêutico; assim, o excedente de plasma é geralmente da ordem de 85 a 90% do total de bolsas de plasma produzidas. Os dados disponíveis referentes ao Brasil indicam que aqui o excedente de plasma situa-se em torno de 35 a 45% da coleta; esta diferença provavelmente se deve ao fato de que, não dispondo o país de indústria produtora de hemoderivados, a demanda interna por este tipo de medicamento é suprida exclusivamente por importações. Como os preços dos hemoderivados são em geral muito elevados, a oferta acaba sendo muito menor que a demanda, exceto para os concentrados de Fator VIII e IX, que são comprados diretamente pelo Ministério da Saúde. Os hospitais acabam utilizando o plasma para substituir os hemoderivados de que muitas vezes não dispõem, mesmo que a eficácia clínica esteja longe de ser a mesma.

O plasma empregado pela indústria de hemoderivados pode também ser coletado por aférese, uma técnica na qual o sangue dos doadores vai para uma máquina chamada separadora de células; nesta máquina o plasma é separado do sangue e é armazenado em uma bolsa plástica, ao passo que o restante do sangue retorna para o doador. Este método possibilita a coleta de 500 a 800 mililitros de plasma, enquanto que pelo método tradicional, uma doação de sangue total resulta em um volume de plasma de no máximo 250 mililitros.

A coleta seriada de plasma por aférese é muito freqüente nos países em que a doação de plasma pode ser remunerada, e em que existem indústrias de hemoderivados privadas e com fins lucrativos. No Brasil, a doação seriada de plasma por aférese está suspensa até segunda ordem pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 153, de junho de 2004, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

1.2. Especificidades da Indústria de Hemoderivados

A indústria de hemoderivados desenvolve atividade de alta complexidade, na área biotecnológica. O grande diferencial, que torna a produção de hemoderivados um caso único dentro do universo das indústrias farmacêuticas, é o fato de sua principal matéria-prima ser o plasma humano, que não pode ser fabricado e nem comprado.

O plasma só pode ser obtido através das doações de sangue, o que atrela qualquer indústria de hemoderivados ao sistema de hemoterapia do país, de quem é absolutamente dependente. Por isto, um pressuposto básico para o funcionamento de uma indústria de hemoderivados é a existência de um sistema de Hemoterapia organizado, de qualidade, e que seja capaz de fornecer à indústria o volume de plasma necessário para que esta cumpra com as suas finalidades.

Existe um modelo alternativo, muito usado nos Estados Unidos e na Alemanha, e que se baseia na coleta de plasma, por aférese, em doadores remunerados. Nestes países, cada indústria possui os seus próprios centros de coleta por aférese, ou tem contrato de fornecimento com redes de coleta de plasma. Graças a este modelo e a uma legislação considerada extremamente liberal, que além de permitir a remuneração do doador de plasma estabelece que cada indivíduo pode fazer até cem doações por ano, os Estados Unidos são considerados a OPEP do plasma, possuindo o maior parque industrial para a produção de hemoderivados do mundo, e dispondo de um volume de plasma para fracionamento que não apenas atende à demanda interna das fábricas americanas, como ainda é vendido para outros países.

No Brasil, este modelo, além de estar vetado pela resolução 153 da ANVISA, incorreria em violação constitucional, já que a Constituição Brasileira, no parágrafo 4 do seu artigo 199 determina que "(...) o sangue e seus derivados não podem ser comercializados (...)". Este artigo da Constituição foi regulamentado pela lei 10.205, de março de 2001, em que ficou terminantemente proibida a remuneração dos doadores de sangue e/ou plasma.

1.3. Estrutura de Custos da Indústria de Hemoderivados

A estrutura de custos da indústria de hemoderivados é bastante peculiar, e constitui um caso inteiramente à parte dentro da produção farmacêutica.

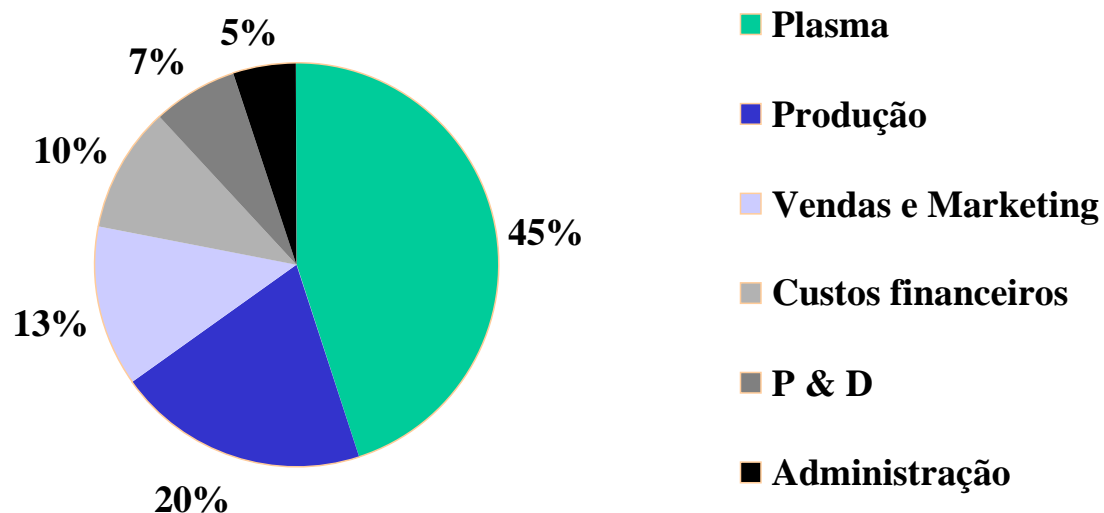
Em geral considera-se que 45% dos custos dos hemoderivados decorrem do custo de aquisição do plasma. A figura 1 mostra em detalhes a estrutura de custos para a produção de hemoderivados.

A capacidade mínima que uma fábrica de hemoderivados deve ter para que a produção seja economicamente viável depende fundamentalmente do preço do plasma. No mercado internacional, o litro de plasma custa, para a indústria de hemoderivados, de 90 a 120 dólares.

No Brasil, uma portaria do Ministério da Saúde estabelece que o plasma coletado pelos serviços públicos de Hemoterapia, que respondem por dois terços da coleta nacional, pertence ao SUS. O entendimento prevalente no Ministério da Saúde é de que os serviços de hemoterapia já são ressarcidos pelo SUS pela coleta e processamento do sangue dos doadores, aí incluída a obtenção de plasma.

Por conseguinte, a fabricação, no Brasil, de hemoderivados terá um custo de produção que deverá ser bastante inferior ao custo da indústria estrangeira, de quem o Brasil hoje importa hemoderivados, tendo em vista que o maior impacto no custo da indústria é o plasma – que no Brasil não terá custo para a Hemobrás

Figura 1: Estrutura de Custos da Indústria de Hemoderivados



1.4. Breve Histórico da produção mundial de hemoderivados

A produção mundial de hemoderivados se inicia na década de 40, nos Estados Unidos, quando Cohn, um químico norte-americano, desenvolve um sistema de precipitação do plasma pelo etanol, capaz de originar uma fração protéica purificada rica em albumina. Desenrolava-se a segunda guerra mundial, e a albumina, um potente expensor do volume sangüíneo, muito útil para o tratamento imediato de hemorragias agudas, rapidamente se torna um produto estratégico.

Diversas empresas americanas começam a produzir a albumina pelo método de Cohn, e a albumina, embora ainda tendo um custo de produção relativamente elevado, torna-se um medicamento altamente popular.

Nos anos 70, surge um segundo grande avanço na então incipiente indústria de hemoderivados: a possibilidade de obtenção de um concentrado de Fator VIII liofilizado, purificado a partir do plasma humano. Este produto, assim como os concentrados de fatores da coagulação dependentes de vitamina K, entre os quais se inclui o Fator IX, mudam radicalmente o tratamento dos hemofílicos, promovendo uma drástica diminuição nas taxas de morbidade e de mortalidade deste grupo de pacientes.

Nos anos 80, mais precisamente em 1982, porém, após a descoberta da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), começam a surgir casos de contaminação pelo vírus HIV em hemofílicos. Ficava evidente que a contaminação ocorrera devido à transfusão dos concentrados de fatores VIII ou IX; este fato obrigou as indústrias de hemoderivados, já então numerosas, tanto nos EUA quanto na Europa, a implantar métodos para a inativação viral dos hemoderivados. O primeiro destes métodos foi o tratamento pelo calor, que foi rapidamente seguido pelo tratamento pelo solvente-detergente. Com isto a segurança viral dos hemoderivados passava a ser bastante grande, e era complementada pela triagem sorológica rigorosa do plasma utilizado na produção de hemoderivados, e pela aderência às boas práticas de fabricação.

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

1.5. Lista de Hemoderivados

Os quatro hemoderivados de base, que fazem parte da lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de saúde (OMS) são a albumina, as

imunoglobulinas poli-específicas, também chamadas de imunoglobulinas normais, e os concentrados de Fator VIII e de Fator IX da coagulação.

Estes dois últimos produtos são utilizados no tratamento das pessoas portadoras de hemofilia A e B, respectivamente; a albumina é utilizada no tratamento de grandes queimados, pessoas com cirrose, pacientes de terapia intensiva, entre outros. A imunoglobulina, de todos os hemoderivados, é aquele que vem, tendo a maior utilização em todo o mundo, com um consumo per capita de 70 g/ mil habitantes em países como o Canadá e os Estados Unidos.

A imunoglobulina é usada para o tratamento de pessoas com AIDS, para pessoas com outros déficits imunológicos, para o tratamento de doenças auto-imunes e para o tratamento de diversas doenças infecciosas.

Além destes quatro produtos de base, existem hoje cerca de vinte diferentes tipos de hemoderivados disponíveis no mercado mundial, que podem ser classificados em três grandes grupos, de acordo com os quadros abaixo.

Quadro 1: Hemoderivados usados para tratamento de coagulopatias

PROTEÍNAS DA COAGULAÇÃO	
PRODUTO	INDICAÇÕES CLÍNICAS
Complexo Protrombínico (Fatores II, VII, IX, X)	Hemofilia B; Reversão do uso de anticoagulantes; cirrose hepática
Concentrado de Fibrinogênio	Septicemia; Coagulação intravascular disseminada
Concentrado de Fator XIII	Déficit Congênito de Fator XIII
Concentrado de Fator VIII rico em multímeros de fator von Willebrand	Doença de von Willebrand
Concentrado de Fator de von Willebrand	Doença de von Willebrand
Concentrado de Fator XI	Déficit Congênito de Fator XI
Concentrado de Trombina	Uso na preparação da cola de fibrina
Cola de Fibrina	Cola biológica para uso em cirurgias
Concentrado de Fator VII	Déficit congênito de Fator VII

Quadro 2: Hemoderivados à base de Proteínas da Anti-Coagulação

PROTEÍNAS DA ANTI-COAGULAÇÃO	
PRODUTO	INDICAÇÕES CLÍNICAS
Concentrado de Proteína C	Tromboses por Déficit Congênito de Proteína C
Concentrado de Anti-Trombina III	Tromboses por Déficit Congênito de Proteína C; Septicemia
Concentrado de α -1 anti-tripsina	Enfisema pulmonar por déficit de α -1 anti-tripsina
Concentrado de inibidor de C1-esterase	Edema de Quincke recidivante

Quadro 3: Hemoderivados à base de Imunoglobulinas Específicas

IMUNOGLOBULINAS ESPECÍFICAS	
PRODUTO	INDICAÇÕES CLÍNICAS
Imunoglobulina anti-D	Prevenção da Doença Hemolítica Peri-Natal
Imunoglobulina anti-CMV	Prevenção e tratamento da Infecção por CMV
Imunoglobulina anti-Hepatite B	Prevenção da hepatite B
Imunoglobulina anti-Pertussis	Prevenção e tratamento da coqueluche
Imunoglobulina anti-Tétano	Prevenção e tratamento do tétano
Imunoglobulina anti-raiva	Prevenção da raiva
Imunoglobulina anti-Varicela Zoster	Prevenção do Herpes Zoster
Imunoglobulina anti-hepatite A	Prevenção da hepatite A

1.6 Produção Mundial de Hemoderivados

A produção de hemoderivados é restrita a poucos países, sendo que na maioria dos países que contam com este tipo de indústria, existe apenas uma única fábrica. Existe um total de 70 fracionadores de plasma no mundo, mas muitos deles são pequenas indústrias chinesas, cujos produtos não possuem registro na maior dos países ocidentais; existem também pequenos fracionadores especializados na produção de apenas um único hemoderivado. O quantitativo de centros que produzem diversos hemoderivados e têm forte inserção nos mercados não passa de trinta, como pode ser visto no quadro 4.

Quadro 4: Indústrias de fracionamento no mundo

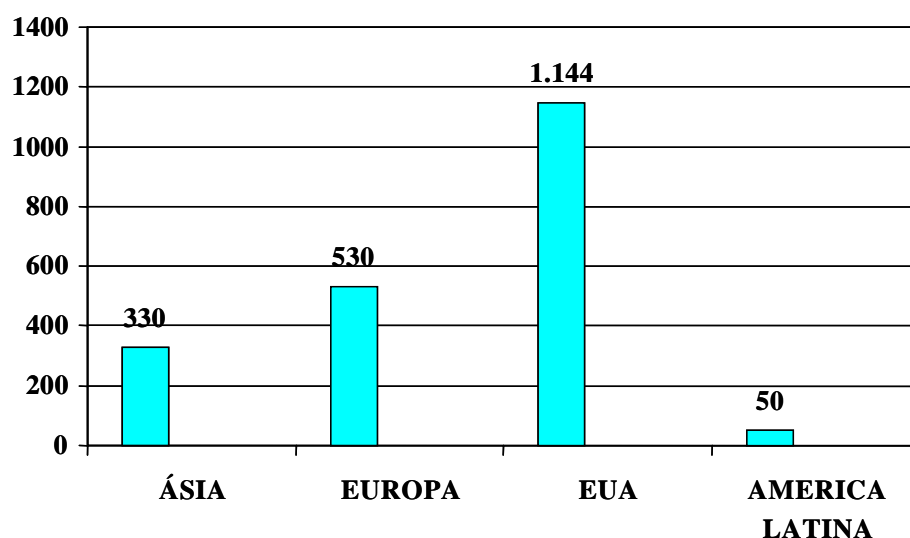
PAÍS	EMPRESA	STATUS
EUA	Baxter Alpha CSL Talecris	Privada
Alemanha	Biotest	Privada
	Intersero	Privada
	GRK	ONG sem fins lucrativos
Japão	JRC	ONG sem fins lucrativos
	Weldlife	Privada
	Kaketsuken	Privada
Áustria	Octapharma	Privada
	Baxter	Privada
França	LFB	Estatal
Inglaterra	BPL	Estatal
Escócia	SNBTS	Estatal
Itália	Kedrion	Privada
Holanda	Sanquin	Fundação pública
Bélgica	Sanquin	Fundação pública
Espanha	Grifols	Privada
Suíça	ZLB/CSL	Privada
Coréia	KGC	ONG sem fins lucrativos
China	RAAS	Privada
Austrália	CSL	Privada
Israel	Kamada	Privada
África do Sul	Natal Bioproducts	Estatal
Cuba	I. Biotecnología	Estatal
Argentina	Univ. Córdoba	Estatal
Venezuela	Quimbiotec	Estatal

A tendência que vem sendo claramente observada na indústria de hemoderivados é para a fusão/aquisição de empresas. Este movimento decorre de diversos fatores, dos quais talvez o mais importante seja o tamanho crítico para que uma fábrica seja rentável. Isto depende essencialmente da gama de produtos e do preço que a indústria paga pelo plasma. A fusão aumenta a capacidade de negociação das empresas para adquirir plasma, traz uma complementariedade na gama de produção, uma redução nos custos de pesquisa e desenvolvimento, assim como nos custos de regulação e marketing. Além disto, com as fusões como mecanismo de ampliar a gama de produtos e/ou a capacidade de produção,

diminui muito a necessidade de validação de instalações e processos produtivos, que representa uma fatia considerável do gasto das empresas fracionadoras.

A capacidade média de fracionamento destas plantas, em termos de litros de plasma por ano, varia de 50 mil a 1.344 mil. A figura 2 mostra a capacidade média de fracionamento por continente.

Figura 2: Capacidade Média de fracionamento de Plasma por continente (em mil litros)



1.7 Produtos Recombinantes

Há cerca de vinte anos, as empresas fracionadoras de plasma começaram a desenvolver produtos recombinantes, visando à substituição dos hemoderivados clássicos. Os recombinantes apresentam sobre os produtos plasmáticos uma grande vantagem: sua fonte de obtenção é inesgotável, bem ao contrário do que ocorre com o plasma.

Outra possível vantagem era em relação à segurança viral: os produtos recombinantes são virtualmente isentos de risco de transmissão de vírus. Esta vantagem, entretanto, deixou de existir, na medida em que os produtos plasmáticos são hoje submetidos, durante o processo de produção industrial, a no mínimo dois métodos de inativação viral, o que também os torna totalmente

seguros.

O grande inconveniente dos recombinantes é o seu preço: provavelmente porque poucas empresas são capazes de produzi-los, os seus preços ainda são muito mais elevados do que os dos hemoderivados clássicos. O quadro 5 lista os “hemoderivados” recombinantes existentes no mercado mundial.

Quadro 5:Recombinantes existentes no mercado mundial

NOME COMERCIAL	PRODUTO	EMPRESA PRODUTORA
Recombinante	Fator VIII recombinante	Baxter
Kogenate	Fator VIII recombinante	Bayer
Helixate	Fator VIII recombinante	CSL sob licença da Bayer
Refacto	Fator VIII recombinante	Baxter
Benefix	Fator IX recombinante	Wyeth
Novo Seven	Fator VII recombinante e ativado	Novo Nordisk
Xigris	Proteína C recombinante e ativada	Lilly

2. AUTO-SUFICIÊNCIA BRASILEIRA EM HEMODERIVADOS

2.1 A Produção Brasileira de Hemoderivados: Histórico e Situação Atual

No Brasil, a produção de hemoderivados se iniciou na década de 70, com o funcionamento de uma fábrica de albumina no município de Teresópolis, no Estado do Rio de Janeiro, que pertencia à multinacional Hoechst. Era a época da doação remunerada de sangue no Brasil, em que os bancos de sangue formavam uma verdadeira indústria paralela, cuja principal motivação era muitas vezes a obtenção de plasma para suprir a fábrica da Hoechst em Teresópolis e mesmo fábricas instaladas fora do Brasil.

Nos anos 80, mais duas fábricas de hemoderivados surgiram no Brasil: o Instituto Santa Catarina, no Rio de Janeiro, e o HEMOPE, em Recife, Pernambuco.

O Instituto Santa Catarina era uma entidade sem fins lucrativos mantida por uma *holding* denominada Sociedade Luiz Fernando Baré; a *holding* congregava um banco de sangue, um centro de produção de reagentes para uso em Hemoterapia e, posteriormente, o Hospital dos Hemofílicos. O Instituto Santa Catarina produzia albumina, concentrados de Fator VIII e complexo protrombínico. Sua fábrica, que se situava no bairro do Jacaré, zona da Leopoldina, na cidade do Rio de Janeiro, logo se tornaria obsoleta, e acabou sendo interditada pela Vigilância Sanitária em 1996, acabando por encerrar definitivamente as suas atividades no ano seguinte.

A fábrica do HEMOPE foi inaugurada em 1985, e resultou de um convênio de cooperação entre os governos franceses e brasileiros, que resultaram na transferência de tecnologia para a produção de albumina do Centro Regional de Transfusão Sangüínea de Lille, à época um grande produtor de hemoderivados, para o HEMOPE.

A usina de fracionamento de plasma do HEMOPE era, na realidade, uma planta-piloto, que produzia exclusivamente albumina. Apesar de o HEMOPE ter tentado diversas vezes ampliar as instalações e o *portfolio* da sua fábrica, o *status* de planta-piloto, e a produção de um único produto – sempre a albumina – perduram até hoje. A albumina do HEMOPE possui registro válido na ANVISA; sua capacidade de produção é de cerca de 35.000 litros de plasma por ano.

Nos anos 90, outros dois centros produtores de hemoderivados surgiram no Brasil: a Fundação Hemocentro de Brasília e o laboratório LIP. A Fundação Hemocentro de Brasília é um ente público, que integra a rede de serviços de saúde do Governo do Distrito Federal. Sua planta industrial se situa dentro das instalações do Hemocentro de Brasília e seu único produto é a albumina, cujo registro na ANVISA continua vigente.

O Centro de Fracionamento do Plasma da Fundação Hemocentro de Brasília interrompeu temporariamente suas atividades para reforma e ampliação. A reforma foi concluída no final de 2004, e, a partir de 2005, a empresa está validando suas instalações bem como sua produção de albumina. Sua capacidade de fracionamento é de cerca de 20.000 litros de plasma por ano.

O laboratório LIP é uma empresa privada, cuja fábrica de hemoderivados fica localizada no município de Cachoeirinha, na Grande Porto Alegre, Rio Grande do Sul. A fábrica do LIP, enquanto funcionou, produziu exclusivamente albumina. Os registros da albumina produzida pelo LIP ainda estão válidos, porém a empresa deixou de fracionar plasma, e conseqüentemente de produzir albumina, desde 2003. A situação atual da produção de hemoderivados no Brasil pode ser vista no quadro 6.

Quadro 6: Produção brasileira de Hemoderivados: situação atual

Empresa	Produtos	Capacidade (Litros de plasma/ano)	Produção Atual
HEMOPE	Albumina	35.000	50.000 frascos de 10g
FUNDAÇÃO HEMOCENTRO DE BRASÍLIA	Albumina	20.000	Em fase de revalidação da produção

2.2 A HEMOBRÁS

Em 2004, por sugestão de grupo técnico criado para assessorar o Ministério da Saúde quanto à auto-suficiência em hemoderivados, que era uma das metas mobilizadoras do programa brasileiro de Hemoterapia, o Ministério decide pela criação de uma empresa estatal para fracionar o plasma brasileiro e produzir hemoderivados.

Os juristas que faziam parte do grupo consideraram que qualquer outro modelo que não o de uma empresa estatal poderia ser inconstitucional, ao ferir o já mencionado parágrafo 4 do artigo 199 da Constituição brasileira. Foi o caso, por exemplo, de proposta do Estado de Pernambuco, que propugnava a criação de uma *joint venture* ente o próprio Estado e uma empresa privada suíça, com fins lucrativos, para produzir hemoderivados.

Assim, o governo elaborou um projeto de lei autorizando a criação da Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia – a Hemobrás – que foi enviado ao Congresso no início de 2004. O projeto foi aprovado, praticamente na íntegra, em dezembro de 2004, transformando-se na lei 10.972.

A lei de criação da Hemobrás fixava que esta era uma empresa pública, sob a forma de sociedade limitada, cujo fim é “explorar diretamente atividade econômica, nos termos do artigo 173 da Constituição, consistente na produção de hemoderivados prioritariamente para tratamento de pacientes do SUS, vedada a comercialização somente dos produtos resultantes, podendo ser ressarcida pelos serviços de fracionamento, de acordo com o previsto no parágrafo único do artigo 2º da Lei de nº 10.205, de 21 de março de 2001.”.

O parágrafo 2º deste mesmo artigo da lei de criação da Hemobrás estabelece que a “Hemobrás sujeitar-se-á ao regime jurídico próprio das empresas privadas, inclusive quanto aos direitos e obrigações civis, comerciais, trabalhistas e tributários”.

O artigo 3º desta mesma lei define que para cumprir suas finalidades, a Hemobrás poderá desenvolver, além das atividades inerentes à produção de hemoderivados,

“fabricar produtos biológicos obtidos por biotecnologia, incluindo reagentes, na área de Hemoterapia”.

O artigo 4º da lei determina que “a União integralizará no mínimo cinquenta e um por cento do capital social da Hemobrás, podendo o restante ser integralizado por estados da Federação ou entidades de administração indireta federal ou estadual.”

A lei estipula ainda que a Diretoria Executiva da Hemobrás é composta por três membros, nomeados pelo Presidente da República, sendo dois deles indicado pela União e o terceiro pelos sócios minoritários. Os diretores têm um mandato de quatro anos. A lei exige também que a empresa tenha um Conselho de Administração, que é a sua instância máxima de deliberação, e um Conselho Fiscal.

Em síntese, a Hemobrás é uma empresa pública de Biotecnologia, voltada prioritária mas não exclusivamente para o fracionamento de plasma e a produção de hemoderivados. Terá como sócio o Estado de Pernambuco, que já formalizou sua proposta de integralização de capital, que será analisada proximamente pelo Conselho de Administração da Hemobrás.

A sede e foro jurídico da Hemobrás é o Distrito Federal; entretanto, a planta industrial de produção de hemoderivados se localizará no município de Goiana, distante cerca de 60 quilômetros da cidade do Recife, no Estado de Pernambuco.

A Hemobrás já está instalada em sua sede no Distrito Federal, situada no SCN – Quadra 1 – Projeção E – Ed. Central Park, 15º andar. Atualmente, a Hemobrás está concluindo edital para seleção de empresa estrangeira fracionadora de plasma que fará a transferência de tecnologia de produção de hemoderivados para a Hemobrás. O início da construção da fábrica está prevista para junho de 2006, e o início da produção de hemoderivados para julho de 2010. O cronograma de ações a ser empreendido pela Hemobrás pode ser visto no quadro 7.

A planta da Hemobrás está projetada para fracionar até 500 mil litros de plasma por ano, sendo que no seu primeiro ano de funcionamento, fracionará 150 mil litros; este volume será aumentado progressivamente, para atingir 500 mil litros no quinto ano de funcionamento da fábrica. Os hemoderivados que serão inicialmente produzidos pela Hemobrás são o concentrado de Fator VIII, o concentrado de Fator IX, a albumina e as imunoglobulinas poli-específicas.

2.3 Auto-suficiência brasileira em hemoderivados

A necessidade de hemoderivados no Brasil pode ser estabelecida a partir das estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) em relação ao consumo de hemoderivados. O quadro 8 mostra em detalhes estas estimativas.

Quadro 8: Estimativa de Consumo de Hemoderivados

PRODUTO	ESTIMATIVA DE CONSUMO *	NECESSIDADE DO BRASIL **
ALBUMINA	200 Kg/milhão de habitantes/ano	34 toneladas
IMUNOGLOBULINAS	15 Kg/milhão de habitantes/ano	2,55 toneladas
CONCENTRADO DE FATOR VIII	2 UI/habitante/ano	340 milhões de unidades
CONCENTRADO DE FATOR IX	0,3 UI/habitante/ano	51 milhões de unidades

* Fonte: Burnouf: Plasma Fractionation, OMS, 2001

** Para uma população de 170 milhões de habitantes

É preciso considerar, todavia, que esta estimativa da OMS foi feita há mais de dez anos e desde então, muitas mudanças ocorreram no cenário do uso terapêutico dos hemoderivados. A utilização de albumina, por exemplo, caiu drasticamente a partir de 1998, ano em que uma meta-análise publicada no British Journal of Medicine sugeriu que o seu uso, em algumas das situações que constituíam então uma indicação formal do produto, aumentava o risco de morte dos pacientes. Embora seja hoje difícil precisar a necessidade real de albumina em um determinado país, não seria exagero supor que o consumo não ultrapassaria 75% do total previsto pela OMS anos atrás.

A utilização das imunoglobulinas poli-específicas, ao contrário, vem apresentando um crescimento contínuo e quase exponencial. A título de exemplo, o consumo deste hemoderivado nos Estados Unidos e no Canadá é hoje superior a 75 Kg/milhão de habitantes por ano, um consumo cinco vezes superior ao que havia sido estimado pela OMS.

Do mesmo modo, o tratamento dos hemofílicos A e B nos países centrais requer uma utilização cada vez mais ampla de Fator VIII ou IX, devido ao uso freqüente dos tratamentos profiláticos, que visam a evitar episódios de sangramento – em oposição ao tratamento clássico, feito apenas quando os pacientes apresentam hemorragias – e aos protocolos chamados de imuno-tolerância, que exigem grandes quantidades de Fator VIII ou IX. Com isto, o consumo de Fator VIII e IX

nestes países situa-se, respectivamente, em torno de 4 e 0,6 unidades unidades por habitante por ano. Assim, a estimativa da necessidade brasileira dos 4 hemoderivados de base seriam as seguintes:

Quadro 9: Necessidade Atual de Hemoderivados no Brasil

PRODUTO	ESTIMATIVA DE CONSUMO *	NECESSIDADE DO BRASIL **
ALBUMINA	150 Kg/milhão de habitantes/ano	25,5 toneladas
IMUNOGLOBULINAS	50 Kg/milhão de habitantes/ano	8,5 toneladas
CONCENTRADO DE FATOR VIII	4 UI/habitante/ano	680 milhões de unidades
CONCENTRADO DE FATOR IX	0,6 UI/habitante/ano	102 milhões de unidades

A necessidade brasileira, contudo, não é hoje completamente suprida, pelo menos nos serviços públicos de saúde, em que há uma forte demanda reprimida de albumina e de imunoglobulina. As importações brasileiras destes hemoderivados, assim como o percentual de cobertura que representam, podem ser vistos no quadro 10.

Quadro 10: Aquisição e Custo de Hemoderivados (200%)

PRODUTO	IMPORTAÇÃO (2005)*	CUSTO (R\$=1,00)**
Albumina	24,17 toneladas	86.206.120,00
Imunoglobulinas	2,12 toneladas	159.000.000,00
Concentrado de Fator VIII	276.000.000 UI	153.682.084,00
Concentrado de Fator IX	59.440.000 UI	33098.419,00

* Fonte: Licenças de importação (LI) fornecidas pela ANVISA. Qualquer hemoderivado produzido fora do país, necessita desta LI para entrar no país.

** O custo da albumina e das imunoglobulinas, cujas compras são descentralizadas, foi calculado a partir de média de preços de compra, obtida no Banco de Preços, disponível no site do Ministério da Saúde.

** O custo de Fator VIII e Fator IX foi calculado a partir do preço pago pelo Ministério da Saúde, único órgão que importa o produto.

É preciso também considerar que os protocolos de tratamento de hemofilia adotados pelo Brasil preveem uma necessidade de fator VIII e IX bem inferior àquela utilizada em países escandinavos, por exemplo. Assim, poder-se-ia considerar que o país importa tudo que necessita, em termos de fator VIII e de fator IX.

Considerando que o atendimento SUS corresponde a 2/3 do total de atendimentos, exceto para Fatores VIII e IX cuja demanda é atendida, em sua totalidade, pelo SUS, a estimativa de demanda para os pacientes SUS é mostrada no quadro 11.

Quadro 11: Demanda de Hemoderivados para o SUS

PRODUTO	CONSUMO ATUAL SUS (2005)*	DEMANDA REAL ESTIMADA SUS
Albumina	16,11 toneladas	16,11 toneladas
Imunoglobulinas	1,41 toneladas	5,6 toneladas
Concentrado de Fator VIII	276.000.000 UI	276.000.000 UI
Concentrado de Fator IX	59.440.000 UI	59.440.000 UI

A taxa atual de auto-suficiência brasileira com hemoderivados produzidos localmente é praticamente nula. Apenas o HEMOPE está produzindo, e unicamente a albumina. A produção anual média do HEMOPE é de cerca de 600 Kg de albumina, o que corresponde a cerca de 6% da demanda brasileira.

Com o funcionamento da Hemobrás, a partir de 2010, e com a provável reativação do Hemocentro de Brasília nos próximos meses, a taxa de auto-suficiência nacional em hemoderivados seria completamente modificada, tal como é mostrado nos quadros 12 a 15.

As projeções feitas nestas tabelas partem do pressuposto de que com o funcionamento da Hemobrás, as fábricas do HEMOPE e do Hemocentro de Brasília deixarão de produzir albumina para terem outras finalidades.

Quadro 11: Projeção da taxa de auto-suficiência brasileira em albumina (pacientes SUS): 2007 – 2016

ANO	EMPRESA	PRODUÇÃO	COBERTURA
2007	HEMOPE	600 Kg	6,2%
	FHB	400 Kg	
2008	HEMOPE	600 Kg	6,2%
	FHB	400 Kg	
2009	HEMOPE	600 Kg	6,2%
	FHB	400 Kg	
2010 *	HEMOPE	600 Kg	14%
	FHB	400 Kg	
	HEMOBRÁS	1.250 Kg	
2011	HEMOBRÁS	3.750 Kg	23%
2012	HEMOBRÁS	6.250 Kg	39%
2013	HEMOBRÁS	8.750 Kg	54,3%
2014	HEMOBRÁS	8.750 Kg	54,3%
2015	HEMOBRÁS	12.500 Kg	77,6%
2016	HEMOBRÁS	12.500 Kg	77,6%

* A Hemobrás operará apenas no último quadrimestre

Quadro 13: Projeção da taxa de auto-suficiência brasileira em Imunoglobulinas para pacientes SUS: 2007 – 2016

ANO	EMPRESA	PRODUÇÃO	COBERTURA EM RELAÇÃO Á DEMANDA ATUAL	COBERTURA EM RELAÇÃO À DEMANDA REAL ESTIMADA
2007	-	-	0	0
2008	-	-	0	0
2009	-	-	0	0
2010	HEMOBRÁS	240 Kg	17%	4,3%
2011	HEMOBRÁS	720 Kg	51%	12,8%%
2012	HEMOBRÁS	1.250 Kg	88,6%	22,3%
2013	HEMOBRÁS	1.750 Kg	124%	31,25%
2014	HEMOBRÁS	1.750 Kg	124%	31,25%
2015	HEMOBRÁS	2.500 Kg	177,3%	44,6%
2016	HEMOBRÁS	2.500 Kg	177,3%	44,6%

Quadro 13: Projeção da taxa de auto-suficiência brasileira em Concentrado de Fator VIII: 2007 – 2016

ANO	EMPRESA	PRODUÇÃO	COBERTURA
2007	-	-	0
2008		-	0
2009	-	-	0
2010	HEMOBRÁS	7.500.000 UI	3,1%
2011	HEMOBRÁS	22.500.000 UI	9,4%
2012	HEMOBRÁS	45.000.000 UI	18,7%
2013	HEMOBRÁS	63.000.000 UI	26,25%
2014	HEMOBRÁS	63.000.000 UI	26,25%
2015	HEMOBRÁS	90.000.000 UI	37,5%
2016	HEMOBRÁS	90.000.000 UI	37,5%

Quadro 14: Projeção da taxa de auto-suficiência brasileira em Concentrado de Fator IX: 2007 – 2016

ANO	EMPRESA	PRODUÇÃO	COBERTURA
2007	-	-	0
2008		-	0
2009	-	-	0
2010	HEMOBRÁS	15.000.000 UI	37,5%
2011	HEMOBRÁS	45.000.000 UI	112,5%
2012	HEMOBRÁS	75.000.000 UI	187,5%
2013	HEMOBRÁS	105.000.000 UI	262,5%
2014	HEMOBRÁS	105.000.000 UI	262,5%
2015	HEMOBRÁS	150.000.000 UI	375%
2016	HEMOBRÁS	150.000.000 UI	375%

Em resumo, a partir de 2015, ano em que a Hemobrás operará em sua capacidade plena, o Brasil não apenas será auto-suficiente em concentrado de Fator IX, como terá um grande excedente destes produtos. Este excedente poderá ser enviado para outros países da América Latina, dentro de acordos de cooperação, como prevêm as leis 1.205 e 10.972.

A auto-suficiência em albumina dependerá muito da evolução da demanda, que apreset nítida tendência de diminuição contínua, o que provavelmetfará op ap´sí atingir a auto-suficiência, com o pleno funcionamento da Hemobás.

A taxa de auto-suficiência em imunoglobulinas dependerá muito da política de medicamentos excepcionais a ser implementada pelo Ministério da Saúde. Atualmente, não há consenso nem diretrizes no país que definam as indicações

para o uso das imunoglobulinas. Nos Estados Unidos e na Europa, existem seis indicações consideradas formais para a utilização de imunoglobulinas; apesar disto, na maioria das vezes, o uso deste hemoderivado é *off label*. A ANVISA submeteu à consulta pública, em 2004, diretrizes para o uso das imunoglobulinas. Até o momento, contudo, o texto final não foi publicado.

É possível especular que com o funcionamento da Hemobrás e a chegada aos hospitais de quantidades de imunoglobulinas bem superiores às usuais, comece a haver uma pressão dos médicos pela ampliação das indicações. Se chegarmos próximos aos padrões americanos ou canadenses de uso das imunoglobulinas, não atingiremos a auto-suficiência, com a atual coleta de plasma existente no Brasil. Se o padrão de consumo brasileiro se aproximar do australiano, a taxa de auto-suficiência ficaria próxima dos 75%. Até 2015, porém, pode acontecer de surgirem novos tratamentos para algumas doenças auto-imunes hoje tratadas com imunoglobulinas, o que pode diminuir a demanda pelo produto tornando o Brasil auto-suficiente. Mantido o atual padrão de consumo, o Brasil também teria excedentes de imunoglobulinas.

Em relação ao Fator VIII, não há hipótese de o Brasil, produzindo Fator VIII a partir do plasma doado no país, se tornar auto-suficiente nos próximos 20 anos. Para que isto ocorresse, seria necessário que o total de doações de sangue no país quintuplicasse, o que não é possível, a curto ou médio prazos. Há algumas saídas possíveis, se não para atingir 100% de auto-suficiência, pelo menos para ultrapassar a taxa de 50%.

Uma destas saídas é instituir a coleta de plasma por aférese. Isto demandaria um investimento relativamente alto em máquinas e kits especiais para a coleta do plasma, além de um grande esforço de propaganda e marketing para atrair doadores voluntários para a doação de plasma por aférese.

A outra estratégia possível é a aquisição de pasta de crioprecipitado nos Estados Unidos. A pasta de crioprecipitado é um produto intermediário do fracionamento industrial do plasma, que se destina à extração do Fator VIII. Os Estados Unidos são um grande exportador de pasta de crio, e a Hemobrás, em tese, poderia adquirir este produto e assim aumentar sua taxa de auto-suficiência, embora o custo de produção do Fator VIII fosse aumentar consideravelmente com esta estratégia.

A terceira possibilidade é a produção de Fator VIII recombinante pela Hemobrás, Na Europa Ocidental, Estados Unidos e Canadá, cerca de 70% do Fator VIII utilizado para o tratamento da hemofilia A é recombinante; esta estratégia acaba com o problema da escassez de matéria-prima – o plasma humano - para a produção do Fator VIII.

No Brasil, o Fator VIII recombinante praticamente não é utilizado, devido ao seu elevado preço (cerca de 1 dólar a unidade internacional, contra 20 a 25 centavos de dólar por unidade do Fator VIII plasmático).

A Hemobrás é uma empresa de biotecnologia, e que tem entre os seus objetivos a produção de Fator VIII e IX recombinantes. Por outro lado, já existem no Brasil diversos projetos de pesquisa e desenvolvimento para a produção de fatores da coagulação por engenharia genética. O capítulo 4 detalha o estado atual destes projetos.

É importante assinalar que o desenvolvimento de fatores da coagulação recombinantes não inviabilizaria a Hemobrás, eis que não há, no horizonte de curto e médio prazo, nenhuma possibilidade de produção de imunoglobulinas por engenharia genética; o mesmo vale para as imunoglobulinas.

A rentabilidade de uma fábrica de hemoderivados depende muito do número de produtos que são extraídos do plasma, sendo óbvio que quanto maior for a gama de produtos, melhor será a viabilidade econômico-financeira da empresa. Deixar de produzir Fator VIII e Fator IX diminuiria a margem de benefícios da Hemobrás; entretanto, os estudos de viabilidade econômica de que a empresa dispõe mostram que o investimento inicial se pagará em três anos de funcionamento da fábrica – e antes deste tempo, será muito pouco provável que haja fatores recombinantes produzidos no Brasil.

Além disto, a Hemobrás conta produzir outros hemoderivados, a partir do seu terceiro ano de existência, tais como cola de fibrina – cujo mercado está em plena ascensão em todo mundo, concentrado de fator de von Willebrand, complexo protrombínico e imunoglobulinas específicas.

3. LEGISLAÇÃO BRASILEIRA REFERENTE AOS HEMODERIVADOS

O diploma legal máximo referente aos hemoderivados é o artigo 199, parágrafo 4, da Constituição Federal, que proíbe a comercialização dos hemoderivados.

Além da Constituição, a lei 10.205, de março de 2001, que regulamentou este parágrafo 4 do artigo 199, é outro instrumento regulatório de grande importância, que estabelece as regras para remuneração de serviços e define o que é a “comercialização de sangue e hemoderivados” que a Constituição menciona.

O terceiro marco legal de grande importância em relação aos hemoderivados é a Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA (RDC) de número 46, de 2.000. Esta resolução fixa as regras para a produção de hemoderivados, define suas especificações, lista as exigências em relação à matéria-prima (o plasma), entre outras providências.

Trata-se de uma resolução já antiga, e que deveria sofrer rapidamente uma atualização, à luz dos progressos que já ocorreram no setor, de 2000 para cá.

Além desta RDC, existe também a RDC 153, de junho de 2004, que estabelece o

regulamento técnico para os Serviços de Hemoterapia – que são, em última análise os fornecedores de plasma para a indústria de hemoderivados.

Estas legislações estão em anexo neste relatório, assim como a lei de criação de Hemobrás.

4. PROJETOS BRASILEIROS DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE FATORES DA COAGULAÇÃO RECOMBINANTES

Os seguintes projetos de pesquisa e desenvolvimento de fatores da coagulação recombinantes estão sendo conduzidos no país.

4.1 Rede Brasileira de Clonagem e Expressão de Fatores da Coagulação Recombinantes

Com o objetivo de aproveitar a competência nacional nas áreas de biologia molecular, bioquímica, engenharia genética, clonagem de genes, transgenia (animal e vegetal) e produção de proteínas recombinantes, a FINEP/MCT tomou a iniciativa de, no final do ano de 2000, convidar algumas instituições para formatar uma rede de pesquisa visando ao desenvolvimento da tecnologia de produção dos fatores VIII e IX de coagulação sanguínea por engenharia genética.

A decisão de se investir nessa área se deu em função do elevado gasto público com a importação desses produtos no atendimento aos hemofílicos brasileiros. Até a presente data, o país ainda não conseguiu produzi-los internamente, seja pelo método tradicional de extração a partir do plasma humano, seja pelas técnicas recentes de sistemas de clonagem e expressão de produtos recombinantes.

Em contraste com as metodologias de produção de albumina e imunoglobulinas, ambas de relativa estabilidade molecular, a obtenção de fatores de coagulação requer técnicas mais elaboradas por se tratarem de macromoléculas termolábeis. Esta propriedade dificulta também a etapa de inativação viral (especialmente do HIV e dos vírus das hepatites B e C) pois requer o uso de compostos químicos, que precisam ser posteriormente retirados, em condições de absoluta esterilidade.

As instituições envolvidas na primeira fase do Consórcio da FINEP foram:

- Hemocentro de Ribeirão Preto/FMRP-USP, grupo coordenador da rede, tendo à frente o pesquisador Dimas Covas;
- Instituto de Química/USP - Mari Sogayar
- Centro de Biotecnologia/UFRGS – Diógenes Santiago Santos

- Laboratório de Biologia Molecular/UnB – Marcelo Brígido

Segundo informações da FINEP, os consultores que participaram de visitas aos laboratórios e das reuniões de avaliação, emitiram pareceres onde foram ressaltados os seguintes pontos:

- Relevância do projeto tanto sob a ótica da saúde quanto do ponto de vista econômico;
- Avanços significativos demonstrados com a clonagem e expressão dos fatores recombinantes;
- Orçamento dispendido compatível com as atividades realizadas;
- Projeto promissor que necessita de parceiros do setor produtivo;
- Adequação no repasse de recursos firmando um convênio com cada grupo de trabalho.

Há indicações de que, no momento, a idéia de atuação em rede não trouxe o resultado esperado pela FINEP. Os convênios foram renovados com aporte de mais recursos financeiros e de cotas de bolsas DTI sendo que o prazo final está previsto para dezembro/ 2007. O total de investimento é da ordem de R\$ 11.500.000,00, sendo R\$ 5.900.000,00 da FINEP, aproximadamente R\$ 4.750.000,00 de contrapartida das instituições envolvidas e R\$ 850.000,00 de bolsas concedidas pelo CNPq.

4.2 Resultados parciais do grupo da Universidade de Brasília

A equipe coordenada por Marcelo Brígido tem se dedicado à clonagem do fragmento de cadeia do Fator VIII, transfecção do vetor em células de ovário de animais mamíferos no sentido de obter transfectomas estáveis com múltiplas cópias do gene da cadeia única, além de introduzir marcas indicadoras para a seleção de células.

O Fator VIII é uma glicoproteína de 330 kDa, expresso em diversos órgãos (fígado, baço, nódulos linfáticos, pâncreas, rins) e circula no plasma associado ao fator de von Willebrand.

O gene que codifica essa macromolécula possui 186 kb, 26 exons e 25 introns e o seu produto apresenta pelo menos três domínios repetitivos, um domínio único e outros dois que se repetem. Para que o Fator VIII se torne ativo durante a cascata da coagulação, é necessário ser clivado pela trombina em três sítios específicos originando um complexo glicoproteico estabilizado pelos íons cálcio.

A literatura mostra que as principais dificuldades para a expressão do FVIII recombinante são: 1) o tamanho do gene; 2) a necessidade de co-fatores; 3) os eventos pós-traducionais, especialmente a fase de glicosilação e 4) a exportação do produto.

Algumas dessas dificuldades já estão sendo vencidas, especialmente no que se refere à obtenção de melhores níveis de expressão. As atividades do grupo foram prejudicadas pela interrupção das bolsas DTI do CNPq obrigando alguns dos seus membros a buscarem outras alternativas para a sua sobrevivência. Hoje, com a renovação do convênio e a concessão de novas bolsas, há possibilidade de retomada do trabalho no ritmo anterior.

A FINEP reconhece que se trata de um grande desafio aos pesquisadores e que o projeto requer prazo, dedicação e risco, mas que o investimento é válido e necessário, se o país almeja alcançar a etapa de produção em escala.

Quanto ao desenvolvimento tecnológico para produção de Fator IX recombinante, o grupo da UnB tem também demonstrado bons avanços.

As metodologias de clonagem do fragmento do gene Fator IX, transfecção do vetor, introdução de marcas seletivas para monitoramento e melhoramento da expressão do produto recombinante, em construção monocistrônica, estão em andamento.

O Fator IX é uma serino-protease de cadeia única que atua na ativação do fator X dentro do complexo da trombina durante o fenômeno da coagulação. É sintetizado no fígado, na sua forma inativa (pré-proproteína) e o seu gene apresenta 34 kb constituído de 8 exons e 7 introns.

Os eventos pós-traducionais são altamente complexos envolvendo glicosilação, hidroxilação e gama-carboxilações em aminoácidos específicos dentro da cadeia polipeptídica, com participação de diversas enzimas, co-enzimas e co-fatores.

Apesar disso, a equipe liderada pelo Marcelo Brígido já obteve resultados muito promissores, tanto na construção do vetor que transporta o gene de cadeia única do Fator -IX como na busca de maiores níveis de rendimento do produto final recombinante.

Para testes de viabilidade e eficácia, o grupo se associou ao pesquisador Elíbio Leopoldo Rech, da Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia – Cenargen, especialista na expressão de biomoléculas em plantas e animais transgênicos.

Formou-se, para tal, uma parceria informal UnB/Cenargen/Hospital de Apoio de Brasília, resultando na somatória de competências nas áreas de clonagem de genes, transgenia, reprodução, produção de biomoléculas e imunologia (genoma / proteoma / metaboloma).

Os primeiros resultados obtidos na clonagem e transfecção do gene Fator IX em camundongos fêmeas mostraram viabilidade surpreendente quanto a exportação do produto recombinante pelas células mamárias desse mamífero no seu leite.

A complexidade que envolve a biossíntese de proteínas que compõem a cascata da coagulação sanguínea, incluindo os fatores VIII e IX, mostra que a sua produção via Engenharia Genética requer a participação da maquinaria biológica natural (órgãos e tecidos) pois a simples cultura em células *in vitro* ou a produção em microrganismos podem ser inoperantes ou pouco eficientes.

Essa parceria UnB / Cenargen / GDF está na fase embrionária, porém, já mostra um bom potencial de avanço tecnológico que estão a merecer a atenção e o apoio dos órgãos de fomento ao desenvolvimento científico-tecnológico.

A etapa posterior de desenvolvimento será a produção de vacas transgênicas capazes de exportar, no leite, a glicoproteína F-IX através da engenharia de seqüências regulatórias e codificadoras para produção da biomolécula em grande escala e posterior purificação.

A proposta de trabalho contempla também a clonagem em plantas, especialmente na soja, utilizando o processo de biobalística cuja tecnologia é de propriedade da Embrapa. A utilização de sementes de leguminosas como depositárias de Fator IX merece discussão e os testes preliminares deverão ser bem conduzidos uma vez que se sabe da abundância de serino-proteases e seus inibidores protéicos armazenados nesses grãos. Sabendo-se também que algumas dessas proteínas vegetais são também glicosiladas, eventualmente poder-se-á tornar em obstáculo na fase de purificação.

4.3 Resultados parciais do grupo do Instituto de Química da Universidade de São Paulo

A equipe da USP coordenada pela pesquisadora Mari Cleide Sogayar (Laboratório de Biologia Celular e Molecular do Departamento de Bioquímica), especialista nas áreas correlatas ao projeto e muito respeitada pelos seus pares pelas suas atividades em pesquisa e formação de recursos humanos, era formada inicialmente por oito membros. Devido à interrupção das bolsas do CNPq, atualmente conta com quatro

colaboradores de alto nível técnico. Recentemente foram liberadas novas bolsas DTI, o que poderá, doravante, reforçar o seu grupo de trabalho.

O Relatório Técnico do período de janeiro/2001 a abril/2004 demonstra que a proposta de trabalho foi a clonagem e expressão do Fator VIII humano, porém, no momento, a equipe trabalha também com a construção de vetores de expressão do Fator IX, em parceria com o grupo da UnB e também do fator von Willebrand.

As etapas já concluídas com sucesso se referem aos procedimentos relatados a seguir.

- Clonagem e expressão do hFVIII a partir do clone da ATCC pSP64-VIII, juntamente com vWF, num complexo de sistemas em células de mamíferos.
Os resultados obtidos demonstram sucesso na produção de clones transfectantes estáveis, porém, factíveis de melhorar a sua atividade coagulante bem como o rendimento do produto através da amplificação gênica.
- Clonagem e expressão de hFVIII utilizando sistemas de expressão em células de inseto/baculovírus.
As células de inseto Sf9 foram transfectadas com bacmídeos correspondentes às cadeias leve e pesada separadamente. O processamento com a cadeia pesada já foi concluído com sucesso e o da cadeia leve encontra-se em andamento.
- Amplificação e clonagem dos cDNAs codificadores para as cadeias leve e pesada do hFVIII a partir do fígado humano normal.
Esta meta também já foi concluída com sucesso. No momento, estão em andamento os trabalhos de transposição para vetor de expressão em células de mamíferos e de insetos/baculovírus e a sua transfecção.
- Construção do novo vetor para super-expressão do FVIII. Os trabalhos encontram-se em andamento.

A coordenadora do projeto informa que os trabalhos do seu laboratório estão sendo realizados em parceria com os grupos do Hemocentro de Ribeirão Preto/USP e da Universidade de Brasília e se mostra bastante otimista quanto ao êxito do projeto da Rede FINEP.

Comenta que, para a etapa futura de *scale up* do processo, implantação de plantas de produção, capacitação de recursos humanos, transferência de

tecnologia e registro de patentes, torna-se necessário aporte de recursos financeiros e interferência de instituições como a HEMOBRAS para ajuste de parcerias, para que o país consiga a sua auto-suficiência em hemoderivados de uso humano, no caso presente, os concentrados de fatores VIII, IX e von Willebrand recombinantes.

4.4 Informações sobre as atividades do grupo do Centro de Biotecnologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

O coordenador do grupo, Dr. Diógenes Santiago Santos informou que:

- O pesquisador se desligou do Centro de Biotecnologia da UFRGS e, hoje, é professor titular na Universidade Católica – PUC/RS;
- Além da atividade acadêmica na PUC, abriu uma empresa de P&D em Biotecnologia denominada 4G Ltda. que já disponibilizou dois produtos para indústrias farmacêuticas multinacionais;
- A sua participação na Rede FINEP estava, desde o início do convênio, definida que seria na etapa de purificação e caracterização dos fatores de coagulação recombinantes a serem obtidos por outras equipes.

Como nenhum dos parceiros alcançou esta fase, praticamente não prestou colaboração à Rede. Considera-se, entretanto, como parte do consórcio esperando dar a sua contribuição, no futuro.

Não tendo atividades a serem relatadas até o momento, a FINEP não disponibilizou recursos e nem bolsas no último desembolso financeiro.

De todo modo, deve-se considerar que a instituição Centro de Biotecnologia/UFRGS não é mais parte da Rede, pois, caso haja prosseguimento na participação do Dr. Diógenes, esta se fará junto a sua nova instituição PUC/RS.

4.5 Laboratório de Cultivo Celular da COPPE/UFRJ

O laboratório se situa nas dependências da COPPE/UFRJ, e é coordenado pela Prof^a Leda Castilho e pelo Prof. Ricardo Medronho, ambos professores e pesquisadores da faculdade de Engenharia Química da UFRJ.

Atualmente, desenvolvem três linhas de pesquisa para a produção de medicamentos biológicos por técnicas recombinantes: a produção de GM-CSF, de G-CSF e de Fator IX da coagulação. A avaliação dos projetos relacionados aos fatores de crescimento G-CSF e GM-CSF está fora do escopo do presente relatório.

A pesquisa para expressão e clonagem do Fator IX se iniciou há pouco mais de dois anos; a opção do laboratório pelo Fator IX e não pelo Fator VIII ocorreu para que não houvesse conflito e sim complementaridade em relação à rede de clonagem e expressão do Fator VIII.

A técnica empregada pelo laboratório para a expressão do Fator IX utiliza o cultivo de células CHO em bio-fermentadores, em escala de laboratório. Até o momento, a fase de obtenção e cultivo das células já foi concluída; a obtenção de clones estáveis produtores de Fator IX ainda não foi conseguida.

O laboratório, como os demais acima mencionados, conta essencialmente com bolsistas para o desenvolvimento dos projetos, e veria com muito bons olhos a associação com uma empresa produtiva, o que poderia agilizar o andamento dos projetos assim como o *scale up*.

O laboratório está concluindo uma pequena planta de produção, com cerca de 360 m², para a produção em escala semi-industrial de lotes clínicos de medicamentos biológicos recombinantes. O laboratório foi construído com recursos repassados pela FINEP, e trabalhará de acordo com as normas de boas práticas de fabricação (BPF).

A idéia do grupo é que este laboratório seja utilizado por qualquer empresa que deseje fazer a produção de medicamentos biológicos recombinantes para testes pré-clínicos e eventualmente clínicos, em condições de BPF certificadas pela ANVISA.

4.6 Projeto de produção de Fator IX e Fator VIII em animais transgênicos – Bio-Manguinhos

Projeto multicêntrico americano, desenvolvido por pesquisadores da Universidade da Virgínia e da Universidade de Nebraska, logrou êxito em inserir o gene que codifica a síntese do Fator IX em células mamárias de porcas. O leite destas porcas expressa altos teores de Fator IX. Etapas iniciais de purificação do Fator IX a partir deste leite foram conduzidas com relativo sucesso em Cuba.

Neste momento, Bio-Manguinhos e a Hemobrás estão entabulando conversações

iniciais para a transferência desta tecnologia e para a purificação do Fator IX no Brasil.

Por enquanto, porém, o projeto ainda está em fase de discussões preliminares.

5. ANÁLISE DE REGISTROS E PATENTES

5.1 Análise de Registros de Hemoderivados no Brasil

Para que qualquer hemoderivado seja comercializado no Brasil, é necessário que esteja registrado na ANVISA. Para que o registro seja concedido, a empresa produtora precisa ter uma empresa com sede no Brasil que seja a sua representante legal no país. O representante legal é o detentor dos registros.

O registro é concedido mediante análise documental de todo o processo produtivo dos hemoderivados, incluindo a documentação sobre o plasma. Atualmente, para que a ANVISA conceda registros para os hemoderivados, é preciso que a empresa seja auditada por um grupo de inspetores da ANVISA, que emitirão, ao final da inspeção, caso a empresa seja aprovada, um certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF). Todos os produtores de hemoderivados com registro no Brasil já foram inspecionados pela ANVISA.

A Hemobrás só poderá fazer um acordo de transferência de tecnologia com empresas cujos produtos estejam registrados no Brasil; se não fosse assim, haveria necessidade de realizar estudos clínicos, necessariamente longos e onerosos, antes de o produto obter o registro. O fato de a Hemobrás fabricar um hemoderivado seguindo os mesmos processos e métodos usados na empresa que está fazendo a transferência, a exime de efetuar os estudos pr-e-clínicos e clínicos, sendo necessários apenas os estudos de bioequivalência e biodisponibilidade, mais simples e rápidos.

Os quadros abaixo mostram a situação dos hemoderivados com registro no país.

HEMODERIVADOS C/ REGISTRO NA ANVISA

PRODUTO	NOME COMERCIAL	EMPRESA	VALIDADE DA LICENÇA
Fator VIII	Beriate P	ZLB Bhering	12/2007
	Haemate P		04/2007
	Hemofil M	Baxter (EUA)	05/2009
	Immunate SD	Baxter (Áustria)	Em exigência
	Fandhi	Grifols	12/2010
	Biotest SDH	Biotest	05/2010
	Fator 8-Y	BPL	12/2010
	Optivate		05/2010
	Biostate	CSL	12/2007
	Octavi SD	Octapharma	11/2010
	Emoclot DI	Kedrion	03/07
	Alphanate	Alpha	07/06
	Koate DVI	Talecris	03/2009
Fator IX	Berinin	ZLB Bhering	07/2009
	Aimafix	Kedrion	11/2009
	Replenine VF	BPL	03/2007
	Mono-FIX-VF	CSL	12/2007
	Octanyne	Octapharma	11/2010
	Octanine F	Octapharma	07/2006
	Fator IX Grifols	Grifols	07/2006
	Immunine	Baxter (Áustria)	em exigência

HEMODERIVADOS C/ REGISTRO NA ANVISA

PRODUTO	NOME COMERCIAL	EMPRESA	VALIDADE DA LICENÇA
ALBUMINA	Albuminar	ZLB Armour	11/2009
	Beribumin	ZLB Bhering	04/2008
	Albumina	Baxter	12/2010
	Blaubimax	Sanquin	05/2010
	Albumax	KGC	09/2006
	Plasbumin	Talecris	01/2009
	UmanAlbumin	Kedrion	09/2009
	Grifols 20%	Grifols	12/2010
	Albumina	Baxter	05/2010
	Albumina	Biotest	10/2009
	Zenalb 20	BPL	01/2009
	Alburex 20	ZLB	05/2007

PRODUTO	NOME COMERCIAL	EMPRESA	VALIDADE DA LICENÇA
ALBUMINA	Alburex 20	ZLB	05/2007
	Octalbin	Octapharma	03/2005
	Albumina	Hemocentro Brasília	09/2006
	Albumina	HEMOPE	11/2006
	Albumina	CSL	01/2011
	Alb. Immuno	Baxter	05/2009
	Alb. Baxter AG	Baxter	em exigência
	Sol.injetável de Albumina	LIP	09/2007

HEMODERIVADOS C/ REGISTRO NA ANVISA

PRODUTO	NOME COMERCIAL	EMPRESA	VALIDADE DA LICENÇA
IgIV	Armourglobulina	ZLB	06/2009
	Venimmuna N	ZLB	12/2010
	Beriglobulina	ZLB	04/2008
	Beribulin	ZLB	06/2008
	Imunoglobulin	KGC	09/2010
	Blauimuno	Sanquin	04/2006
	Ig Vena-NI.V	Kedrion	09/2009
	Endobulin	Baxter	07/2006
	Endobulin SD	Baxter	Em exigência
	Flebogamma 5%	Grifols	09/2010
	Intragam P	CSL	01/2011
	Sandoglobulina	ZLB	05/2007
	Octagam	Octapharma	02/2009
	Vigam S	BPL	05/2007

5.2 Análise de Patentes de Hemoderivados

De um modo geral, considera-se muito difícil que alguma empresa obtenha patente para algum hemoderivado, visto serem os hemoderivados proteínas naturalmente presentes no plasma humano. A grande maioria das patentes mundiais de hemoderivados, diz respeito aos processos de produção/purificação/inativação viral destas proteínas e não às proteínas em si. Não obstante, existem pendentes de análise no INPI diversas solicitações de patentes de hemoderivados; até o momento, porém, nenhuma destas patentes foi concedida.

Quando se trata de “hemoderivados” recombinantes, a situação muda radicalmente; não apenas os produtos têm patentes, como as células de mamíferos usadas na produção, bem como diversas etapas do próprio processo produtivo, são patenteados.

Existem aproximadamente 30 solicitações de patentes de hemoderivados no Brasil; a maioria das solicitações diz respeito ao processo de produção e a medicamentos recombinantes. Todas as solicitações ou estão em análise ou foram indeferidas, ou arquivadas por descumprimento dos prazos por parte das empresas solicitantes.

O quadro abaixo resume a situação destas solicitações de patentes.

PRODUTO	EMPRESA SOLICITANTE	DATA DA SOLICITAÇÃO	SITUAÇÃO
ALBUMINA	OCTAPHARMA	25/01/2002	Em análise
Solução de Albumina e processo de produção	OCTAPHARMA	13/02/2004	Em análise
Fator VIII formulado sem adição de albumina	Baxter	21/01/2001	Em exigência
Fator VIII modificado	Merck	04/01/2005	Em análise
Fator VIII transgênico	Progenetics	27/07/2004	Em análise
Fator VIII sem albumina	Baxter	21/08/2001	Em análise
Sistema de expressão de Fator VIII	Bayer	08/06/2001	Em análise

Fator VIII recombinante	Bayer	11/01/2000	Em análise
Fator VIII recombinante com baixo teor de açúcar	Bayer	11/06/2002	Em exigência
DNA recombinante para a produção de fator de von Willebrand	Baxter/Immuno	12/07/2003	Arquivado
Fator VIII com fator de von Willebrand	CRTS Lille	27/10/1998	Indeferido
Método de produção de Fibrinogênio	NBA	07/01/2005	Em análise
Trombina	NBA	22/01/2004	Em análise
Fator VII ativado	Novo Nordisk	15/02/2001	Em análise
Fator XIII ativado	Novo Nordisk	16/08/2004	Indeferido
Método de produção de Fibrinogênio	Grifols	06/03/2003	Em análise
Fibrinogênio	NBA	07/11/2004	Em análise
Fibrinogênio transgênico	Zymogenics	15/11/2004	Arquivado
Cola de Fibrina	Squibb	16/07/2003	Indeferido
Cola de Fibrina	Octapharma	27/04/2005	Indeferido
Processo de produção de Anti-trombina-III	Octapharma	16/05/2002	Arquivado
Processo de produção de Anti-trombina-III	Baxter	15/01/2002	Arquivado
Proteína C ativada	Lilly	27/07/2004	Em análise
Imunoglobulina	ZLB/CSL	21/01/1997	Arquivado
Imunoglobulina	Staten Serum	06/03/2001	Em análise
Imunoglobulina	Alpha	06/06/2000	Em análise

Depreende-se desta análise que as patentes não são grande empecilho para a produção brasileira de hemoderivados. A principal dificuldade diz respeito ao domínio da tecnologia de extração e purificação destas proteínas. Embora seja possível desenvolver localmente esta tecnologia, isto requer um tempo muito longo, e que irá requerer, ao cabo, a realização de estudos clínicos, o que alongará ainda mais o lapso de tempo para que o Brasil comece a produzir estes medicamentos.

Por esta razão, a opção da Hemobrás recaiu sobre a aquisição da tecnologia, uma escolha que potencialmente implicará em acentuada diminuição do período de tempo necessário para que haja uma produção local.

Em relação às tecnologias recombinantes, as dificuldades em relação às patentes serão bem maiores, sobretudo porque, em princípio, as empresas que dominam a tecnologia de produção não têm nenhum interesse em repassá-la. A opção aqui será forçosamente pela pesquisa e o desenvolvimento local.

6. RECURSOS HUMANOS

6.1 Recursos Humanos para a produção de Hemoderivados

O Brasil possui um pequeno grupo de profissionais treinados em fracionamento de plasma; estes profissionais trabalham quase todos no HEMOPE e no Hemocentro de Brasília. Este grupo, embora tenha um bom nível de capacitação, é numericamente insuficiente para levar a cabo com sucesso um projeto como o da Hemobrás. Por isto será necessário enviar ao exterior pelo menos dez a quinze pessoas para serem treinados, como parte do pacote de transferência de tecnologia.

Será também imprescindível uma ampla capacitação do pessoal de apoio – que trabalhará em áreas críticas tais como refrigeração, biotério, etc. Esta capacitação pode ser feita no Brasil.

Para o futuro será muito importante que haja uma articulação da Hemobrás com as Universidades, a fim de que a tecnologia de produção de medicamentos biológicos, incluindo hemoderivados, passe fazer parte da grade curricular dos cursos de Farmácia e Engenharia Química, tanto a nível de graduação como e pós-graduação, já que haverá um mercado de trabalho no país para o profissional com este tipo de saber.

6.2 Recursos humanos para a produção e medicamentos recombinantes

Existem no Brasil alguns grupos de pesquisa que estão trabalhando com este tema. Estes grupos são coordenados por pesquisadores de ponta, de alto nível científico e que têm amplo domínio do assunto. O problema aqui reside na falta de profissionais para executar de forma contínua, sem soluções de continuidade, os projetos. Como todos os laboratórios são públicos, têm grande dificuldade para contratar pessoal, e têm que recorrer a bolsistas; as bolsas de pesquisa têm, como se sabe, uma incerteza quanto à sua continuidade. Além disto, os bolsistas muitas vezes são atraídos por ofertas de empregos estáveis e abandonam as pesquisas.

Faltam no país as empresas *start up* e os investidores privados. É urgente a busca

por um novo modelo de financiamento deste tipo de projeto, de forma a assegurar a sua continuidade e a sua posterior absorção por empresas produtivas.

6. RECURSOS FINANCEIROS

A Hemobrás dispõe de estudo de viabilidade econômico-financeira para a implantação de uma fábrica de hemoderivados no país. Este estudo estima em 75 milhões de dólares o custo de implantação de fábrica com capacidade para fracionar 500 mil litros de plasma por ano visando à produção dos quatro hemoderivados de base.

O mesmo estudo mostra que o investimento se pagará em cerca de três anos; o retorno rápido deve-se ao custo de captação do plasma, que será muito pequeno e terá pouco impacto no custo geral da empresa.

Para a produção de “hemoderivados” recombinantes, é muito difícil estimar qual será o investimento requerido, e isto por diversos motivos. Em primeiro lugar, todos os projetos em desenvolvimento ainda estão longe de chegarem à obtenção de produto, que permita algum tipo de scale up.

Depois, não há, como é de se supor, garantia de que algum destes projetos logre êxito, e nem se tem uma estimativa precisa do tempo necessário para que isto ocorra.

A terceira razão é o fato de que há muitas patentes internacionais protegendo o desenvolvimento dos medicamentos recombinantes, o que pode onerar consideravelmente o processo de produção nacional destes bio-fármacos.

7. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES FINAIS

A política industrial para o setor de hemoderivados precisa passar necessariamente pela construção de uma planta de hemoderivados de grande capacidade, e ao mesmo tempo, pelo investimento maciço em pesquisa e desenvolvimento na área de bio-fármacos recombinantes que possam substituir os hemoderivados.

O mercado consumidor de hemoderivados no Brasil é poderoso, e movimentará seguramente mais de 150 milhões de dólares por ano. Como o país também possui plasma de boa qualidade em volume razoável para o funcionamento de uma fábrica de hemoderivados, não parece admissível que não haja uma produção local destes medicamentos, que serão certamente muito mais baratos que os importados.

Com a criação da Hemobrás, um ponto muito importante a considerar é a necessidade de uma política centralizada para o setor; não havendo no Brasil a mais remota disponibilidade de plasma para duas ou mais fábricas. Existindo hoje,

porém, duas plantas de pequeno porte em atividade, é preciso buscar uma solução e uma finalidade para estas plantas, que deve passar preferencialmente por parcerias com a Hemobrás. A política brasileira de hemoderivados passa hoje necessariamente pela Hemobrás, que é o seu componente central.

É importante, por fim, que a política industrial para o setor se articule com órgãos de fomento à pesquisa e eventualmente com órgãos financiadores do tipo BNDES e FINEP, estabelecendo prioridades e linhas de pesquisa, e sobretudo resolvendo o *gap* entre a pesquisa e o desenvolvimento pré-industrial e industrial.

**CONSTITUIÇÃO DA REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL DE
1988**

Art. 199. A assistência à saúde é livre à iniciativa privada.

§ 1º - As instituições privadas poderão participar de forma complementar do sistema único de saúde, segundo diretrizes deste, mediante contrato de direito público ou convênio, tendo preferência as entidades filantrópicas e as sem fins lucrativos.

§ 2º - É vedada a destinação de recursos públicos para auxílios ou subvenções às instituições privadas com fins lucrativos.

§ 3º - É vedada a participação direta ou indireta de empresas ou capitais estrangeiros na assistência à saúde no País, salvo nos casos previstos em lei.

§ 4º - A lei disporá sobre as condições e os requisitos que facilitem a remoção de órgãos, tecidos e substâncias humanas para fins de transplante, pesquisa e tratamento, bem como a coleta, processamento e transfusão de sangue e seus derivados, sendo vedado todo tipo de comercialização.

LEI 10.205, DE 21 DE MARÇO DE 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.

O PRESIDENTE DA REPÚBLICA

Faço saber que o Congresso Nacional decreta e eu sanciono a seguinte Lei:

TÍTULO I**DISPOSIÇÕES PRELIMINARES**

Art. 1º Esta Lei dispõe sobre a captação, proteção ao doador e ao receptor, coleta, processamento, estocagem, distribuição e transfusão do sangue, de seus componentes e derivados, vedada a compra, venda ou qualquer outro tipo de comercialização do sangue, componentes e hemoderivados, em todo o território nacional, seja por pessoas físicas ou jurídicas, em caráter eventual ou permanente, que estejam em desacordo com o ordenamento institucional estabelecido nesta Lei.

Art. 2º Para efeitos desta Lei, entende-se por sangue, componentes e hemoderivados os produtos e subprodutos originados do sangue humano venoso, placentário ou de cordão umbilical, indicados para diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças, assim definidos:

I - sangue: a quantidade total de tecido obtido na doação;

II - componentes: os produtos oriundos do sangue total ou do plasma, obtidos por meio de processamento físico;

III - hemoderivados: os produtos oriundos do sangue total ou do plasma, obtidos por meio de processamento físico-químico ou biotecnológico.

Parágrafo único. Não se considera como comercialização a cobrança de valores referentes a insumos, materiais, exames sorológicos, imunoematológicos e demais exames laboratoriais definidos pela legislação competente, realizados para a seleção do sangue, componentes ou derivados, bem como honorários por serviços médicos prestados na assistência aos pacientes e aos doadores.

Art. 3º São atividades hemoterápicas, para os fins desta Lei, todo conjunto de ações referentes ao exercício das especialidades previstas em Normas Técnicas ou regulamentos do Ministério da Saúde, além da proteção específica ao doador, ao receptor e aos profissionais envolvidos, compreendendo:

I - captação, triagem clínica, laboratorial, sorológica, imunoematológica e demais exames laboratoriais do doador e do receptor, coleta, identificação, processamento, estocagem, distribuição, orientação e transfusão de sangue, componentes e hemoderivados, com finalidade terapêutica ou de pesquisa;

II - orientação, supervisão e indicação da transfusão do sangue, seus componentes e hemoderivados;

III - procedimentos hemoterápicos especiais, como aféreses, transfusões autólogas, de substituição e intra-uterina, criobiologia e outros que advenham de desenvolvimento científico e tecnológico, desde que validados pelas Normas Técnicas ou regulamentos do Ministério da Saúde;

IV - controle e garantia de qualidade dos procedimentos, equipamentos reagentes e correlatos;

V - prevenção, diagnóstico e atendimento imediato das reações transfusionais e adversas;

VI - prevenção, triagem, diagnóstico e aconselhamento das doenças hemotransmissíveis;

VII - proteção e orientação do doador inapto e seu encaminhamento às unidades que promovam sua reabilitação ou promovam o suporte clínico, terapêutico e laboratorial necessário ao seu bem-estar físico e emocional.

§ 1º A hemoterapia é uma especialidade médica, estruturada e subsidiária de diversas ações médico-sanitárias corretivas e preventivas de agravo ao bem-estar individual e coletivo, integrando, indissolúvelmente, o processo de assistência à saúde.

§ 2º Os órgãos e entidades que executam ou venham a executar atividades hemoterápicas estão sujeitos, obrigatoriamente, a autorização anual concedida, em cada nível de governo, pelo Órgão de Vigilância Sanitária, obedecidas as normas estabelecidas pelo Ministério da Saúde.

Art. 4º Integram o conjunto referido no caput do art. 2º desta Lei os reagentes e insumos para diagnóstico que são produtos e subprodutos de uso laboratorial oriundos do sangue total e de outras fontes.

Art. 5º O Ministério da Saúde, por intermédio do órgão definido no regulamento, elaborará as Normas Técnicas e demais atos regulamentares que disciplinarão as atividades hemoterápicas conforme disposições desta Lei.

Art. 6º Todos os materiais e substâncias ou correlatos que entrem diretamente em contato com o sangue coletado para fins transfusionais, bem como os reagentes e insumos para laboratório utilizados para o cumprimento das Normas Técnicas devem ser registrados ou autorizados pelo Órgão de Vigilância Sanitária competente do Ministério da Saúde.

Art. 7º As atividades hemoterápicas devem estar sob responsabilidade de um médico hemoterapeuta ou hematologista, admitindo-se, entretanto, nos locais onde não haja esses especialistas, sua substituição por outro médico devidamente treinado para bem desempenhar suas responsabilidades, em hemocentros ou outros estabelecimentos devidamente credenciados pelo Ministério da Saúde.

TÍTULO II

DA POLÍTICA NACIONAL DE SANGUE, COMPONENTES E HEMODERIVADOS

CAPÍTULO I

DO ORDENAMENTO INSTITUCIONAL

Art. 8º A Política Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados terá por finalidade garantir a auto-suficiência do País nesse setor e harmonizar as ações do poder público em todos os níveis de governo, e será implementada, no âmbito do Sistema Único de Saúde, pelo Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Derivados - SINASAN, composto por:

I - organismos operacionais de captação e obtenção de doação, coleta, processamento, controle e garantia de qualidade, estocagem, distribuição e transfusão de sangue, seus componentes e hemoderivados;

II - centros de produção de hemoderivados e de quaisquer produtos industrializados a partir do sangue venoso e placentário, ou outros obtidos por novas tecnologias, indicados para o diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças.

§ 1º O Ministério da Saúde editará planos e programas quadrienais voltados para a Política Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados, como parte integrante e específica do Plano Plurianual da União.

§ 2º Para atingir essas finalidades, o Ministério da Saúde promoverá as medidas indispensáveis ao desenvolvimento institucional e à capacitação gerencial e técnica da rede de unidades que integram o SINASAN.

Art. 9º São órgãos de apoio do SINASAN:

I - órgãos de vigilância sanitária e epidemiológica, que visem ao controle da qualidade do sangue, componentes e hemoderivados e de todo insumo indispensável para ações de hemoterapia;

II - laboratórios de referência para controle e garantia de qualidade do sangue, componentes e hemoderivados, bem como de insumos básicos utilizados nos processos hemoterápicos, e confirmação de doadores e amostras reativas, e dos reativos e insumos diagnósticos utilizados

para a proteção das atividades hemoterápicas;

III - outros órgãos e entidades que envolvam ações pertinentes à mencionada política.

Art. 10. A Política Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados observará os princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde.

Parágrafo único. Os serviços privados, com ou sem fins lucrativos, assim como os serviços públicos, em qualquer nível de governo, que desenvolvam atividades hemoterápicas, subordinam-se tecnicamente às normas emanadas dos poderes competentes.

Art. 11. A Política Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados será desenvolvida por meio da rede nacional de Serviços de Hemoterapia, públicos e/ou privados, com ou sem fins lucrativos, de forma hierárquica e integrada, de acordo com regulamento emanado do Ministério da Saúde.

§ 1º Os serviços integrantes da rede nacional, vinculados ou não à União, Estados, Municípios e Distrito Federal, reger-se-ão segundo os respectivos regulamentos e normas técnicas pertinentes, observadas as disposições desta Lei.

§ 2º Os serviços integrantes da rede nacional serão de abrangência nacional, regional, interestadual, estadual, municipal ou local, conforme seu âmbito de atuação.

Art. 12. O Ministério da Saúde promoverá as medidas indispensáveis ao desenvolvimento institucional, modernização administrativa, capacitação gerencial e consolidação física, tecnológica, econômica e financeira da rede pública de unidades que integram o SINASAN.

Art. 13. Cada unidade federativa implantará, obrigatoriamente, no prazo de cento e oitenta dias, contados da publicação do regulamento desta Lei, o Sistema Estadual de Sangue, Componentes e Derivados, obedecidos os princípios e diretrizes desta Lei.

CAPÍTULO II

DOS PRINCÍPIOS E DIRETRIZES

Art. 14. A Política Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados rege-se pelos seguintes princípios e diretrizes:

I - universalização do atendimento à população;

II - utilização exclusiva da doação voluntária, não remunerada, do sangue, cabendo ao poder público estimulá-la como ato relevante de solidariedade humana e compromisso social;

III - proibição de remuneração ao doador pela doação de sangue;

IV - proibição da comercialização da coleta, processamento, estocagem, distribuição e transfusão do sangue, componentes e hemoderivados;

V - permissão de remuneração dos custos dos insumos, reagentes, materiais descartáveis e da mão-de-obra especializada, inclusive honorários médicos, na forma do regulamento desta Lei e das Normas Técnicas do Ministério da Saúde;

VI - proteção da saúde do doador e do receptor mediante informação ao candidato à doação sobre os procedimentos a que será submetido, os cuidados que deverá tomar e as possíveis reações adversas decorrentes da doação, bem como qualquer anomalia importante identificada quando dos testes laboratoriais, garantindo-lhe o sigilo dos resultados;

VII - obrigatoriedade de responsabilidade, supervisão e assistência médica na triagem de doadores, que avaliará seu estado de saúde, na coleta de sangue e durante o ato transfusional, assim como no pré e pós-transfusional imediatos;

VIII - direito a informação sobre a origem e procedência do sangue, componentes e hemoderivados, bem como sobre o serviço de hemoterapia responsável pela origem destes;

IX - participação de entidades civis brasileiras no processo de fiscalização, vigilância e controle das ações desenvolvidas no âmbito dos Sistemas Nacional e Estaduais de Sangue, Componentes e Hemoderivados;

X - obrigatoriedade para que todos os materiais ou substâncias que entrem em contato com o sangue coletado, com finalidade transfusional, bem como seus componentes e derivados, sejam estéreis, apirogênicos e descartáveis;

XI - segurança na estocagem e transporte do sangue, componentes e hemoderivados, na forma das Normas Técnicas editadas pelo SINASAN; e

XII - obrigatoriedade de testagem individualizada de cada amostra ou unidade de sangue coletado, sendo proibida a testagem de amostras ou unidades de sangue em conjunto, a menos que novos avanços tecnológicos a justifiquem, ficando a sua execução subordinada a portaria específica do Ministério da Saúde, proposta pelo SINASAN.

§ 1º É vedada a doação ou exportação de sangue, componentes e hemoderivados, exceto em casos de solidariedade internacional ou quando houver excedentes nas necessidades nacionais em produtos acabados, ou por indicação médica com finalidade de elucidação diagnóstica, ou ainda nos acordos autorizados pelo órgão gestor do SINASAN para processamento ou obtenção de derivados por meio de alta tecnologia, não acessível ou disponível no País.

§ 2º Periodicamente, os serviços integrantes ou vinculados ao SINASAN deverão transferir para os Centros de Produção de Hemoterápicos governamentais as quantidades excedentes de plasma.

§ 3º Caso haja excedente de matéria-prima que supere a capacidade de absorção dos centros governamentais, este poderá ser encaminhado a outros centros, resguardado o caráter da não-comercialização.

CAPÍTULO III

DO CAMPO DE ATUAÇÃO

Art. 15. A Política Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados objetivará, entre outras coisas:

- I - incentivo às campanhas educativas de estímulo à doação regular de sangue;
- II - recrutamento, triagem clínica e laboratorial do doador, coleta, fracionamento, processamento, estocagem, distribuição, provas imunoematológicas, utilização e descarte de sangue, componentes e hemoderivados;
- III - verificação e aplicação permanente de métodos e ações de controle de qualidade do sangue, componentes e hemoderivados;
- IV - instituição de mecanismos de controle do descarte de todo o material utilizado na atividade hemoterápica, para que se evite a contaminação ambiental, devendo todos os materiais e substâncias que entrem em contato com o sangue coletado, seus componentes e hemoderivados, ser esterilizados ou incinerados após seu uso;
- V - fiscalização da utilização ou estocagem do sangue, componentes e hemoderivados em todas as instituições públicas ou privadas que exerçam atividade hemoterápica;
- VI - implementação, acompanhamento e verificação da observância das normas relativas à manutenção de equipamentos e instalações físicas dos órgãos que integram a Rede Nacional dos Serviços de Hemoterapia;
- VII - orientação e apoio aos casos de reações transfusionais e doenças pós-transfusionais do sangue, seus componentes e hemoderivados;
- VIII - participação na formação e aperfeiçoamento de recursos humanos em Hemoterapia e Hematologia;
- IX - ensino, pesquisa e desenvolvimento tecnológico em Hemoterapia e Hematologia;
- X - a implementação de sistemas informatizados com vistas à formação e estruturação de banco de dados e disseminação de informações tecnológicas, operacionais e epidemiológicas;
- XI - produção de derivados industrializados de plasma e reagentes, para uso laboratorial em Hemoterapia e em Hematologia e autorização para aquisição de anti-soros ou outros produtos derivados do sangue, essenciais para a pesquisa e diagnóstico.

CAPÍTULO IV

DA DIREÇÃO E GESTÃO

Art. 16. A Política Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados, cuja execução estará a cargo do SINASAN, será dirigida, em nível nacional, por órgão específico do Ministério da Saúde, que atuará observando os seguintes postulados:

- I - coordenar as ações do SINASAN;
- II - fixar e atualizar normas gerais relativas ao sangue, componentes e hemoderivados para a sua obtenção, controle, processamento e utilização, assim como aos insumos e equipamentos

necessários à atividade hemoterápica;

III - propor, em integração com a vigilância sanitária, normas gerais para o funcionamento dos órgãos que integram o Sistema, obedecidas as Normas Técnicas;

IV - integrar-se com os órgãos de vigilância sanitária e epidemiológica e laboratórios oficiais, para assegurar a qualidade do sangue, componentes e hemoderivados e dos respectivos insumos básicos;

V - propor às esferas do poder público os instrumentos legais que se fizerem necessários ao funcionamento do SINASAN;

VI - organizar e manter atualizado cadastro nacional de órgãos que compõem o SINASAN;

VII - propor aos órgãos competentes da área de educação critérios para a formação de recursos humanos especializados necessários à realização de atividades hemoterápicas e à obtenção, controle, processamento, estocagem, distribuição, transfusão e descarte de sangue, componentes e hemoderivados, inclusive a implementação da disciplina de Hemoterapia nos cursos de graduação médica;

VIII - estabelecer critérios e conceder autorização para importação e exportação de sangue, componentes e hemoderivados, observado o disposto no § 1º do art. 14 e no parágrafo único do art. 22 desta Lei;

IX - estimular a pesquisa científica e tecnológica relacionada com sangue, seus componentes e hemoderivados, de reagentes e insumos para diagnóstico, assim como nas áreas de hemoterapia e hematologia;

X - fixar requisitos para a caracterização de competência dos órgãos que compõem o SINASAN, de acordo com seu ordenamento institucional estabelecido no art. 15 desta Lei;

XI - estabelecer critérios de articulação do SINASAN com órgãos e entidades nacionais e estrangeiras de cooperação técnico-científica;

XII - avaliar a necessidade nacional de sangue humano, seus componentes e hemoderivados de uso terapêutico, bem como produtos de uso laboratorial e propor investimentos para a sua obtenção e produção;

XIII - estabelecer mecanismos que garantam reserva de sangue, componentes e hemoderivados e sua mobilização em caso de calamidade pública;

XIV - incentivar e colaborar com a regulamentação da atividade industrial e sua operacionalização para produção de equipamentos e insumos indispensáveis à atividade hemoterápica, e inclusive com os Centros de Produção de Hemoderivados;

XV - estabelecer prioridades, analisar projetos e planos operativos dos órgãos que compõem a Rede Nacional de Serviços de Hemoterapia e acompanhar sua execução;

XVI - avaliar e acompanhar o desempenho técnico das atividades dos Sistemas Estaduais de Sangue, Componentes e Hemoderivados;

XVII - auxiliar na elaboração de verbetes da Farmacopéia Brasileira, relativos aos hemoterápicos e reagentes utilizados em Hemoterapia e Hematologia;

XVIII - propor normas gerais sobre higiene e segurança do trabalho nas atividades hemoterápicas, assim como sobre o descarte de produtos e rejeitos oriundos das atividades hemoterápicas.

Art. 17. Os Estados, Distrito Federal e Municípios, por meio de suas Secretarias de Saúde ou equivalentes, coordenarão a execução das ações correspondentes do SINASAN no seu âmbito de atuação, em articulação com o Ministério da Saúde.

Art. 18. O Conselho Nacional de Saúde atuará na definição da política do SINASAN e acompanhará o cumprimento das disposições constantes desta Lei.

CAPÍTULO V

DO FINANCIAMENTO

Art. 19. (VETADO)

TÍTULO III

DISPOSIÇÕES GERAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 20. O SINASAN promoverá a estruturação da Rede Nacional de Serviços de Hemoterapia e

Laboratórios de Referência Estadual e/ou Municipal para controle de qualidade, a fim de garantir a auto-suficiência nacional em sangue, componentes e hemoderivados.

Parágrafo único. A implantação do SINASAN será acompanhada pelo Conselho Nacional de Saúde.

Art. 21. Os Centros de Produção de Derivados do Plasma, públicos e privados, informarão aos órgãos de vigilância sanitária a origem e quantidade de matéria-prima, que deverá ser testada obrigatoriamente, bem como a expedição de produtos acabados ou semi-acabados.

Art. 22. A distribuição e/ou produção de derivados de sangue produzidos no País ou importados será objeto de regulamentação por parte do Ministério da Saúde.

Parágrafo único. O SINASAN coordenará, controlará e fiscalizará a utilização de hemoderivados importados ou produzidos no País, estabelecendo regras que atendam os interesses e as necessidades nacionais, bem como a defesa da produção brasileira.

Art. 23. A aférese não terapêutica para fins de obtenção de hemoderivados é atividade exclusiva do setor público, regulada por norma específica.

Art. 24. O processamento do sangue, componentes e hemoderivados, bem como o controle sorológico e imunohematológico, poderá ser da responsabilidade de profissional farmacêutico, médico hemoterapeuta, biomédico ou de profissional da área de saúde com nível universitário, com habilitação em processos produtivos e de garantia e certificação de qualidade em saúde.

Art. 25. O Poder Executivo encaminhará ao Congresso Nacional, no prazo de cento e oitenta dias, a contar da data de publicação desta Lei, projeto de lei disciplinando as sanções penais, cíveis e administrativas decorrentes do descumprimento das normas contidas nesta Lei.

Art. 26. O Poder Executivo, por intermédio do Ministério da Saúde, regulamentará no prazo de cento e oitenta dias, contados a partir da promulgação desta Lei, mediante Decreto, a organização e funcionamento do SINASAN, ficando autorizado a editar os demais atos que se fizerem necessários para disciplinar as atividades hemoterápicas e a plena execução desta Lei.

Art. 27. Esta Lei entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 28. Revoga-se a Lei nº 4.701, de 28 de junho de 1965.

Brasília, 21 de março de 2001; 180º da Independência e 113º da República.

FERNANDO HENRIQUE CARDOSO

José Gregori

Pedro Malan

José Serra

Roberto Brant

RESOLUÇÃO-RDC Nº 46, DE 18 DE MAIO DE 2000

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11 inciso IV, do Regulamento da ANVS aprovado pelo Decreto 3.029, de 16 de abril de 1999, em reunião realizada em 10 de maio de 2000, considerando o desenvolvimento científico e tecnológico na área de produção e controle de produtos de origem plasmática; considerando a importância de compatibilizar a legislação nacional com os instrumentos harmonizados no âmbito do Mercosul, Res. GMC nº 33/99; considerando a necessidade de regulamentar os processos de Produção e Controle de Qualidade dos Produtos Hemoderivados de Uso Humano, adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico para a Produção e Controle de Qualidade de Hemoderivados de Uso Humano, que consta como Anexo.

Art. 2º As empresas detentoras de Registro de Produto Hemoderivado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde são responsáveis pela execução dos procedimentos de Controle de Qualidade para liberação dos seus lotes, previstos no Anexo I da presente Resolução.

Parágrafo único. A execução das análises de controle de qualidade no território nacional, sempre que exigidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, obedecerá ao disposto no inciso XXXI, Art. 3º do Decreto 79094/77 (Análise Fiscal).

Art. 3º O detentor do registro do produto importado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde deve apresentar à Agência Nacional de Vigilância Sanitária, quando da solicitação de importação, para cada lote de produto acabado importado, os seguintes documentos: a) declaração da origem do plasma utilizado; b) certificado da liberação da sorologia deste plasma; c) certificado de análise do controle da qualidade.

§ 1º Os documentos de que trata o caput deste artigo, deverão ser emitidos pelo fabricante.

§ 2º As licenças de importação (L.I.) dos hemoderivados de uso humano serão previamente autorizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, com base na avaliação da documentação apresentada, conforme legislação específica vigente.

Art. 4º O desembarque de hemoderivados de uso humano importados, devidamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, será efetuado nos Portos e Aeroportos relacionados no Anexo II da presente Resolução, não sendo permitida a entrada dos referidos produtos nos demais portos, aeroportos e outras vias de acesso ao País.

Art. 5º No ato do desembarço aduaneiro pela autoridade sanitária local, nos portos e aeroportos relacionados no Anexo II da presente Resolução, todos os lotes serão submetidos à análise de controle de qualidade quanto a atividade específica, ensaios químicos, sorológicos e documental. Para tanto a Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras deve coletar, 10 (dez) frascos por lote do produto, e enviá-los ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS e/ou laboratórios pertencentes à Rede Nacional de Laboratórios Oficiais.

§ 1º Os lotes de hemoderivados importados somente poderão ser liberados para uso no Brasil após verificação da conformidade da documentação apresentada e do(s) laudo(s) analítico(s) Satisfatório(s) emitido(s) pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS e/ou laboratórios pertencentes à Rede Nacional de Laboratórios Oficiais.

§ 2º Os medicamentos hemoderivados de uso humano estão sujeitos a inspeção física pela autoridade sanitária, de acordo com as Normas Técnicas específicas, antes do desembarço

aduaneiro.

Art. 6º O detentor do registro do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde deve apresentar à Agência Nacional de Vigilância Sanitária, quando da finalização de cada lote do produto acabado nacional, os seguintes documentos: a) declaração da origem do plasma utilizado; b) certificado da liberação da sorologia deste plasma; c) certificado de análise de controle da qualidade.

§ 1º Os documentos de que trata o caput deste artigo deverão ser emitidos pelo fabricante.

§ 2º Cada lote do produto acabado nacional será submetido à análise da documentação apresentada e análise de Controle de Qualidade quanto a atividade específica e características físico-químicas, devendo as Vigilâncias Sanitárias dos Estados, da sede da planta produtora, coletar 10 (dez) frascos por lote do produto e enviá-los ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS e/ou laboratórios pertencentes à Rede Nacional de Laboratórios Oficiais.

§ 3º Os lotes de hemoderivados nacionais somente poderão ser liberados para uso no Brasil após verificação da conformidade da documentação apresentada e do laudo analítico Satisfatório emitido pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS e/ou laboratórios pertencentes à Rede Nacional de Laboratórios Oficiais.

Art. 7º É de responsabilidade do detentor do registro do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, importar produtos com prazo de validade não inferior a 50% de sua vida útil.

Parágrafo único. O transporte e a estocagem de produtos hemoderivados devem observar as condições estabelecidas do Anexo I da presente Resolução sendo de responsabilidade da Instituição que desempenha tal atividade.

Art. 8º O descumprimento das Normas estabelecidas nesta Resolução constitui infração sanitária, sujeitando o infrator às penalidades previstas na Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977.

Art. 9º Esta Resolução de Diretoria Colegiada, entra em vigor na data de sua publicação, ficando revogada a Portaria Conjunta nº 2 SVS/MS SPS/MS, de 30 de outubro de 1998.

GONZALO VECINA NETO

Anexo I

Regulamento Técnico para a Produção e Controle de Qualidade de Hemoderivados de Origem Plasmática.

A. ASPECTOS GERAIS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE HEMODERIVADOS

A.1. DEFINIÇÕES

A.1.1. DENOMINAÇÕES

A.1.1.1. Albumina Humana

A.1.1.2. Imunoglobulina Humana Normal

A.1.1.3. Imunoglobulina Humana Específica

A.1.1.4. Concentrado de Fator VIII

A.1.1.5. Concentrado de Fator IX

A.1.1.6. Complexo Protrombínico

A.1.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

Os 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.

A.2. TERMINOLOGIA

A.2.1. UNIDADE

Volume de sangue total ou de um de seus componentes, obtido de coleta única, de um só doador, em sistema fechado, aprotrombínico e estéril, em recipiente único, contendo solução anticoagulante e preservadora.

A.2.2. UNIDADE DE SANGUE TOTAL

Sangue coletado do sistema venoso de um só doador, em uma única doação, em sistema fechado, apirogênico e estéril, em recipiente único, contendo solução anticoagulante e preservadora e que não foi submetido a nenhum processo de separação física de seus componentes.

A.2.3. HEMOCOMPONENTE (COMPONENTE)

Parte de uma unidade de sangue total, separada da mesma por processos físicos.

A.2.4. PROCESSAMENTO DO SANGUE

Conjunto de procedimentos físicos utilizados para a obtenção de hemocomponentes a partir de unidades de sangue total ou de outro hemocomponente.

A.2.5. PLASMA

Porção líquida remanescente após separação física dos elementos celulares do sangue total, através de processos de sedimentação, centrifugação ou obtida por plasmaferese.

A.2.6. 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.

A.2.7. 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.

A.2.8. 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.

A.2.9. 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.

A.2.10. 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.

A.2.11. PLASMAFERESE

Procedimento de obtenção de plasma a partir da coleta de sangue total, onde os elementos celulares são removidos e devolvidos ao doador durante a doação.

A.2.12. UNIDADE DE PLASMAFERESE

Volume de plasma obtido em processo único de plasmaferese de um só doador, em sistema fechado, apirogênico, estéril e em recipiente único.

A.2.13. PLASMA HUMANO PARA FRACIONAMENTO

Plasma destinado exclusivamente à produção de hemoderivados.

A.2.14. CRIOPRECIPITADO

Preparado bruto contendo Fator VIII, obtido de unidades de plasma provenientes de unidades de sangue total e/ou de unidades de plasmaferese, através de processo envolvendo congelamento, descongelamento e centrifugação a frio.

A.2.15. MATÉRIA-PRIMA

Toda substância de qualidade definida, utilizada na produção de hemoderivados, excluindo-se os materiais de envase.

A.2.16. FRACIONAMENTO DO PLASMA

Conjunto de procedimentos físicos e/ou químicos utilizados na obtenção de produtos hemoderivados a partir de plasma.

A.2.17. MISTURA INICIAL (POOL DE PLASMA)

Volume resultante da mistura de número variável de unidades de plasma ou unidades de plasmaferese utilizado como matéria prima no processo de obtenção de hemoderivados.

A.2.18. PRODUTO CONCENTRADO A GRANEL ("BULK" CONCENTRADO)

Material concentrado e purificado obtido por processamento da mistura inicial.

A.2.19. PRODUTO A GRANEL ("BULK" FINAL)

Solução estéril e apirogênica, obtida a partir do produto concentrado a granel, acondicionada em recipiente único e devidamente identificada.

A.2.20. PRODUTO ENVASADO

Produto estéril e apirogênico envasado em um único ciclo de enchimento asséptico, em frascos definitivos e hermeticamente fechados .

A.2.21. INATIVAÇÃO / ELIMINAÇÃO VIRAL

Processo validado, autorizado pela Autoridade Sanitária competente, ao qual devem ser submetidos os hemoderivados e que tem por objetivo eliminar ou inativar vírus infecciosos conhecidos.

A.2.22. LOTE

Conjunto de frascos definitivos, fechados hermeticamente, que contém um produto homogêneo quanto à sua composição e risco de contaminação durante os processos de inativação viral e enchimento asséptico e, se necessário, liofilização.

A.2.23. PRODUTO ACABADO

Produtos farmacêuticos que tenham passado por todas as fases de produção e acondicionamento. Depois de ser liberado, o produto acabado constitui em medicamento pronto para uso. O Produto Acabado deve ser produzido e identificado, de acordo com os critérios e limites estabelecidos por este Regulamento Técnico.

A.2.24. CERTIFICAÇÃO DAS UNIDADES HEMOTERÁPICAS FORNECEDORAS DE MATÉRIA PRIMA (plasma e/ou crioprecipitado)

Atividade realizada pelo produtor de hemoderivados na(s) unidade(s) hemoterápica(s) fornecedora(s) de matéria prima e que tem por objetivo certificar que o fornecedor cumpre com as normas de seleção de doadores, coleta, controle sorológico, processamento, estocagem e transporte e, que possui um sistema de identificação e registro que permita o rastreamento da matéria prima e dos processos de obtenção e controle da mesma.

A.2.25. VALIDAÇÃO

Ato documentado que demonstra que qualquer processo ou procedimento relacionado a produção e controle permite alcançar os resultados esperados.

A.3. NORMAS GERAIS DE PRODUÇÃO E CONTROLE

A.3.1. Generalidades

A.3.1.1. A matéria prima para a obtenção de hemoderivados de origem plasmática pode ser plasma fresco, plasma fresco congelado, plasma congelado, plasma recuperado, plasma remanescente ou crioprecipitado devendo cada unidade ser identificada de maneira a permitir relacioná-la corretamente ao doador e a respectiva doação.

A.3.1.2. A matéria-prima para a obtenção de hemoderivados, deve ser obtida e fornecida por instituição hemoterápica devidamente autorizada pela Autoridade Sanitária competente.

A.3.1.3. As unidades de plasma utilizadas para produção de hemoderivados devem ser provenientes de unidades de sangue total e/ou de plasmaférese obtidas de doadores sãos que tenham sido submetidos a rigorosos exames médicos e cuja história clínica tenha sido estudada minuciosamente.

A.3.1.4. Cada unidade de plasma utilizada para produção de hemoderivados, deve ser submetida individualmente pelo menos aos controles sorológicos obrigatórios estabelecidos na Monografia de "Plasma Humano para Fracionamento" segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

A.3.1.5. A planta produtora de hemoderivados, deve efetuar o controle sorológico de cada unidade de plasma, de plasmaférese e de crioprecipitado a ser utilizada na produção de hemoderivados, ou certificar os procedimentos operacionais da(s) instituição(ões) hemoterápica(s) fornecedora(s) da matéria-prima. Esta certificação deverá realizar-se, no mínimo, uma vez a cada 12 (doze) meses.

A.3.1.6. Todas as matérias-primas utilizadas nos processos de produção de hemoderivados devem ser submetidas a controle de qualidade e aprovadas de acordo com o estabelecido nas Boas Práticas de Fabricação e Controle vigentes no País. Os ensaios realizados devem cumprir com os requisitos estabelecidos nas monografias descritas na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) ou Européia, última edição.

A.3.1.7. O produtor de hemoderivados é responsável pela qualidade de todas as matérias-primas utilizadas para obtenção de seus produtos.

A.3.1.8. Os procedimentos físico-químicos de purificação de proteínas para obtenção de hemoderivados, devem resultar em preparações protéicas eficazes e seguras para uso endovenoso ou intramuscular.

A.3.1.9. Todos os procedimentos utilizados para a produção e controle de hemoderivados devem ser validados regularmente de acordo com as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmacêuticos o estabelecido nas Boas Práticas de Fabricação e Controle vigentes no País.

A.3.1.10. A garantia de eficácia e segurança do produto não pode ser assumida "a priori" quando novos processos de produção são introduzidos a menos que, os mesmos sejam validados, e que se demonstrem que o produto obtido por tais processos, está de acordo com os critérios e limites estabelecidos por este Regulamento Técnico.

A.3.1.11. Equipamentos, procedimentos e todos os materiais que podem introduzir componentes alergênicos no produto final, não devem ser utilizados.

A.3.1.12. Todos os frascos-ampola e rolhas utilizados no envase primário de hemoderivados, devem cumprir com os requisitos para envases de produtos injetáveis, relativa as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmacêuticos.

A.3.1.13. Todos os materiais que tenham estado em contato com hemocomponentes e/ou hemoderivados, devem ser descontaminados por métodos de comprovada ação bactericida, fungicida e viricida antes de serem reutilizados.

A.3.1.14. Os resíduos de produção, sólidos e líquidos, devem ser tratados de acordo com os requisitos estabelecidos pela autoridade competente do país produtor.

A.3.2. PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÃO (POPs) DE PRODUÇÃO E CONTROLE

Todas as atividades desenvolvidas em uma planta produtora de hemoderivados, devem cumprir rigorosamente os Procedimentos Operacionais Padrão de Produção e Controle. Tais procedimentos devem ser revisados e atualizados periodicamente e aprovados pelo Diretor Técnico da planta produtora.

A.3.3. REGISTROS

A.3.3.1. A planta produtora de hemoderivados deve manter, para cada lote produzido, registros :

A.3.3.1.1. Da matéria prima utilizada incluindo-se a relação das unidades de plasma e de plasmaferese e dos resultados dos controles sorológicos realizados,

A.3.3.1.2. Dos procedimentos de produção e controle,

A.3.3.1.3. Dos resultados obtidos,

A.3.3.1.4. De sua distribuição.

A.3.3.2. Estes registros, devem estar disponíveis na Unidade de Controle de Qualidade do produtor, por no mínimo um ano após expirados os prazos de validade dos respectivos lotes de hemoderivados.

A.3.3.3. Devem também, ser mantidos registros de uso, calibração, limpeza e manutenção de todos os equipamentos utilizados no processo.

A.3.4. CONSERVANTES E ESTABILIZANTES

A.3.4.1. Conservantes não devem ser adicionados aos hemoderivados de uso endovenoso.

A.3.4.2. Antibióticos não devem ser utilizados como conservantes, nem com nenhum outro propósito no processamento do plasma ou no produto final.

A.3.4.3. Estabilizantes aprovados por este Regulamento, podem ser utilizados afim de prevenir a desnaturação protéica dos hemoderivados.

A.3.5. CONTAMINAÇÃO POR MICROORGANISMOS

Todas as etapas do processo de produção devem realizar-se de modo a evitar a contaminação por qualquer microorganismo. O controle da contaminação durante o processo de preparação deve ser conduzido de maneira a detectar e identificar microorganismos eventualmente contaminantes.

A.3.6. INSTALAÇÕES

A.3.6.1. As instalações destinadas ao fracionamento do plasma devem ter desenho e localização que facilitem a execução das operações inerentes ao trabalho que é desenvolvido na área. Os procedimentos de limpeza e manutenção, devem estar de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF) para Produtos Farmacêuticos, vigentes no País.

A.3.6.2. As diferentes operações: estocagem de matéria-prima, fracionamento, inativação viral, enchimento asséptico, liofilização, controle da qualidade, embalagem, rotulagem e estocagem do produto acabado, devem ser efetuadas em áreas separadas.

A.3.6.3. O plasma deve ser armazenado a uma temperatura não superior a 20°C negativos, em instalações que são utilizadas exclusivamente para este fim.

A.3.6.4. O fracionamento do plasma deve realizar-se de maneira a minimizar o risco de contaminação microbiológica assim como a desnaturação protéica, utilizando-se sistemas fechados ou protegidos.

A.3.6.5. No caso de não haver sistema fechado, a área de fracionamento deve ser no mínimo, classe 100.000.

A.3.6.6. A área de fracionamento deve ser distinta daquelas onde ocorra processamento de proteínas de origem não humana, manipulação de material microbiológico ou de animais.

A.3.6.7. O enchimento asséptico deve ser realizado sob fluxo laminar classe 100, localizado em área classe 10.000 no mínimo.

A.3.6.8. A área onde se realiza a mistura inicial deve ser no mínimo, classe 100.000

A.3.7. EQUIPAMENTOS

A.3.7.1. Os equipamentos utilizados na coleta, processamento, estocagem e distribuição de matérias-primas, produtos intermediários ou produto acabado, devem cumprir as Boas Práticas de Fabricação (BPF) para Produtos Farmacêuticos, vigentes no País.

A.3.7.2. Os equipamentos utilizados em todas as operações de produção e de controle de hemoderivados devem ser submetidos a manutenção e calibração periódicas, de acordo com os manuais dos fabricantes.

A.3.7.3. Todas as superfícies que entram em contato com o plasma e suas frações ou com solventes, não devem interagir com os mesmos. Superfícies metálicas devem ser resistentes a abrasivos e corrosivos.

A.3.7.4. Os equipamentos devem ser facilmente lavados, sanitizados e/ou esterilizados.

A.3.7.5. Todos os agentes químicos utilizados como sanitizantes, devem ser completamente eliminados, antes que o equipamento seja novamente utilizado.

A.3.8. INSUMOS

A.3.8.1. ÁGUA PARA INJETÁVEIS

A água utilizada no processo, na formulação do produto a granel, na lavagem final dos equipamentos e de todos os recipientes, deve ser de qualidade injetável, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) ou Européia, última edição.

A.3.8.2. VAPOR PURO

O vapor para limpeza e desinfecção dos equipamentos e recipientes deve ser obtido a partir de água de qualidade injetável.

A.3.9. PESSOAL

A.3.9.1. Uma planta produtora de hemoderivados, deve ter um Diretor Técnico/ Farmacêutico Responsável / Regente, Profissional Farmacêutico, responsável perante a Autoridade Sanitária pelo cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), das Boas Práticas de Laboratório (BPL), das Normas de Biossegurança, e pela implementação de um Programa de Garantia da Qualidade.

A.3.9.2. O pessoal envolvido no Controle de Qualidade deve ser independente da produção e

seu responsável deve ser diretamente subordinado ao diretor técnico.

A.3.9.3. As pessoas que trabalham em uma planta de produção de hemoderivados, devem ser adequadamente treinadas em suas funções, tanto no aspecto técnico, quanto nas Boas Práticas de Fabricação (BPF), Boas Práticas de Laboratório (BPL), nos Procedimentos de Biossegurança e na Garantia da Qualidade.

A.3.9.4. As pessoas que manipulam sangue, seus componentes e derivados ou trabalham em áreas onde estes materiais são processados, devem utilizar equipamento de proteção individual.

A.3.9.5. Todo o pessoal, previamente a sua contratação, deve ser submetido a exames clínicos e laboratoriais. Esses exames devem ser repetidos anualmente.

A.3.9.6. O pessoal deverá informar sobre qualquer tipo de transtorno (por exemplo: diarreia, tosse, resfriado, pele ou cabelo infectados, feridas, febre de origem obscura) que podem provocar a disseminação de microorganismos no ambiente de trabalho.

A.3.9.7. Os portadores de doenças infecto-contagiosas, a critério médico, devem ser temporária ou definitivamente afastados das áreas de produção.

A.3.9.8. As pessoas que trabalham diretamente com sangue, seus componentes e derivados, devem estar imunizadas contra Hepatite B e outras enfermidades transmitidas pelo sangue.

B. ALBUMINA HUMANA

B.1. DENOMINAÇÃO

Albumina Humana

B.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

Albumina Humana é uma solução protéica, estéril, e apirogênica, obtida por fracionamento de plasma e que corresponde eletroforéticamente à fração Albumina do plasma humano.

B.3. MATÉRIA-PRIMA

B.3.1. GENERALIDADES

B.3.1.1. A matéria-prima para a obtenção de Albumina Humana pode ser plasma fresco, plasma fresco congelado, plasma congelado, plasma recuperado, plasma remanescente ou unidade de plasmáfese, devendo cada unidade ser identificada de maneira a permitir relacioná-la corretamente ao doador à respectiva data de doação.

B.3.1.2. A matéria-prima não deve ser manipulada além do estritamente necessário. A exposição a temperaturas superiores a 20°C negativos e repetidos descongelamentos devem ser evitados, pois podem desnaturar as proteínas e/ou dar origem a substâncias vasoativas.

B.3.2. CONTROLE DA MATÉRIA-PRIMA

B.3.2.1. O Plasma Humano para Fracionamento utilizado como matéria-prima para a produção de Albumina deve ser proveniente de unidades de sangue total e/ou de plasmáfese que tenham sido submetidas, individualmente aos controles sorológicos obrigatórios estabelecidos na Monografia para Plasma Humano para Fracionamento, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

B.3.2.2. Quando se tratar de produtos importados extra zona, as unidades de plasma e de plasmáfese utilizados como matéria-prima para a produção de Albumina devem ser provenientes de unidades de sangue total e/ou de plasmáfese que tenham sido submetidas, individualmente aos controles sorológicos obrigatórios no país origem, sendo obrigatória a realização de testes para HIV 1 e 2, Hepatite B e Hepatite C. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

B.3.2.3 A Autoridade Sanitária competente do país receptor deve analisar o perfil epidemiológico das patologias transmissíveis pelo sangue existentes no país de origem da matéria-prima, podendo exigir a realização de outros testes em cada unidade de plasma a processar.

B.3.2.4. A planta produtora de Albumina, deve efetuar o controle sorológico de cada unidade de plasma ou de plasmáfese, a ser utilizada na produção de hemoderivados, ou certificar os procedimentos operacionais da(s) instituição(ões) hemoterápica(s) fornecedora(s) da matéria-

prima. Esta certificação deverá realizar-se, no mínimo, uma vez a cada 12 (doze) meses.

B.3.2.5. O produtor de Albumina é responsável pela qualidade do plasma e de todas as matérias-primas utilizadas para obtenção de seus produtos.

B.4. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE FABRICAÇÃO

B.4.1. CONTROLE DA MISTURA INICIAL

B.4.1.1. Determinação Potenciométrica do pH,

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

B.4.1.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto, ou Bradford.

B.4.1.3. Provas Sorológicas

Durante a fabricação de hemoderivados o primeiro pool homogêneo de plasma, deve ser submetido aos ensaios para antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg), anticorpos contra vírus da Hepatite C (anti-HCV) e anticorpos contra vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 e 2 (anti-HIV 1 e 2). Estas determinações devem utilizar métodos de sensibilidade e especificidade adequados, e a mistura inicial deverá ser não reagente para estes marcadores.

B.4.2. CONTROLE DE PRODUTO CONCENTRADO A GRANEL

B.4.2.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

B.4.2.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

B.4.2.3. Determinação de Pureza por Eletroforese

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida à Análise Eletroforética, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

B.4.2.4. Determinação de Sódio e Potássio

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida a Determinação da Concentração de Sódio e de Potássio, por fotometria de chama, fotometria de absorção atômica, espectrometria de emissão atômica ou potenciometria com eletrodos específicos.

B.4.3. PRODUTO A GRANEL

B.4.3.1. Preparação

O produto a granel é obtido por diluição do produto concentrado a granel com Água para Injetáveis seguida de ajustes dos parâmetros físico-químicos e de filtração esterilizante.

B.4.3.2. Estabilizantes

Pode-se utilizar octanoato de sódio (caprilato de sódio) e/ou acetiltryptofanato de sódio, como estabilizantes para prevenir a desnaturação da Albumina.

B.4.3.3. CONTROLE DO PRODUTO A GRANEL

B.4.3.3.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,7 e 7,3.

B.4.3.3.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

B.4.3.3.3. Determinação da Pureza Eletroforética

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida a Determinação de Pureza por Eletroforese de zona, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Na análise do eletroforetograma a banda

com mobilidade correspondente à fração Albumina deve corresponder pelo menos a 95% do total de proteínas presentes na amostra

B.4.3.3.4. Determinação de Sódio

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida a Determinação da Concentração de Sódio, por fotometria de chama, fotometria de absorção atômica, espectrometria de emissão atômica (589nm) ou potenciometria com eletrodos específicos. A concentração de sódio não deve ser superior a 160 mmol/l, não menor que 95% nem maior que 105% do declarado no rótulo.

B.4.3.3.5. Determinação de Potássio

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida a Determinação da Concentração de Potássio, por fotometria de chama, fotometria de absorção atômica, espectrometria de emissão atômica (766nm) ou potenciometria com eletrodos específicos. A concentração de potássio deve ser menor que 0,05 mmol/g de proteína.

B.4.3.3.6. Determinação de Alumínio Residual

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Determinação de Alumínio Residual, por espectrofotometria de absorção atômica, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O teor de alumínio não deve ser superior a 200mg/l, se a Albumina está indicada para pacientes em diálise ou para recém-nascidos prematuros.

B.4.3.3.7. Teste de Esterilidade

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste Esterilidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

B.4.3.3.8. Teste de Pirogênio

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa em coelhos de pelo menos 1,5 Kg. Para a Albumina com concentração entre 15% e 25% inocula-se 3 ml de amostra/ kg de peso e para a Albumina com concentração entre 3,5% e 5,0% inocula-se 10 ml de amostra/kg de peso. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

B.4.4. PRODUTO ENVASADO

B.4.4.1. Termoinativação Viral

B.4.4.1.1. O produto envasado deve ser aquecido a uma temperatura entre 59,5°C e 60,5°C, durante no mínimo 10 horas em banho-maria ou estufa.

B.4.4.1.2. Este tratamento deve iniciar-se, no máximo, 24 horas após o envase.

B.4.4.1.3. Deve-se assegurar uma distribuição uniforme de calor em todos os frascos, no banho-maria ou na estufa.

B.4.4.1.4. A temperatura do equipamento utilizado durante a termoinativação viral deve ser registrada automaticamente e de forma contínua.

B.4.4.2. Incubação

Imediatamente após a termoinativação viral, todos os recipientes contendo o produto envasado devem ser incubados entre 20°C e 25°C, durante, no mínimo, 4 semanas ou entre 30°C e 32°C durante no mínimo 14 dias. Ao final da incubação, todos os frascos do lote devem ser inspecionados visualmente, contra fundos claro e escuro ou com revisor automático, quanto à cor, turbidez ou presença de partículas. Os frascos que apresentarem qualquer alteração devem ser rejeitados.

B.4.4.3. CONTROLE DO PRODUTO ACABADO

B.4.4.3.1. Inspeção visual

Uma amostragem do Produto Acabado deve ser submetida à Inspeção Visual contra fundos claro e escuro. A solução de Albumina deve apresentar coloração incolor, amarelo, ou

castanho esverdeado, deve estar límpida, ligeiramente viscosa e isenta de partículas.

B.4.4.3.2. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do Produto Acabado, deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,7 e 7,3.

B.4.4.3.3. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A concentração protéica não deve ser menor que 95%, nem maior que 105% da declarada no rótulo.

B.4.4.3.4. Determinação da Pureza por Eletroforese

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação da Pureza por eletroforese de zona, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Na análise do eletroforetograma a banda com mobilidade correspondente à fração Albumina deve corresponder a pelo menos 95% do total de proteínas presentes na amostra

B.4.4.3.5. Determinação de Polímeros e agregados

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a cromatografia de gel filtração, com detecção em 280 nm, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A área do pico correspondente aos polímeros e agregados está localizada na parte do cromatograma que representa o volume vazio. A área deste pico dividida por 2 não deve ser maior que 5% da área total do cromatograma.

B.4.4.3.6. Determinação de Sódio

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação da Concentração de Sódio, por fotometria de chama, fotometria de absorção atômica, espectrometria de emissão atômica (589nm) ou potenciometria com eletrodos específicos. A concentração de sódio não deve ser maior que 160 mmol/l, e não deve ser menor que 95% nem maior que 105% do declarado no rótulo.

B.4.4.3.7. Determinação de Potássio

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação da Concentração de Potássio, por fotometria de chama, fotometria de absorção atômica, espectrometria de emissão atômica (766nm) ou potenciometria com eletrodos específicos. A concentração de potássio deve ser menor que 0,05 mmol/g de proteína.

B.4.4.3.8. Determinação de Alumínio Residual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Alumínio Residual, por espectrofotometria de absorção atômica, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O teor de alumínio não deve ser maior que 200 mg/l, se a Albumina for indicada para pacientes em diálise ou para recém-nascidos prematuros.

B.4.4.3.9. Determinação de Ativador de Pré-Caliceína

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Ativador de Pré-Caliceína (PKA), segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A atividade de PKA não deve ser maior que 35 U.I./ml.

B.4.4.3.10. Determinação de Grupo Heme

Uma amostra do Produto Acabado diluída em solução fisiológica a uma concentração protéica de 10 g/l deve ser submetida à Determinação de Grupo Heme, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra deve apresentar absorbância menor ou igual a 0,15 determinada em comprimento de onda de 403 nm, em célula de 1 cm de caminho ótico.

B.4.4.3.11. Prova de Identidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser testada quanto a sua origem, frente a antisoros específicos e funcionantes de pelo menos quatro espécies diferentes (anti-humano, anti-bovino, anti-equino, anti-caprino e anti-porcino), por imunodifusão ou por imunoeletroforese, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra deve

apresentar reatividade somente frente ao soro anti-humano. Os antisoros das demais espécies devem apresentar reatividade exclusivamente frente a seus antígenos específicos.

B.4.4.3.12. Teste de Esterilidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Esterilidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

B.4.4.3.13. Teste de Pirogênio

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa em coelhos de pelo menos 1,5 Kg. Para a Albumina com concentração entre 15% e 25% inocula-se 3 ml de amostra/kg de peso e, para a Albumina com concentração entre 3,5% e 5,0% inocula-se 10 ml de amostra/kg de peso. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

B.4.4.3.14. Teste de Inocuidade (Toxicidade Inespecífica)

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Teste de Inocuidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

B.4.4.3.15. Prova de Estabilidade Térmica

Uma amostra do Produto Acabado não deve apresentar modificação, após incubação a 57°C durante 50 horas, quando comparada, por inspeção visual, contra fundos claro e escuro a uma amostra do mesmo lote que não foi submetida a este tratamento.

B.5. ESTOCAGEM E PRAZO DE VALIDADE

O Produto Acabado estocado temperatura não superior a 25°C, tem prazo de validade máximo de 3 anos e, quando estocado a temperatura entre 4°C a 8°C tem prazo de validade máximo de 5 anos.

B.6. ROTULAGEM

B.6.1. Rótulo do Frasco-Ampola (Envase Primário)

O rótulo do frasco-ampola do Produto Acabado deve apresentar, além dos requisitos exigidos para medicamentos, vigente no País, as seguintes informações:

B.6.1.1. a legenda: "Não utilizar se a solução estiver turva ou apresentar depósito";

B.6.1.2. a legenda: "Após a violação do frasco-ampola, o produto deve ser utilizado imediatamente";

B.6.1.3. a legenda: " Nome e concentração do(s) estabilizante(s) agregado(s)."

B.6.1.4. as concentrações de Sódio e de Potássio;

B.6.1.5. a preparação é adequada para ser aplicada em pacientes em diálise ou em recém nascidos prematuros, (quando aplicável)

B.6.2. Rótulo do Cartucho

O rótulo do cartucho do Produto Acabado deve apresentar as informações exigidas pela legislação vigente no País.

B.6.3. Bula

A bula do Produto Acabado deve apresentar as mesmas informações exigidas para medicamentos, vigentes no País

B.7. REGISTROS

B.7.1. A planta produtora de hemoderivados deve manter, para cada lote produzido, registros :

B.7.1.1. Da matéria prima utilizada, incluindo a relação das unidades de plasma e de plasmáfêrese, e dos resultados dos controles sorológicos realizados.

B.7.1.2. Dos procedimentos de produção e controle de cada lote.

B.7.1.3. Dos resultados obtidos.

B.7.1.4. De sua distribuição.

B.7.2. Esses registros, devem estar disponíveis na unidade de Controle de Qualidade do produtor, no mínimo 1 ano após expirados os prazos de validade dos respectivos lotes.

B.8. MEMÓRIA (ARQUIVO DE AMOSTRA)

B.8.1. O arquivo de amostras tem como objetivo possibilitar a verificação, a qualquer momento, das características do produto. O produtor deve reter, no mínimo 6 meses após a data do vencimento de cada lote de produto acabado uma amostra significativa do mesmo, assim como uma amostra da mistura inicial que lhe deu origem.

B.8.2. A amostra da Mistura Inicial deve ser mantida a temperatura não superior a 20°C negativos.

B.8.3. As amostras do Produto Acabado devem ser mantidas nas condições estabelecidas pelo produtor.

B.9. LIBERAÇÃO E EXPEDIÇÃO DO PRODUTO ACABADO

A liberação e expedição de cada lote de Albumina Humana deve realizar-se de acordo com o estabelecido nas Boas Práticas de Fabricação e Controle vigentes no País.

B.10. TRANSPORTE

Os lotes de Albumina Humana devem ser transportados nas condições indicadas no item B.5.

C. IMUNOGLOBULINAS

C. 1. DENOMINAÇÕES

C. 1.1. Imunoglobulina Humana Normal de uso Intramuscular

C.1.2. Imunoglobulina Humana Normal de uso Endovenoso

C. 1.3. Imunoglobulina Humana Específica.

C. 2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

C. 2.1. Imunoglobulina Humana Normal é uma solução ou liofilizado estéril e apirogênico de gamaglobulinas contendo diversos anticorpos, principalmente da classe de imunoglobulina G (IgG), presentes no sangue de indivíduos normais.

C. 2.2. Imunoglobulina Humana Específica é uma solução ou liofilizado estéril e apirogênico de gamaglobulinas que contém alta concentração de anticorpos específicos, derivados do sangue humano provenientes de indivíduos que foram previamente imunizados ou hiperimunizados.

C. 3. MATÉRIA-PRIMA

C. 3.1. GENERALIDADES

C. 3.1.1. A matéria-prima para a obtenção de Imunoglobulinas Humanas pode ser plasma fresco, plasma fresco congelado, plasma congelado, plasma recuperado, plasma remanescente, ou unidade de plasmáfêrese, devendo cada unidade ser identificada de maneira a permitir relacioná-la corretamente ao doador e à respectiva doação.

C. 3.1.2. As Imunoglobulinas Humanas Normais devem ser preparadas a partir de misturas de plasma provenientes de no mínimo, 1000 doadores.

C. 3.1.3. A matéria-prima não deve ser manipulada além do estritamente necessário. A exposição a temperaturas superiores a 20°C negativos e repetidos descongelamentos devem ser evitados, pois podem desnaturar as proteínas e/ou dar origem a substâncias vasoativas.

C. 3.2. CONTROLE DA MATÉRIA-PRIMA

C.3.2.1. O Plasma Humano para Fracionamento utilizado como matéria-prima para a produção de Imunoglobulinas deve ser proveniente de unidades de sangue total e/ou de plasmáfêrese que tenham sido submetidas individualmente, aos controles sorológicos obrigatórios estabelecidos na Monografia de Plasma Humano para Fracionamento, da Farmacopéia Européia, última edição. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

C. 3.2.2. Quando se tratar de produtos importados extra zona as unidades de plasma, e/ou de plasmáfêrese, utilizados como matéria-prima para a produção de Imunoglobulinas, devem ser provenientes de unidades de sangue total e/ou de plasmáfêrese que tenham sido submetidas, individualmente aos controles sorológicos obrigatórios no país origem, sendo obrigatória a realização de testes para HIV 1 e 2, Hepatite B e Hepatite C. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

C. 3.2.3. A Autoridade Sanitária competente do país importador deve analisar o perfil epidemiológico das patologias transmissíveis pelo sangue existentes no país de origem da

matéria-prima, podendo exigir a realização de outros testes em cada unidade de plasma a processar.

C. 3.2.4. A planta produtora de Imunoglobulinas deve efetuar o controle sorológico de cada unidade de plasma e/ou de plasmáfereze a ser utilizada na produção ou certificar os procedimentos operacionais da(s) instituição(ões) hemoterápica(s) fornecedora(s) da matéria-prima. Esta certificação deverá realizar-se, no mínimo, uma vez a cada 12 (doze) meses.

C. 3.2.5. O produtor de Imunoglobulinas é responsável pela qualidade do plasma e de todas as matérias primas utilizadas para obtenção de seus produtos.

C. 4. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE FABRICAÇÃO

C.4.1. GENERALIDADES

C.4.1.1. A Imunoglobulina Humana Normal de uso intramuscular deve ser preparada por um método que demonstre que o produto obtido:

não transmite infecções,

quando está formulado a uma concentração de 160g/l, contém anticorpos de pelo menos 2 tipos, (01 viral e outro bacteriano), para os quais existem padrões internacionais ou preparações de referência. A concentração de tais anticorpos deverá ser pelo menos 10 vezes maior que a do material de origem.

C.4.1.2. O método de preparação de Imunoglobulina Humana Normal para uso endovenoso deve assegurar que o produto obtido:

não transmite infecções,

quando está formulado a uma concentração de 50g/l, contém anticorpos de pelo menos 2 tipos, (01 viral e outro bacteriano), para os quais existem padrões internacionais ou preparações de referência. A concentração de tais anticorpos deverá ser pelo menos 3 vezes maior que a do material de origem.

ter uma distribuição definida das subclasses de Imunoglobulina G,

cumprir com o teste de função de Fc para Imunoglobulinas.

C.4.2. INATIVAÇÃO / ELIMINAÇÃO VIRAL

C.4.2.1. O método de preparação de imunoglobulinas deve incluir uma ou mais etapas que tenham demonstrado eliminar ou inativar vírus infecciosos conhecidos.

C.4.2.2. Quando se utilizam substâncias agregadas para a inativação do vírus, deve-se validar os processos posteriores de purificação para demonstrar que as concentrações destas substâncias se reduzam a um nível tal, que não ocasionem efeitos adversos nos pacientes que receberem o produto.

C.4.2.3. Os métodos utilizados para este fim devem estar validados para a eliminação do risco viral e autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

C.4.3. ADITIVOS

C.4.3.1. A Imunoglobulina Humana Normal de uso Intramuscular poderá ser preparada como uma solução estabilizada, por exemplo, em solução de Cloreto de Sódio 9 g/l ou em solução de glicina 22,5 g/l. Se a preparação for liofilizada, poderá ser estabilizada em solução de glicina 60 g/l.

C.4.3.2. A Imunoglobulina Humana Normal para uso endovenoso poderá ser preparada como uma solução ou como líofilo. Poderá ser adicionado um estabilizante.

C.4.3.3. Conservantes não devem ser adicionados as Imunoglobulinas de uso endovenoso.

C.4.3.4. A Albumina Humana utilizada como aditivo deve cumprir com os requisitos deste Regulamento Técnico.

C. 4.4. CONTROLE DA MISTURA INICIAL

C. 4.4.1. Determinação potenciométrica de pH

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

C. 4.4.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação de Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

C. 4.4.3. Provas Sorológicas

Durante a fabricação de hemoderivados o primeiro pool homogêneo de plasma, deve ser submetido aos ensaios para antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg), anticorpos contra vírus da Hepatite C (anti-HCV) e anticorpos contra vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 e 2 (anti-HIV 1 e 2). Estas determinações devem utilizar métodos de sensibilidade e especificidade adequados, e a mistura inicial deverá ser não reagente para estes marcadores.

C. 4.4.4. Ensaio de atividade (potência)

C. 4.4.4.1. Imunoglobulinas Normais

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Ensaio de atividade utilizando métodos de sensibilidade e especificidade adequados e autorizados pela Autoridade Sanitária competente. A amostra deve conter pelo menos 02 (dois) anticorpos para agentes infecciosos, (01 de origem viral e 01 de origem bacteriana).

C. 4.4.4.2. Imunoglobulinas Específicas

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a prova de atividade utilizando métodos de sensibilidade e especificidade adequados e autorizados pela Autoridade Sanitária competente. A amostra deve conter anticorpos específicos contra o antígeno respectivo.

C. 4.5 CONTROLE DO PRODUTO CONCENTRADO A GRANEL

C. 4.5.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

C. 4.5.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida a Determinação de Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

C. 4.5.3. Ensaio de Atividade (potência) de Imunoglobulinas

Uma amostra do produto concentrado a granel deve ser submetida ao Ensaio de potência de imunoglobulinas utilizando-se métodos de sensibilidade e especificidade adequados e autorizados pela Autoridade Sanitária competente. A amostra deve conter pelo menos 02 (dois) anticorpos para agentes infecciosos, (01 de origem viral e 01 de origem bacteriana).

C.4.6. PRODUTO A GRANEL

C. 4.6.1. Preparação

O produto a granel é obtido por diluição do produto concentrado a granel com Água para Injetáveis, seguida de ajustes dos parâmetros físico-químicos e de filtração esterilizante.

C. 4.6.2. CONTROLE DO PRODUTO A GRANEL

C. 4.6.2.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Especificações:

Imunoglobulinas de uso intramuscular: 6,4 a 7,2,

Imunoglobulinas de uso endovenosa: 4,0 a 7,4.

C. 4.6.2.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra coletada de forma a não comprometer esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford. Especificações:

Imunoglobulinas de uso intramuscular: 100 g/l a 180 g/l,

Imunoglobulinas de uso endovenoso: no mínimo 30 g/l.

C. 4.6.2.3. Determinação da Pureza por Eletroforese

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Teste de Pureza por Eletroforese de zona, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Na análise do eletroforetograma a banda com mobilidade correspondente à fração gamaglobulina deve corresponder a pelo menos:

Para Imunoglobulinas de uso Intramuscular: 90% do total de proteínas presentes na amostra,

Para Imunoglobulinas de uso Endovenoso: 95% do total de proteínas presentes na amostra,

C. 4.6.2.4. Teste de Esterilidade

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida ao Teste de Esterilidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

C.4.6.2.5. Teste de Pirogênio

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa de:

Para preparações de uso Endovenoso: Injetar 0,5g de imunoglobulina / Kg de peso, injetando-se no máximo 10 ml por coelho pesando pelo menos 1,5 Kg,

Para preparações de uso Intramuscular: Injetar 1,0 ml da imunoglobulina / kg de peso, O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

C.4.7. PRODUTO ACABADO

C.4.7.1. CONTROLE DO PRODUTO ACABADO

As preparações liofilizadas devem ser reconstituídas conforme suas instruções de uso, imediatamente antes dos ensaios, exceto para os Testes de Solubilidade e Umidade Residual.

C.4.7.1.1. Inspeção visual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Inspeção Visual contra fundos claro e escuro. A preparação liofilizada é um pó ou massa sólida friável branca ou ligeiramente amarelada. A solução deve apresentar coloração entre o incolor e o amarelo pálido, deve estar límpida, ligeiramente opalescente e isenta de partículas.

C.4.7.1.2. Determinação do Volume

Uma amostra do Produto Acabado das preparações líquidas deve ser submetida a Determinação do Volume, por medição direta. Admite-se uma variação de até 5% do volume declarado no rótulo.

C.4.7.1.3. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do Produto Acabado, deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Especificações:

Imunoglobulina de uso Intramuscular: 6,4 a 7,2,

Imunoglobulina de uso Endovenoso: 4,0 a 7,4.

C.4.7.1.4. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldhal, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Especificações:

Imunoglobulina de uso intramuscular: 100 g/l a 180 g/l,

Imunoglobulina de uso endovenoso: no mínimo 30 g/l.

O produto deve ainda apresentar um teor protéico não inferior a 90% e nem superior a 110% do declarado no rótulo.

C.4.7.1.5. Determinação da Pureza Eletroforética

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Pureza Eletroforética de zona segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Na análise do eletroforetograma a banda com mobilidade correspondente à fração gamaglobulina deve corresponder a pelo menos:

Para Imunoglobulinas de uso Intramuscular: 90% do total de proteínas presentes na amostra,

Para Imunoglobulinas de uso Endovenoso: 95% do total de proteínas presentes na amostra,

C.4.7.1.6. Determinação de polímeros e agregados.

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação da Porcentagem de Polímeros e Agregados por cromatografia de gel filtração, com detecção em 280 nm, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Para as Imunoglobulinas intramusculares, a área do cromatograma correspondente aos dímeros e monômero não deve ser inferior a 85% da área total do cromatograma e não mais que 10% deve corresponder aos

polímeros e agregados. Para as Imunoglobulinas endovenosas, a área do cromatograma correspondente aos dímeros e monômeros não deve ser inferior a 90% da área total do cromatograma enquanto que os polímeros e agregados devem corresponder a não mais que 3%.

C.4.7.1.7. Prova de Identidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser testada quanto a sua origem, frente a antisoros específicos e funcionantes de pelo menos quatro espécies diferentes (anti-humano, anti-bovino, anti-equino, anti-caprino e anti-porcino), por imunodifusão ou por imunoeletroforese, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra deve apresentar, reatividade somente frente ao soro anti-soro humano. Os soros das demais espécies devem apresentar reatividade exclusivamente frente a seus antígenos específicos.

C.4.7.1.8. Determinação de anticorpos contra antígeno de superfície do vírus da Hepatite B
Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de anticorpos contra antígeno de superfície do vírus da Hepatite B por imunoensaio autorizado pela Autoridade Sanitária competente. Deve ser detectado não menos que 0,5 U.I./g de imunoglobulina.

C.4.7.1.9. Teste de Esterilidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Esterilidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

C.4.7.1.10. Teste de Pirogênio

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa de:

Para Imunoglobulinas de uso Endovenoso: Injetar 0,5g de imunoglobulina por Kg de peso, injetando-se no máximo 10 ml por coelho pesando pelo menos 1,5 Kg,

Para Imunoglobulinas de uso Intramuscular: Injetar 1,0 ml da preparação/kg de peso,

O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

C.4.7.1.11. Teste de Inocuidade (toxicidade inespecífica)

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Teste de Inocuidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

C.4.7.1.12. Prova de Termoestabilidade

Uma amostra do Produto Acabado, para as preparações líquidas, deve ser submetidas a prova de termoestabilidade por incubação a 37°C, durante 4 semanas ou 57°C durante 4 horas. Ao final deste período, a amostra quando inspecionada visualmente contra fundos claro e escuro, não deve apresentar alterações como gelificação ou floculação.

C.4.7.1.13. Ensaio de atividade (potência) de Imunoglobulinas Normais

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Ensaio de Potência de Imunoglobulinas Normais, utilizando métodos de sensibilidade e especificidade adequados autorizados pela Autoridade Sanitária competente. As preparações intramusculares devem apresentar uma potência no mínimo 10 vezes maior que a da Mistura Inicial que lhe deu origem. As preparações endovenosas devem apresentar uma potência no mínimo 3 vezes maior que a da Mistura Inicial que lhe deu origem.

C.4.7.1.14. Ensaio de atividade (potência) de imunoglobulinas específicas

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Ensaio de Potência de Imunoglobulinas Específicas, utilizando métodos de sensibilidade e especificidade adequados autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

C.4.7.1.14.1. Determinação da Potência de Imunoglobulinas Específicas de uso Intramuscular, são estabelecidos os seguintes limites:

Imunoglobulina anti-tetânica: deve conter, no mínimo 100 U.I./ml de antitoxina tetânica, determinado por imunoensaio de sensibilidade e especificidade adequada. A potência estimada

não deve ser menor que a declarada. O intervalo de confiança ($P=0,95$) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125%.

Imunoglobulina anti-rábica: deve conter, no mínimo, 150 U.I./ml de anticorpos específicos contra vírus da raiva, determinado por imunoensaio de sensibilidade e especificidade adequada. A potência estimada não deve ser menor que a declarada, nem maior que o dobro da mesma. O intervalo de confiança ($P=0,95$) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125%.

Imunoglobulina anti-Hepatite B: deve conter, no mínimo, 100 U.I./ml de anticorpos específicos contra antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg) determinado por imunoensaio, ou outro método equivalente e validado. A potência estimada não deve ser menor que a declarada. O intervalo de confiança ($P=0,95$) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125%.

Imunoglobulina anti-varicela Zoster: deve conter, no mínimo, 100 U.I./ml de anticorpos anti-varicela Zoster, determinado por imunoensaio, ou outro método equivalente e validado. A potência estimada não deve ser menor que a declarada. O intervalo de confiança ($P=0,95$) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125%.

Imunoglobulina Anti-D (anti-Rh): a potência Determinada por Hemaglutinação. A potência estimada para as preparações liofilizadas não deve ser menor que 90% nem maior que 111% da potência declarada. O intervalo de confiança ($P=0,95$) da potência estimada em U.I. não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada. Para as preparações líquidas, a potência estimada em U.I. não deve ser menor que 90% e nem maior que 133% da potência declarada. O intervalo de confiança, ($P=0,95$) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 148% da potência declarada.

Imunoglobulina anti-Hepatite A: deve conter no mínimo 600 U.I./ml de anticorpos contra vírus da Hepatite A, determinado por imunoensaio, ou outro método equivalente e validado. A potência estimada não deve ser menor que a declarada. O intervalo de confiança ($P=0,95$) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125%.

Imunoglobulina anti-Rubéola: a potência é determinada por Inibição da Hemaglutinação. A potência estimada não deve ser menor que 4500 U.I. de anticorpos contra o vírus da Rubéola por mililitro. A potência estimada não deve ser menor que a declarada. O intervalo de confiança ($P=0,95$) da potência estimada não deve ser menor que 50% nem maior que 200% da potência declarada.

Imunoglobulina anti-Sarampo: A potência estimada não deve ser menor que 50 U.I./ml de anticorpos neutralizantes contra vírus do sarampo.

C.4.7.1.14.2. Determinação da Potência de Imunoglobulinas Específicas de Uso Endovenoso

Imunoglobulina anti-Hepatite B: deve conter, no mínimo, 50 U.I./ de anticorpos específicos contra antígeno de superfície do vírus da Hepatite B por mililitro, determinado por imunoensaio de sensibilidade e especificidade adequados. A potência estimada não deve ser menor que a declarada. O intervalo de confiança ($P=0,95$) da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125%.

C.4.7.1.15. Provas específicas para imunoglobulinas liofilizadas

O diluente que acompanha as preparações liofilizadas deve cumprir com os requisitos para Água Estéril para Injetáveis descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) ou Farmacopéia Européia, última edição.

C.4.7.1.15.1. Determinação da Solubilidade

Uma amostra do Produto Acabado de Imunoglobulina liofilizada deve ser submetida a Determinação de Solubilidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição, quando adicionado o diluente recomendado pelo produtor. A imunoglobulina endovenosa deverá se dissolver completamente no máximo em 30 minutos a uma temperatura entre 20°C e 25°C. A imunoglobulina intramuscular deverá se dissolver no máximo em 20 minutos, a uma temperatura entre 20°C a 25°C.

C.4.7.1.15.2. Determinação da Umidade Residual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Umidade Residual, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A umidade residual do liofilizado não deverá exceder a 3%.

C.4.7.1.16. Provas específicas para imunoglobulinas endovenosas

C.4.7.1.16.1. Determinação do Ativador de Pré-caliceína

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Ativador de Pré-caliceína (PKA), segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A atividade não deve ser maior que 35 U.I/ml com referência a uma solução que contenha 30 g/l de imunoglobulina.

C.4.7.1.16.2. Determinação de atividade anti-complementar

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação da atividade anti-complementar, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O consumo de complemento não deve ser maior que 50% (1 CH50 por mg de imunoglobulina).

C.4.7.1.16.3. Determinação de Hemaglutininas anti-A e Anti-B pelo Método Indireto

Uma amostra do Produto Acabado, diluída a 3% m/V, deve ser submetida a Determinação de Hemaglutininas anti-A e anti-B pelo Método Indireto, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Não deve ser observada aglutinação em diluição igual a 1:64.

C.4.7.1.16.4. Determinação da Osmolalidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Osmolalidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A osmolalidade não deve ser menor que 240 mosmol/Kg.

C.5. ESTOCAGEM E PRAZO DE VALIDADE

O Produto Acabado de Imunoglobulina em solução estocado a uma temperatura entre 4°C e 8°C tem prazo de validade máximo de 3 anos. Para as preparações liofilizadas estocadas até 25°C o prazo de validade máximo é de 5 anos.

C.6. ROTULAGEM

C.6.1. Rótulo do Frasco-Ampola (Envase Primário)

O rótulo do frasco-ampola do Produto Acabado deve apresentar, além dos requisitos exigidos para medicamentos, na legislação vigente no País, as seguintes informações:

C.6.1.1. a legenda: "Não utilizar, se a solução estiver turva ou apresentar depósito."

C.6.1.2. a legenda: "Após a violação do frasco-ampola, o produto deve ser utilizado imediatamente."

C.6.1.3. a legenda: "Não agitar."

C.6.1.4. Instrução para reconstituição.

C.6.2. Rótulo do Cartucho

O rótulo do cartucho do Produto Acabado deve apresentar as informações exigidas para medicamentos, na legislação vigente.

C.6.3. Bula

A bula do Produto Acabado deve apresentar as mesmas informações exigidas para os medicamentos, na legislação vigente.

C.7. REGISTROS

C.7.1. A planta produtora de hemoderivados deve manter, para cada lote produzido, registros previstos no Regulamento vigente sobre Boas Práticas de Fabricação e Controle e ainda a Regulamentação :

C.7.1.1. Da matéria prima utilizada incluindo o registro das unidades de plasma e de plasmáfereze acompanhada dos resultados dos controles sorológicos realizados.

C.7.1.2. Dos procedimentos de produção e controle de cada lote.

C.7.1.3. Dos resultados obtidos.

C.7.1.4. De sua distribuição.

C.7.2. Estes registros, devem estar disponíveis na Unidade de Controle de Qualidade do produtor, no mínimo 1 ano após expirados os prazos de validade dos respectivos lotes.

C.8. MEMÓRIA (ARQUIVO DE AMOSTRA)

C.8.1. O arquivo de amostra tem como objetivo possibilitar a verificação, a qualquer momento, das características do produto. O fabricante deve reter, no mínimo 6 meses após a data de vencimento de cada lote de Produto Acabado, uma amostra significativa do mesmo, assim como uma amostra da Mistura Inicial que lhe deu origem.

C.8.2. A amostra da Mistura Inicial deve ser mantida a temperatura não superior a 20°C negativos.

C.8.3. O Arquivo de Amostra do Produto Acabado deve ser mantido nas condições estabelecidas pelo produtor.

C.9. LIBERAÇÃO E EXPEDIÇÃO DO PRODUTO ACABADO

A liberação e expedição de cada lote de Produto Acabado de Imunoglobulinas deve realizar-se de acordo com o estabelecido no Regulamento sobre Boas Práticas de Fabricação e Controle de Produtos Farmacêuticos.

C.10. TRANSPORTE

Os lotes de Imunoglobulina Humana devem ser transportados nas condições indicadas no item C.5.

D - FATOR VIII HUMANO DE ORIGEM PLASMÁTICA

D.1. DENOMINAÇÃO

Concentrado de Fator VIII - Fator Anti-hemofílico humano

D.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

O Fator VIII liofilizado é uma fração de proteínas plasmáticas que contém Fator VIII, glicoproteínas que intervêm na coagulação, juntamente com quantidades variáveis de Fator de von Willebrand.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator VIII:C por mililitro.

A atividade específica, previamente à adição de qualquer proteína estabilizante, não deve ser menor que 1 U.I. de Fator VIII:C por miligrama de proteína total.

D.3. MATÉRIA - PRIMA

D.3.1. GENERALIDADES

D.3.1.1. A matéria prima para a obtenção do Fator VIII de origem plasmático pode ser plasma fresco, plasma fresco congelado ou crioprecipitado, devendo cada unidade ser identificada de maneira que permita relacioná-la corretamente ao doador e à respectiva data de doação.

D.3.1.2. A matéria-prima não deve ser manipulada além do estritamente necessário, e deve ser mantida a temperatura não superior a 20° C negativos.

D.3.2. CONTROLE DA MATÉRIA-PRIMA

D.3.2.1. O Plasma Humano para Fracionamento utilizado como matéria-prima para a produção de Fator VIII deve ser proveniente de unidades de sangue total e/ou de plasmáfereze que tenham sido submetidas, individualmente aos controles sorológicos obrigatórios estabelecidos na Monografia para Plasma Humano para Fracionamento, da Farmacopéia Européia, última edição. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

D.3.2.2. Quando se tratar de produtos importados extra zona, as unidades de plasma e/ou de plasmáfereze utilizadas como matéria prima para a produção de Fator VIII devem ser provenientes de unidades de sangue total e/ou de plasmáfereze que tenham sido submetidas individualmente, aos controles sorológicos obrigatórios no país de origem sendo obrigatória a realização de testes para HIV 1 e 2, Hepatite B, Hepatite C. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

D.3.2.3. A Autoridade Sanitária competente do País ao analisar o perfil epidemiológico para as patologias transmissíveis pelo sangue existentes no país de origem da matéria-prima, podendo exigir a realização de outros testes em cada unidade de plasma coletada.

D.3.2.4. A planta produtora de Fator VIII deve efetuar o controle sorológico de cada unidade de plasma fresco, plasma fresco congelado ou crioprecipitado a ser utilizada na produção de

Fator VIII ou certificar o(s) procedimento(s) operacional(ais) da(s) instituição(ões) hemoterápica(s) fornecedora(s) da matéria-prima. Esta certificação deverá realizar-se no mínimo uma vez a cada 12 (doze) meses.

D.3.2.5. O produtor de Fator VIII é responsável pela qualidade do plasma e de todas as matérias-primas utilizadas na produção de seus produtos.

D.4. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE FABRICAÇÃO

D.4.1. GENERALIDADES

D.4.1.1. INATIVAÇÃO / ELIMINAÇÃO VIRAL

D.4.1.1.1. O método de preparação do Fator VIII deve incluir uma ou mais etapas que tenham demonstrado eliminar ou inativar vírus infecciosos conhecidos.

D.4.1.1.2. Quando se utilizam substâncias agregadas para a inativação do vírus, devem validar os processos posteriores de purificação para demonstrar que as concentrações dessas substâncias se reduzem a um nível tal que não ocasionem efeitos adversos nos pacientes que receberem o produto.

D.4.1.1.3. Os métodos utilizados devem estar validados para a eliminação do risco viral e autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

D.4.1.2. ADITIVOS

D.4.1.2.1. Admite-se o uso de substâncias como Albumina Humana, Heparina ou outras, autorizadas pela Autoridade Sanitária competente.

D.4.1.2.2. Todos os aditivos protéicos deverão cumprir com os requisitos estabelecidos na Monografia correspondente da Farmacopéia Européia, última edição.

D.4.2. CONTROLE DA MISTURA INICIAL

D.4.2.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação Potenciométrica de pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

D.4.2.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

D.4.2.3. Dosagem de Fator VIII

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Dosagem de Fator VIII, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A atividade não deve ser inferior a 0,7 U.I./ml.

D.4.2.4. Provas Sorológicas

Durante a fabricação de hemoderivados, o primeiro pool homogêneo de plasma deve ser testado para antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg), anticorpos contra o vírus da Hepatite C (anti-HCV) e anticorpos contra o vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 e 2 (anti-HIV 1 e 2). Estas determinações devem realizar-se através de métodos de sensibilidade e especificidade adequadas e a mistura inicial deve ser não reagente para estes marcadores.

D.4.3. CONTROLE DO PRODUTO A GRANEL

D.4.3.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,5 e 7,5.

D.4.3.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

D.4.3.3. Dosagem de Fator VIII

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Dosagem do Fator VIII, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 120% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, ($P = 0,95$) da potência

estimada não deve ser maior que 80% a 120%.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator VIII:C por mililitro.

D.4.3.4. Teste de Esterilidade

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste de Esterilidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

D.4.3.5. Teste de Pirogênio

Um amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa de não menos que 30 U.I. de Fator VIII:C / Kg de peso, em coelhos de pelo menos 1,5kg. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

D.4.4. PRODUTO ACABADO

O diluente que acompanha as preparações liofilizadas deve cumprir com os requisitos para Água Estéril para Injetáveis, descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) ou Farmacopéia Européia, última edição.

D.4.4.1 CONTROLE DO PRODUTO ACABADO

As preparações liofilizadas devem ser reconstituídas conforme suas instruções de uso, imediatamente antes dos ensaios, exceto para os Testes de Solubilidade e Umidade Residual.

D.4.4.1.1. Inspeção visual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Inspeção Visual contra fundos claro e escuro. A preparação liofilizada é um pó ou massa sólida friável branca ou ligeiramente amarelada. A solução deve apresentar coloração entre o incolor e o amarelo pálido, deve estar límpida ou ligeiramente opalescente e isenta de partículas.

D.4.4.1.2. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,5 e 7,5.

D.4.4.1.3. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo Método Kjeldhal, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

D.4.4.1.4. Determinação da Osmolalidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Osmolalidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A Osmolalidade não deve ser menor que 240 mOsmol/Kg.

D.4.4.1.5. Dosagem do Fator VIII

Uma amostra do produto Acabado deve ser submetida a Dosagem do Fator VIII, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 120% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, ($P = 0,95$) da potência estimada não deve ser maior que 80% a 120%.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator VIII:C por mililitro.

D.4.4.1.6. Dosagem do Fator von Willebrand

Para produtos indicados no tratamento da Doença de von Willebrand, a atividade deve ser determinada por um método adequado utilizando uma preparação de referência calibrada frente a um Padrão Internacional de Fator de von Willebrand em plasma, segundo a metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 60% e nem maior que 140% da aprovada para o produto em particular.

D.4.4.1.7. Identificação

D.4.4.1.7.1. Prova de Identidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser testado quanto a sua origem, frente a antisoros específicos e funcionantes de pelo menos de quatro espécies diferentes (anti-humano, anti-bovino, anti-equino, anti-caprino e anti-porcino) por imunodifusão ou por imunoelektroforese. A amostra deve apresentar reatividade somente frente ao soro anti-humano, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Os antisoros das demais espécies devem apresentar reatividade exclusivamente frente à seus antígenos específicos

D.4.4.1.7.2. Provas Complementares

O ensaio para Fator VIII (segundo D.4.4.1.5) e, quando aplicável, e o ensaio de Fator de von Willebrand (segundo D.4.4.1.6), contribuem para a identificação do produto.

D.4.4.1.8. Teste de Esterilidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Esterilidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

D.4.4.1.9. Teste de Pirogênio

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa de não menos que 30 U.I. de Fator VIII:C / Kg de peso, em coelhos pesando pelo menos 1,5Kg. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

D.4.4.1.10. Teste de Inocuidade (toxicidade inespecífica)

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Inocuidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

D.4.4.1.11. Determinação de Antígeno de Superfície do Vírus da Hepatite B

Uma amostra do Produto Acabado deve ser testada para Determinação de Antígenos de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg) por imunensaio de sensibilidade e especificidade adequados e autorizados pela Autoridade Sanitária competente. O antígeno de superfície do vírus da Hepatite B não deve ser detectado.

D.4.4.1.12. Determinação da Solubilidade

Uma amostra do Produto Acabado deverá se dissolver completamente, quando adicionado o diluente recomendado pelo produtor, no máximo em 10 minutos, a uma temperatura entre 20°C e 25°C.

D.4.4.1.13. Determinação da Umidade Residual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Umidade Residual segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A umidade residual não deve exceder a 3%.

D.4.4.1.14. Determinação de Hemaglutininas anti-A e anti-B pelo Método Indireto

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Hemaglutininas anti-A e anti-B pelo Método Indireto, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. Não deve ser observada aglutinação na diluição igual a 1:64.

D.5. ESTOCAGEM E PRAZO DE VALIDADE

O Produto Acabado estocado a temperatura entre 2°C e 8°C e protegido da luz, tem um prazo de validade máximo de 2 anos.

D.6. ROTULAGEM

D.6.1. Rótulo do Frasco Ampola (Envase Primário)

O rótulo do frasco ampola do Produto Acabado deve apresentar além dos requisitos exigidos para medicamentos, na legislação vigente, as seguintes informações:

D.6.1.1. a legenda: "Uma vez reconstituída, não utilizar se a solução estiver turva ou apresentar depósito".

D.6.1.2. a legenda: "Após a violação do frasco-ampola, o produto deve ser utilizado imediatamente".

D.6.1.3. a legenda: "Não agitar".

D.6.1.4. Instrução para reconstituição.

D.6.2. Rótulo do Cartucho

O rótulo do cartucho do Produto Acabado deve apresentar as mesmas informações exigidas para medicamentos, Resolução GMC nº 23/95 ou a Resolução vigente.

D.6.3. Bula

A bula do Produto Acabado deve conter as mesmas informações exigidas para medicamentos, na legislação vigente.

D.7. REGISTROS

D.7.1. A planta produtora de hemoderivados deve manter, para cada lote produzido, registros previstos no Regulamento vigente sobre Boas Práticas de Fabricação de medicamentos e, ainda:

D.7.1.1. Da matéria prima utilizada incluindo-se o registro das unidades de plasma e plasmáfereze acompanhada dos resultados dos controles sorológicos realizados.

D.7.1.2. Dos procedimentos de produção e controle de cada lote.

D.7.1.3. Dos resultados obtidos.

D.7.1.4. De sua distribuição.

D.7.2. Estes registros, devem estar disponíveis na Unidade de Controle de Qualidade do produtor, no mínimo 1 ano após expirados os prazos de validade dos respectivos lotes.

D.8. MEMÓRIA (ARQUIVO DE AMOSTRAS)

D.8.1. O arquivo de amostra tem como objetivo possibilitar a verificação, a qualquer momento, das características do produto. O fabricante deve reter, no mínimo 6 meses após a data de vencimento de cada lote de Produto Acabado, uma amostra significativa do mesmo, assim como uma amostra da mistura inicial que lhe deu origem.

D.8.2. A amostra da Mistura Inicial deve ser mantida a temperatura não superior a 20°C negativos.

D.8.3. As amostras do Produto Acabado devem ser mantidas nas condições estabelecidas pelo produtor.

D.9. LIBERAÇÃO E EXPEDIÇÃO DO PRODUTO ACABADO

A liberação e expedição de cada lote de produto acabado de Fator VIII deve realizar-se de acordo com o estabelecido pela legislação vigente sobre Boas Práticas de Fabricação e Controle de Medicamentos vigente.

D.10. TRANSPORTE

Os lotes de Fator VIII devem ser transportados nas condições indicadas no item D.5.

E - FATOR IX HUMANO DE ORIGEM PLASMÁTICA

E.1. DENOMINAÇÃO

Concentrado de Fator IX

E.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

O Fator IX Humano liofilizado é uma fração de proteínas plasmáticas que contém o Fator IX da coagulação preparado por um método que o separe efetivamente dos outros fatores do Complexo Protrombínico, Fatores II, VII e X.

A potência da preparação reconstituída segundo as instruções do rótulo, não deve ser inferior a 20 U.I. de Fator IX/ml.

A atividade específica antes da adição de qualquer proteína estabilizante, não deve ser menor que 50 U.I. de Fator IX/mg de proteína total.

E.3. MATÉRIA - PRIMA

E.3.1. GENERALIDADES

E.3.1.1 A matéria prima para a obtenção do Fator IX pode ser plasma fresco, plasma fresco congelado ou unidade de plasmáfereze devendo cada unidade ser identificada de maneira que permita relacioná-la corretamente ao doador e à respectiva data de doação.

E.3.1.2. A matéria-prima não deve ser manipulada além do estritamente necessário e deve ser mantida a temperatura não superior a 20°C negativos.

E.3.2. CONTROLE DA MATÉRIA PRIMA

E.3.2.1. O Plasma Humano para Fracionamento utilizado como matéria-prima para a produção de Fator IX deve ser proveniente de unidades de sangue total e/ou de plasmáfese que tenham sido submetidas, individualmente, aos controles sorológicos obrigatórios estabelecidos na Monografia para Plasma Humano para Fracionamento, da Farmacopéia Européia, última edição. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

E.3.2.2. Quando se tratar de produtos importados extra zona, as unidades de plasma e/ou de plasmáfeses utilizadas como matéria-prima para a produção de Fator IX, devem ser provenientes de unidades de sangue total e/ou plasmáfeses que tenham sido submetidas individualmente, aos controles sorológicos obrigatórios no país de origem, sendo obrigatória a realização de testes para HIV-1 e 2, Hepatite B e Hepatite C. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

E.3.2.3. A Autoridade Sanitária competente ao analisar o perfil epidemiológico das patologias transmissíveis pelo sangue existentes no país de origem da matéria-prima, pode exigir a realização de outros testes em cada unidade de plasma coletado.

E.3.2.4. A planta produtora de Fator IX deve efetuar o controle sorológico de cada unidade de plasma e/ou de plasmáfese a ser utilizada na produção de Fator IX ou certificar o(s) procedimento(s) operacional(is) da(s) instituição(ões) hemoterápica(s) fornecedora(s) da matéria-prima. Esta certificação deverá realizar-se no mínimo uma vez a cada 12 (doze) meses.

E.3.2.5. O produtor de Fator IX é responsável pela qualidade do plasma e de todas as matérias-primas utilizadas para a obtenção de seus produtos.

E.4. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE FABRICAÇÃO

E.4.1. GENERALIDADES

E.4.1.1. INATIVAÇÃO / ELIMINAÇÃO VIRAL

E.4.1.1.1. O método de preparação do Fator IX deve incluir uma ou mais etapas que tenham demonstrado eliminar ou inativar vírus infecciosos conhecidos.

E.4.1.1.2. Quando se utilizam substâncias agregadas para a inativação de vírus, deve-se validar os processos posteriores de purificação para demonstrar que as concentrações dessas substâncias se reduzem a um nível tal que não ocasionem efeitos adversos nos pacientes que receberem o produto.

E.4.1.1.3. Os métodos utilizados devem estar validados para eliminação do risco viral e autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

E.4.1.2. ADITIVOS

E.4.1.2.1. Admite-se o uso de substâncias estabilizantes tais como Albumina Humana, Heparina ou outros, autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

E.4.1.2.2. Todos os aditivos protéicos deverão cumprir com os requisitos estabelecidos na Monografia correspondente da Farmacopéia Européia, última edição.

E.4.2. CONTROLE DA MISTURA INICIAL

E.4.2.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

E.4.2.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra da Mistura Inicial deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

E.4.2.3. Provas Sorológicas

Durante a fabricação de hemoderivados, o primeiro pool homogêneo de plasma deve ser testado para antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg), anticorpos contra o vírus da Hepatite C (anti-HCV) e anticorpos contra o vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida tipo 1 e 2 (anti-HIV 1 e 2). Estas determinações devem realizar-se através de métodos de sensibilidade e especificidade adequados e a mistura inicial deve ser não reagente para estes marcadores.

E.4.3. CONTROLE DO PRODUTO A GRANEL

E.4.3.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,5 e 7,5.

E.4.3.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

E.4.3.3. Dosagem de Fator IX

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Dosagem de Fator IX, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, ($P=0,95$), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator IX por mililitro.

E.4.3.4. Teste de Esterilidade

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste de Esterilidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

E.4.3.5. Teste de Pirogênio

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao teste de pirogênio por inoculação endovenosa de 30 U.I de Fator IX / Kg de peso, em coelhos de pelo menos 1,5 Kg. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

E.4.4. PRODUTO ACABADO

O diluente que acompanha as preparações liofilizadas deve cumprir com os requisitos para Água Estéril para Injetáveis, descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) ou Farmacopéia Européia, última edição.

E.4.4.1. CONTROLE DO PRODUTO ACABADO

As preparações liofilizadas devem ser reconstituídas conforme suas instruções de uso, imediatamente antes dos ensaios, exceto para os Testes de Solubilidade e Umidade Residual.

E.4.4.1.1. Inspeção Visual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Inspeção Visual contra fundos claro e escuro. A preparação liofilizada é um pó ou massa sólida friável branca ou ligeiramente amarelada. A solução deve apresentar coloração entre o incolor e o amarelo pálido, deve estar límpida ou ligeiramente opalescente e isenta de partículas.

E.4.4.1.2. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,5 e 7,5.

E.4.4.1.3. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldahl, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

E.4.4.1.4. Determinação da Osmolalidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Osmolalidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A Osmolalidade não deve ser inferior a 240 mOsmol/Kg.

E.4.4.1.5. Dosagem do Fator IX

Uma amostra do produto Acabado deve ser submetida a Dosagem do Fator IX, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, ($P=0,95$), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator IX por mililitro.

E.4.4.1.6. Identificação

E.4.4.1.6.1. Prova de Identidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser testado quanto a sua origem, frente a antisoros específicos e funcionantes de pelo menos de quatro espécies diferentes (anti-humano, anti-bovino, anti-equino, anti-caprino e anti-porcino) por imunodifusão ou por imunoeletroforese, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra deve apresentar reatividade somente frente ao soro anti-humano Os antisoros das demais espécies devem apresentar reatividade exclusivamente frente à seus antígenos específicos.

E.4.4.1.6.2. Provas complementares

O ensaio para Fator IX realizado segundo o item nº E.4.4.1.5 contribui para a identificação do produto.

E.4.4.1.7. Teste de Esterilidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Esterilidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

E.4.4.1.8. Teste de Pirogênio

Uma amostra do produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa de 30 U.I de Fator IX/Kg de peso, em coelhos de pelo menos 1,5 Kg. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório

E.4.4.1.9. Teste de Inocuidade (toxicidade inespecífica)

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Inocuidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

E.4.4.1.10. Determinação da Solubilidade

Uma amostra do Produto Acabado deverá se dissolver completamente, quando adicionado o diluente recomendado pelo produtor, no máximo em 10 minutos, a uma temperatura entre 20°C a 25°C.

E.4.4.1.11. Determinação da Umidade Residual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Umidade Residual segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A umidade residual não deve exceder a 3%.

E.4.4.1.12. Determinação de Heparina

Se for adicionado Heparina durante a preparação, deve-se determinar a quantidade presente segundo metodologia descrita para o ensaio de Heparina para Fatores de Coagulação, na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra não deve conter mais que 0,5 U.I de Heparina por Unidade Internacional de Fator IX.

E.4.4.1.13. Determinação de Fatores de Coagulação Ativados

Uma amostra do produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Fatores de Coagulação Ativados segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

E.5. ESTOCAGEM E PRAZO DE VALIDADE

O Produto Acabado estocado a temperatura entre 2°C e 8°C e protegido da luz, tem um prazo de validade máximo de 2 anos.

E.6. ROTULAGEM

E.6.1. Rótulo do Frasco Ampola (Envase Primário)

O rótulo do frasco ampola do Produto Acabado deve apresentar além dos requisitos exigidos para medicamentos, na legislação vigente no País, as seguintes informações:

E.6.1.1. a legenda: " Uma vez reconstituída, não utilizar se a solução estiver turva ou apresentar depósito".

E.6.1.2. a legenda: Após a violação do frasco-ampola, o produto deve ser utilizado imediatamente".

E.6.1.3. a legenda: "Não agitar".

E.6.1.4. Instrução para reconstituição.

E.6.2. Rótulo do Cartucho

O rótulo do cartucho do Produto Acabado deve apresentar as mesmas informações exigidas para os medicamentos, na legislação vigente no País.

E.6.3. Bula

A bula do Produto Acabado deve conter as mesmas informações exigidas para medicamentos, na legislação vigente no País.

E.7. REGISTROS

E.7.1. A planta produtora de hemoderivados deve manter, para cada lote produzido, registros previstos no Regulamento vigente sobre Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmacêuticos e ainda :

E.7.1.1. Da matéria prima utilizada incluindo-se o registro das unidades de plasma ou de plasmáfereze acompanhada dos resultados dos controles sorológicos realizados.

E.7.1.2. Dos procedimentos de produção e controle de cada lote.

E.7.1.3. Dos resultados obtidos.

E.7.1.4. De sua distribuição.

E.7.2. Estes registros, devem estar disponíveis na Unidade de Controle de Qualidade do produtor, no mínimo 1 ano após expirados os prazos de validade dos respectivos lotes.

E.8. MEMÓRIA (ARQUIVO DE AMOSTRAS)

E.8.1. O arquivo de amostra tem como objetivo possibilitar a verificação, a qualquer momento, das características do produto. O fabricante deve reter, no mínimo 6 meses após a data de vencimento de cada lote de Produto Acabado, uma amostra significativa do mesmo, assim como uma amostra da mistura inicial que lhe deu origem.

E.8.2. A amostra da Mistura Inicial deve ser mantida a temperatura não superior a 20°C negativos.

E.8.3. As amostras do Produto Acabado devem ser mantidas nas condições estabelecidas pelo produtor.

E.9. LIBERAÇÃO E EXPEDIÇÃO DO PRODUTO ACABADO

A liberação e expedição de cada lote de produto acabado de Fator IX deve realizar-se de acordo com o estabelecido na legislação vigente sobre Boas Práticas de Medicamentos.

E.10. TRANSPORTE

Os lotes de Fator IX devem ser transportados nas condições indicadas no item E.5.

F - COMPLEXO PROTROMBÍNICO HUMANO DE ORIGEM PLASMÁTICA

F.1. DENOMINAÇÃO

Complexo Protrombínico Humano

F.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

O Complexo Protrombínico Humano liofilizado é uma fração de proteínas plasmáticas que contém Fator IX da coagulação junto com as quantidades variáveis de Fatores II, VII e X; a presença e proporção destes fatores depende do método de fracionamento utilizado.

A potência da preparação reconstituída não deve ser inferior a 20 U.I. de Fator IX/ml.

A atividade específica, previamente à adição de qualquer proteína estabilizante, não deve ser menor que 0,6 U.I. de Fator IX/mg de proteína total.

F.3. MATÉRIA - PRIMA

F.3.1. GENERALIDADES

F.3.1.1. A matéria-prima para a obtenção do Complexo Protrombínico pode ser plasma fresco,

plasma fresco congelado ou unidade de plasmaferese devendo cada unidade ser identificada de maneira que permita relacioná-la corretamente com o doador e à respectiva data da doação.

F.3.1.2. A matéria-prima não deve ser manipulada além do estritamente necessário e deve ser mantida a temperatura não superior a 20°C negativos.

F.3.2. CONTROLE DA MATÉRIA PRIMA

F.3.2.1. O Plasma Humano para Fracionamento utilizado como matéria-prima para a produção de Complexo Protrombínico deve ser proveniente de unidades de sangue total e/ou de unidades de plasmaferese que tenham sido submetidas, individualmente, aos controles sorológicos obrigatórios estabelecidos na Monografia para Plasma Humano para Fracionamento, da Farmacopéia Européia, última edição. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

F.3.2.2. Quando se tratar de produtos importados extra zona, as unidades de plasma e/ou plasmaferese utilizadas como matéria-prima para a produção de Complexo Protrombínico devem ser provenientes de unidades de sangue total e/ou de plasmaferese que tenham sido submetidas individualmente, aos controles sorológicos obrigatórios no país de origem sendo obrigatória a realização de testes para HIV 1 e 2, Hepatite B, Hepatite C. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

F.3.2.3. A Autoridade Sanitária competente ao analisar o perfil epidemiológico das patologias transmissíveis pelo sangue existentes no país de origem da matéria-prima, pode exigir a realização de outros testes em cada unidade de plasma coletado.

F.3.2.4. A planta produtora de Complexo Protrombínico deve efetuar o controle sorológico de cada unidade de plasma e de plasmaferese a ser utilizada para a produção de Complexo Protrombínico ou certificar o(s) procedimento(s) operacional(is) da(s) instituição(ões) hemoterápica(s) fornecedora(s) da matéria-prima. Esta certificação deverá realizar-se, no mínimo, uma vez a cada 12 (doze) meses.

F.3.2.5. O produtor de Complexo Protrombínico é responsável pela qualidade do plasma e de todas as matérias-primas utilizadas para a obtenção de seus produtos.

F.4. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE FABRICAÇÃO

F.4.1. GENERALIDADES

F.4.1.1. INATIVAÇÃO / ELIMINAÇÃO VIRAL

F.4.1.1.1. O método de preparação de Complexo Protrombínico deve incluir uma ou mais etapas que tenham demonstrado eliminar ou inativar vírus infecciosos conhecidos.

F.4.1.1.2. Quando se utilizam substâncias agregadas para a inativação de vírus, deve-se validar os processos posteriores de purificação para demonstrar que as concentrações dessas substâncias se reduzem a um nível tal que não ocasionem efeitos adversos nos pacientes que receberem o produto.

F.4.1.1.3. Os métodos utilizados devem estar validados para eliminação do risco viral e autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

F.4.1.2. Aditivos

F.4.1.2.1. Admite-se o uso de substâncias Albumina Humana, Heparina ou outros, autorizados pela Autoridade Sanitária competente.

F.4.1.2.2. Todos os aditivos protéicos deverão cumprir com os requisitos estabelecidos na Monografia correspondente da Farmacopéia Européia, última edição

F.4.2. CONTROLE DA MISTURA INICIAL

F.4.2.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra da mistura inicial deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

F.4.2.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra da mistura inicial de Complexo Protrombínico deve ser submetida a Determinação da Concentração Protéica pelo Método Kjeldhal, Biureto ou Bradford.

F.4.2.3. Provas Sorológicas

Durante a fabricação de hemoderivados o primeiro pool homogêneo de plasma deve ser testado para antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg), anticorpos contra o vírus da Hepatite C (anti-HCV) e anticorpos contra o vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida tipo 1 e 2 (anti-HIV 1 e 2). Estas determinações devem realizar-se através de métodos de sensibilidade e especificidade adequados e a mistura inicial deve ser não reagente para estes marcadores.

F.4.3. CONTROLE DO PRODUTO A GRANEL

F.4.3.1. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,5 e 7,5.

F.4.3.2. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida à Determinação da Concentração Protéica pelo método de Kjeldahl, Biureto ou Bradford.

F.4.3.3. Dosagem de Fator IX

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Dosagem de Fator IX, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, (P=0,95), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator IX por mililitro.

F.4.3.4. Dosagem de Fator VII

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Dosagem de Fator VII, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, (P=0,95), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

F.4.3.5. Dosagem de Fatores II e X

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel, deve ser submetida a Dosagem de Fatores II e X, por ensaios validados. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, (P=0,95), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

F.4.3.6. Teste de Esterilidade

Uma amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste de Esterilidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

F.4.3.7. Teste de Pirogênio

Um amostra coletada de forma a não comprometer a esterilidade do produto a granel deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação endovenosa de 30 U.I. de Fator IX / Kg de peso, em coelhos de pelo menos 1,5 Kg. O procedimento e a interpretação dos resultado devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

F.4.4. PRODUTO ACABADO

O diluente que acompanha as preparações liofilizadas deve cumprir com os requisitos para Água Estéril para Injetáveis descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) ou Farmacopéia Européia, última edição.

F.4.4.1. CONTROLE DO PRODUTO ACABADO

As preparações liofilizadas devem ser reconstituídas conforme suas instruções de uso, imediatamente antes dos ensaios, exceto para os Testes de Solubilidade ou Umidade Residual.

F.4.4.1.1. Inspeção Visual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Inspeção Visual contra fundos claro e escuro. A preparação liofilizada é um pó ou massa sólida friável branca ou ligeiramente amarelada. A solução deve apresentar coloração entre o incolor e o amarelo pálido; deve estar límpida ou ligeiramente opalescente e isenta de partículas.

F.4.4.1.2. Determinação Potenciométrica do pH

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação Potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. O pH deve estar entre 6,5 e 7,5.

F.4.4.1.3. Determinação da Concentração Protéica

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetido à Determinação da Concentração Protéica pelo Método de Kjeldhal, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

F.4.4.1.4. Determinação da Osmolalidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Osmolalidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A Osmolalidade não deve ser inferior a 240 mOsmol/Kg.

F.4.4.1.5. Dosagem do Fator IX.

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Dosagem de Fator IX, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, (P=0,95), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

A potência da preparação, reconstituída de acordo com as indicações do produtor, não deve ser menor que 20 U.I. de Fator IX por mililitro.

F.4.4.1.6. Determinação do Fator VII

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Dosagem do Fator VII, como descrito na Farmacopéia Européia, última edição, em ensaios validados. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da potência declarada no rótulo. O intervalo de confiança, (P=0,95), da potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da declarada.

F.4.4.1.7. Dosagem de Fatores II e X

Uma amostra do produto Acabado deve ser submetida a Dosagem de Fatores II e X, por ensaios validados. A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 125% da declarada no rótulo. O intervalo de confiança, (P=0,95), da potência estimada não deve ser maior que 80% a 125%.

F.4.4.1.8. IDENTIFICAÇÃO

F.4.4.1.8.1. PROVA DE IDENTIDADE

Uma amostra do Produto Acabado deve ser testado quanto a sua origem, frente a antisoros específicos e funcionantes de pelo menos de quatro espécies diferentes (anti-humano, anti-bovino, anti-equíno, anti-caprino e anti-porcino) por imunodifusão ou por imunoeletroforese, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra deve apresentar reatividade somente frente ao soro anti-humano. Os antisoros das demais espécies devem apresentar reatividade exclusivamente frente à seus antígenos específicos

F.4.4.1.8.2. Provas Complementares

A Dosagem de Fator IX, realizados de acordo com o item n° F.4.4.1.5, e a Dosagem de Fatores II, VII e X, descritos nos itens n°, F.4.4.1.6 e F.4.4.1.7, contribue para a identificação do produto.

F.4.4.1.9. Teste de Esterilidade

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Esterilidade segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição.

F.4.4.1.10. Teste de Pirogênio

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Pirogênio por inoculação

endovenosa de 30 U.I. de Fator IX / Kg de peso, em coelhos de pelo menos 1,5 Kg. O procedimento e a interpretação dos resultados devem estar de acordo com os critérios descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório

F.4.4.1.11. Teste de Inocuidade (toxicidade inespecífica)

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida ao Teste de Inocuidade, segundo metodologia descrita na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), última edição. O resultado deve ser satisfatório.

F.4.4.1.12. Determinação da Solubilidade

Uma amostra do Produto Acabado deverá se dissolver completamente, quando adicionado o diluente recomendado pelo produtor, no máximo em 10 minutos a uma temperatura entre 20°C a 25°C.

F.4.4.1.13. Determinação da Umidade Residual

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Umidade Residual segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição. A Umidade Residual não deve exceder a 3%.

F.4.4.1.14. Determinação de Heparina (se for adicionado Heparina na preparação)

Se for adicionada Heparina durante a preparação deve-se determinar a quantidade presente, segundo metodologia descrita para Ensaio de Heparina para Fatores de Coagulação na Farmacopéia Européia, última edição. A amostra não deve conter mais que 0,5 U.I de Heparina por Unidade Internacional de Fator IX.

F.4.4.1.15. Determinação de Fatores de Coagulação Ativados

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida à Determinação de Fatores de Coagulação Ativados, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

F.4.4.1.16. Determinação de Trombina

Uma amostra do Produto Acabado deve ser submetida a Determinação de Trombina segundo metodologia descrita na Farmacopéia Européia, última edição.

F.5. ESTOCAGEM E PRAZO DE VENCIMENTO

O Produto Acabado estocado a temperatura entre 2°C. a 8°C e protegido da luz, tem um prazo de validade máximo de 2 anos.

F.6. ROTULAGEM

F.6.1. Rótulo do Frasco Ampola (Envase Primário)

No rótulo do frasco ampola do Produto Acabado deve conter além dos requisitos exigidos para medicamentos, na legislação vigente, as seguintes informações:

F.6.1.1.- a legenda: " Uma vez reconstituída, não utilizar se a solução estiver turva ou apresentar depósito".

F.6.1.2. - a legenda: "Após a violação do frasco-ampola, o produto deve ser utilizado imediatamente".

F.6.1.3.- a legenda: "Não agitar".

F.6.1.4.- Instrução para reconstituição.

F.6.2. Rótulo do Cartucho

O rótulo do cartucho do Produto Acabado deve apresentar as mesmas informações exigidas para medicamentos, Resolução GMC nº 23/95 ou Resolução vigente.

F.6.3. Bula

A bula do Produto Acabado deve conter as mesmas informações exigidas para medicamentos, na legislação vigente no País.

F.7. REGISTROS

F.7.1.A planta produtora de hemoderivados deve manter, para cada lote produzido, registros previstos no Regulamento sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, e ainda:

F.7.1.1. Da matéria prima utilizada incluindo-se o registro das unidades de plasma e de plasmáfêrese acompanhada dos resultados dos controles sorológicos realizados.

F.7.1.2. Dos procedimentos de produção e controle de cada lote.

F.7.1.3. Dos resultados obtidos.

F.7.1.4. De sua distribuição.

F.7.2. Estes registros, devem estar disponíveis na Unidade de Controle de Qualidade do produtor, no mínimo 1 ano após expirados os prazos de validade dos respectivos lotes.

F.8. MEMÓRIA (ARQUIVO DE AMOSTRAS)

F.8.1. O arquivo de amostra tem como objetivo possibilitar a verificação, a qualquer momento, das características do produto. O fabricante deve reter, no mínimo 6 meses após a data de vencimento de cada lote de Produto Acabado, uma amostra significativa do mesmo, assim como uma amostra da mistura inicial que lhe deu origem.

F.8.2. A amostra da Mistura Inicial deve ser mantida a temperatura não superior a 20°C negativos.

F.8.3. As amostras do Produto Acabado devem ser mantidas nas condições estabelecidas pelo produtor.

F.9. LIBERAÇÃO E EXPEDIÇÃO DO PRODUTO ACABADO

A liberação e expedição de cada lote de produto acabado de Complexo Protrombínico deve realizar-se de acordo com o estabelecido na Regulamentação sobre Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmacêuticos vigente no País.

F.10. TRANSPORTE

Os lotes de Complexo Protrombínico devem ser transportados nas condições indicadas no item F.5.

Anexo II

Portos e Aeroportos autorizados a receber produtos hemoderivados de uso humano

PORTOS:

Porto de Santos - São Paulo

Porto do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro

AEROPORTOS:

Aeroporto de Confins - Minas Gerais

Aeroporto de Salgado Filho - Rio Grande do Sul

Aeroporto Internacional de Guarulhos - São Paulo

Aeroporto Internacional de Brasília - Distrito Federal

Aeroporto Internacional dos Guararapes - Recife - Pernambuco

Aeroporto Internacional do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro

Aeroporto Internacional Eduardo Gomes - Manaus - Amazonas

RESOLUÇÃO-RDC Nº 153, DE 14 DE JUNHO DE 2004

Determina o Regulamento Técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso humano de sangue, e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso de sua atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto 3.029, de 16 de abril de 1999, art. 111, inciso I, alínea "b", § 1º do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no D.O.U. de 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 7 de junho de 2004, considerando a competência atribuída a esta Agência, a teor do artigo 8º, § 1º, VII e VIII da lei nº 9.782 de 26 de janeiro de 1999;

considerando as disposições contidas nos artigos 2º e 3º da lei nº 10.205 de 21 de março de 2001; considerando que o sangue e seus componentes, incluindo as células progenitoras hematopoéticas, devem ser submetidos a procedimentos de coleta, processamento, testagem, armazenamento, transporte e utilização visando a mais elevada qualidade e segurança;

considerando que a padronização dos procedimentos em hemoterapia, acima descritos, é imprescindível para a garantia da qualidade do sangue e componentes utilizados no país;

considerando a necessidade de regulamentar a padronização dos procedimentos em hemoterapia;

considerando a necessidade de regulamentar o funcionamento dos serviços de hemoterapia e de bancos de sangue de cordão umbilical e placentário para uso autólogo (BSCUPA);

considerando a importância de compatibilizar, integralmente, a legislação nacional com os instrumentos harmonizados no âmbito do Mercosul, Res. GMC nº 42/00, resolve:

adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Aprovar o regulamento técnico para os procedimentos de hemoterapia para coleta, processamento, testagem, armazenamento, transporte, utilização e controle de qualidade do sangue e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea, para uso humano, que consta como anexos I a IX desta Resolução.

Parágrafo único. A execução das análises de controle de qualidade no território nacional, sempre que exigidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, obedecerá ao disposto no inciso XXXI, Art. 3º do Decreto 79094/77 (Análise Fiscal).

Art. 2º O não cumprimento das normas estabelecidas nesta Resolução constitui infração sanitária, sujeitando o infrator às penalidades previstas na Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977.

Art. 3º As instituições terão um prazo de 12 meses para se adequar, para o cumprimento dos itens B.6.1, B.7.3, E.2.10, F.2.3 e N.3 do Anexo I desta Resolução.

Art. 4º Essa Resolução e seus anexos devem ser revistos, no mínimo, a cada 02 (dois) anos.

Art. 5º Revogam-se as disposições em contrário, incluindo a RDC 343 de 13 de dezembro de 2002 e a RDC 190 de 18 de julho de 2003.

Art. 6º Esta Resolução entra em vigor na data da sua publicação.

CLÁUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES

ANEXO I**REGULAMENTO TÉCNICO PARA PROCEDIMENTOS DE HEMOTERAPIA****A - PRINCÍPIOS GERAIS**

A.1 - Toda transfusão de sangue traz em si um risco, seja imediato ou tardio, devendo, portanto, ser criteriosamente indicada.

A2 - Em caso de cirurgias eletivas, deve ser indicada, sempre que possível, a realização de transfusão autóloga.

A.3 - A responsabilidade técnica e administrativa pelos serviços de hemoterapia deve ficar a cargo de um médico especialista em hemoterapia e ou hematologia, ou ser qualificado por órgão competente devidamente reconhecido para este fim pelo Sistema Estadual de Sangue. A este médico, o responsável técnico, cabe a responsabilidade final por todas as atividades médicas, técnicas e administrativas.

Estas responsabilidades incluem o cumprimento das normas técnicas e a determinação da adequação das indicações da transfusão de sangue e de componentes.

A.4 -- As atividades realizadas no Serviço de Hemoterapia que não estejam especificamente consideradas por estas normas devem ser aprovadas pelo responsável técnico da instituição.

A instituição que realize intervenções cirúrgicas de grande porte, ou que efetue mais de 60 (sessenta) transfusões por mês, deve contar com, pelo menos, uma agência transfusional (AT) - dentro das suas instalações.

O serviço que efetue menos de 60 (sessenta) transfusões por mês pode ser suprido de sangue e componentes por serviço de hemoterapia externo, com contrato estabelecido de acordo com o item T da presente resolução e prevendo o suprimento em caso de transfusão de extrema urgência, como definido no Item I.1.2. d.

Todo serviço que tenha atendimento de emergência, ou obstetrícia, ou que realize cirurgias de médio porte, deve ter contrato com serviço de hemoterapia, de acordo com o parágrafo anterior.

O serviço de saúde terá um prazo de 1 (hum) ano para se adequar às exigências expressas nesse item A4, a partir da data de publicação desta Resolução.

A.5 - O serviço de saúde que tenha serviço de hemoterapia deve constituir um comitê transfusional, multidisciplinar, do qual faça parte um representante do serviço de hemoterapia que o assiste. Este comitê tem como função o monitoramento da prática hemoterápica na instituição.

A.6 - O serviço de hemoterapia deve possuir equipe profissional, constituída por pessoal técnico, administrativo e auxiliar, suficiente e competente, sob a supervisão do responsável técnico.

A constituição desta equipe profissional deve se adequar às necessidades e complexidades de cada serviço.

A.7 -- O serviço de hemoterapia deve possuir ambiente e equipamentos adequados, para que as diferentes atividades possam ser realizadas segundo as boas práticas de manipulação.

A.8 - O serviço de hemoterapia deve implementar protocolo para controlar as indicações, o uso e o descarte dos componentes sanguíneos.

A.9 -- A transfusão de sangue e componentes deve ser utilizada criteriosamente, tendo em conta que é um procedimento que não está isento de riscos. Sua indicação poderá ser objeto de análise pelo serviço de hemoterapia.

A.10 -- O serviço de hemoterapia deve implementar programas destinados a minimizar os riscos para a saúde e garantir a segurança dos receptores, dos doadores e dos seus funcionários.

A.11 -- Cada serviço de hemoterapia deve manter um manual de procedimentos operacionais padrões (POP), técnicos e administrativos.

Estes POP devem ser acessíveis, a qualquer momento, a todos os funcionários.

O cumprimento das disposições contidas nos POP é obrigatório para todo o pessoal atuante.

Os POP devem ser objeto de, pelo menos, uma revisão anual.

A.12 - O responsável técnico deve assegurar que todas as normas e procedimentos sejam apropriadamente executados. Para isto, deve ser garantido o provisionamento no serviço de todos os insumos necessários para a realização das suas atividades.

A.13 - Todos os materiais e substâncias que entram diretamente em contato com o sangue ou componentes a serem transfundidos em humanos devem ser estéreis, apirogênicos e descartáveis.

Todos os materiais, substâncias e insumos industrializados (bolsas, equipos de transfusão, seringas, filtros, conjuntos de aférese, agulhas, anticoagulante e outros) usados para a coleta, preservação, processamento, armazenamento e transfusão do sangue e seus componentes, assim como os reagentes industrializados usados para a triagem de doenças transmissíveis pelo sangue e para a triagem imunematológica devem satisfazer as normas vigentes e estar registrados ou

autorizados para uso pela autoridade sanitária competente.

A.14 - O serviço de hemoterapia deve estabelecer um programa de controle de qualidade interno e participar de programas de controle de qualidade externo (proficiência), para assegurar que as normas e os procedimentos sejam apropriadamente executados e que os equipamentos, materiais e reativos funcionem corretamente.

A.15 - Todos os registros obrigatórios definidos por essa resolução devem ser guardados por um período mínimo de 20 anos.

A.16 - Todos os registros e documentos referentes às atividades desenvolvidas pelo serviço de hemoterapia devem possibilitar a identificação do técnico responsável.

A.17 - O serviço de hemoterapia fica obrigado a informar à autoridade de Vigilância Sanitária local (municipal) e esta às de instâncias superiores (estadual e federal) qualquer investigação decorrente de casos de soroconversão, erros na triagem sorológica e imunematológica, ou outros que impliquem em risco à saúde do indivíduo ou da coletividade.

B - DOAÇÃO DE SANGUE

B.1 - A doação de sangue deve ser voluntária, anônima, altruísta e não remunerada, direta ou indiretamente. Por anonimato da doação entende-se a garantia de que nem os receptores saibam de qual doador veio o sangue que ele recebeu e nem os doadores saibam o nome do paciente que foi transfundido com componentes obtidos a partir da sua doação, exceto em situações tecnicamente justificadas.

B.2 - O sigilo das informações prestadas pelo doador antes, durante e depois do processo de doação de sangue deve ser absolutamente preservado.

B.3 -- Todo candidato à doação de sangue deve assinar um termo de consentimento livre e esclarecido, no qual declara expressamente consentir em doar o seu sangue para utilização em qualquer paciente que dele necessite e consentir, também, na realização de todos os testes de laboratório exigidos pelas leis e normas técnicas vigentes. O doador deve, ainda, consentir que o seu nome seja incorporado a um arquivo de doadores potenciais, se for o caso.

Deve constar do termo de consentimento a autorização para que o seu sangue, quando não utilizado em transfusão, possa ser utilizado em produção de insumos e hemoderivados, autorizados legalmente.

Antes que o candidato assine esse termo, devem ser-lhe prestadas informações, com linguagem compreensível, sobre as características do processo de doação, os riscos associados ao mesmo, os testes que serão realizados em seu sangue para detectar doenças infecciosas e a possibilidade da ocorrência de resultados falsos-positivos nesses testes de triagem.

Deve ser oferecida ao candidato à doação a oportunidade de fazer todas as perguntas que julgar necessárias para esclarecer suas dúvidas a respeito do procedimento e de negar seu consentimento, se assim lhe aprouver.

B.4 -- É obrigatório que seja entregue, ao candidato à doação, material informativo sobre as condições básicas para a doação e sobre as doenças transmissíveis pelo sangue.

Este material deve também mostrar ao candidato a importância de suas respostas na triagem clínica e os riscos de transmissão de enfermidades infecciosas pelas transfusões de sangue e componentes.

B.5 - Critérios para a seleção dos doadores

No dia da doação, sob supervisão médica, um profissional de saúde de nível superior, qualificado, capacitado e conhecedor destas normas, avaliará os antecedentes e o estado atual do candidato a doador, para determinar se a coleta pode ser realizada sem causar-lhe prejuízo, e se a transfusão dos hemocomponentes preparados a partir desta doação pode vir a causar problemas nos receptores. Esta avaliação deve ser feita por meio de entrevista individual, em ambiente que garanta a privacidade e o sigilo das informações prestadas.

B.5.1 - Critérios que visam a proteção do doador

B.5.1.1 - Idade

O doador de sangue ou componentes deve ter idade de, no mínimo, 18 anos completos e, no máximo, 65 anos 11 meses e 29 dias.

O candidato cuja idade não esteja dentro destes limites só pode ser aceito em circunstâncias especiais. Para esta aceitação, deve ser previamente avaliado por um médico do serviço; caso este concorde com a doação deve fazer uma justificativa escrita, que deve ser anexada à ficha do doador.

No caso de doador com idade inferior a 18 anos, deve ser exigida ainda uma autorização escrita do responsável legal pelo menor.

B.5.1.2 - Frequência e intervalo entre as doações

Exceto em circunstâncias especiais, que devem ser avaliadas e aprovadas pelo responsável técnico, a frequência máxima admitida é de 4 (quatro) doações anuais, para os homens, e de 3 (três) doações anuais, para as mulheres.

O intervalo mínimo entre duas doações deve ser de 2 (dois) meses, para os homens, e de 3 (três) meses, para as mulheres, respeitados os limites descritos no parágrafo anterior.

Em caso de doador autólogo, a frequência das doações pode ser programada de acordo com o protocolo aprovado pelo responsável técnico pelo serviço.

B.5.1.3 - Doenças atuais ou anteriores

Candidatos com doença hematológica, cardíaca, renal, pulmonar, hepática, auto-imune, diabetes tipo I, diabetes tipo II com lesão vascular, hipertireoidismo, hanseníase, tuberculose, câncer, sangramento anormal, convulsão após os dois anos de idade, epilepsia, ou que informem outras doenças, devem ser convenientemente avaliados e podem ser excluídos temporária ou definitivamente da doação.

As doenças que contra-indicam, definitiva ou temporariamente, a doação de sangue estão no Anexo II.

B.5.1.4 - Medicamentos

A história terapêutica recente deve merecer avaliação especial por parte de um médico, uma vez que tanto a indicação do tratamento, assim como o próprio tratamento, pode motivar a rejeição do candidato à doação. Cada medicamento deve ser avaliado individualmente e em conjunto, e registrado na ficha de triagem, sempre que possa apresentar alguma correlação com a doação de sangue.

A lista detalhada de medicamentos que contra-indicam a doação ou exigem cuidados especiais, está descrita no Anexo III.

B.5.1.4.1 - A ingestão do ácido acetilsalicílico (aspirina) dentro de 5 dias anteriores à doação exclui a preparação de plaquetas a partir desta doação, mas não implica na rejeição do candidato.

B.5.1.5 - Anemia

Devem ser determinados a concentração de hemoglobina ou o hematócrito, em amostra de sangue do candidato à doação obtida por punção digital ou por venopunção. A concentração de hemoglobina não deve ser inferior a 12,5 g/dL para as mulheres e o hematócrito não deve ser menor que 38%. Para os homens, estes limites são de 13,0 g/dL e 39%, respectivamente.

B.5.1.6 - Pulso

O pulso deve apresentar características normais, ser regular, e a sua frequência não deve ser menor que 60 nem maior que 100 batimentos por minuto.

A aceitação de doadores com frequências fora destes limites dependerá de avaliação médica.

B.5.1.7 - Pressão arterial

A pressão sistólica não deve ser maior que 180 mmHg e nem inferior a 90 mmHg, e a pressão diastólica não deve ser menor que 60 mmHg nem maior que 100 mmHg.

Os candidatos à doação com pressão arterial não compreendida dentro dos valores mencionados só podem ser aceitos após avaliação e aprovação de médico do serviço de hemoterapia.

B.5.1.8 - Gravidez e menstruação

As candidatas à doação que estiverem grávidas devem ser impedidas de doar. Este impedimento se mantém até 12 semanas após o parto. Em caso de doença hemolítica peri-natal, em que não seja possível encontrar sangue compatível para a transfusão do recém-nascido, a mãe pode ser autorizada a realizar a doação de sangue, desde que haja consentimento escrito do hemoterapeuta e do médico obstetra.

A candidata deve ser excluída por 12 semanas após um abortamento.

Não podem ser aceitas como doadoras as mulheres em período de lactação, a menos que o parto tenha ocorrido há mais de 12 meses.

A doação autóloga de gestantes pode ser aceita se contar com a aprovação do obstetra da gestante e do médico do serviço de hemoterapia.

A menstruação não contra-indica a doação. A hipermenorréia, ou outras patologias da menstruação, deve ser avaliada pelo médico.

B.5.1.9 - Peso

O peso mínimo para um candidato ser aceito para a doação é de 50 kg. Indivíduos com peso abaixo deste limite podem ser aceitos, após avaliação médica, desde que a quantidade de anticoagulante na bolsa de coleta seja proporcional ao volume a ser coletado.

Não devem ser aceitos como doadores os candidatos que refiram perda de peso inexplicável e superior a 10% do peso corporal, nos três meses que antecedem a doação.

B.5.1.10 - Volume a ser coletado

O volume de sangue total a ser coletado não pode exceder 8 ml/kg de peso para as mulheres e 9 ml/kg de peso para os homens. O volume admitido por doação é de 450 ml \pm 50 ml, aos quais podem ser acrescidos até 30 ml para a realização dos exames laboratoriais exigidos pelas leis e normas técnicas.

B.5.1.11 - Jejum e alimentação

Não deve ser colhido sangue de candidatos que estejam em jejum prolongado. Como é comum aos candidatos à doação comparecerem em jejum, o serviço deve oferecer um pequeno lanche antes da doação para os candidatos que estejam em jejum e que não tenham nenhum outro motivo para serem considerados inaptos.

Não deve ser coletado sangue de candidatos que tenham feito refeição copiosa e rica em substâncias gordurosas ou que tenham ingerido bebida alcoólica há menos de 4 (quatro) horas.

Após a doação, é obrigatória a oferta de lanche e hidratação oral adequada ao doador.

Deve-se recomendar ao doador que permaneça, pelo menos, 15 minutos no serviço após a doação.

B.5.1.12 Alcoolismo

Qualquer evidência de alcoolismo agudo ou crônico é causa de rejeição. O alcoolismo agudo contra-indica a doação por 12 horas.

O alcoolismo crônico é causa de inaptidão definitiva.

B.5.1.13 - Alergia

O doador alérgico somente será aceito se estiver assintomático no momento da doação. São inaptos definitivos aqueles que padecem de enfermidades atópicas graves, como por exemplo, asma brônquica grave.

Os tratamentos dessensibilizantes devem postergar a doação por até 72 horas depois da última aplicação.

B.5.1.14 - Atividades

Não devem ser aceitos para doação candidatos que não tenham condições de interromper, por pelo menos 12 horas após a doação, atividades que apresentem risco para si e para outros. Entre as atividades consideradas de risco estão: pilotar avião ou helicóptero, conduzir ônibus ou caminhões de grande porte, subir em andaimes e praticar pára-queda ou mergulho.

B.5.2 - Critérios que visam a proteção do receptor

B.5.2.1 - Aspecto geral

O doador deve ter aspecto saudável e manifestar sentir-se bem.

B.5.2.2 - Temperatura

A temperatura axilar não deve ser superior a 37 °C.

B.5.2.3 - Imunizações e vacinações

A inabilitação dos candidatos para a doação depende de cada tipo de vacina. O Anexo VI descreve com detalhes estes critérios.

B.5.2.4 - Local da punção venosa

A pele do doador na área da punção venosa deve estar livre de lesões.

B.5.2.5 - Transfusões

Os candidatos que tenham recebido transfusões de sangue, componentes sanguíneos ou hemoderivados nos últimos 12 meses devem ser excluídos da doação.

B.5.2.6 - Doenças Infecciosas

O doador potencial não deve apresentar nenhuma enfermidade infecciosa aguda, nem deve ter antecedentes de doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue.

B.5.2.6.1 - Enfermidades virais

Não podem ser aceitos como doadores os candidatos que estejam gripados, ou que tenham tido sintomas de gripe nos 7 (sete) dias anteriores à doação.

São definitivamente inaptas para a doação de sangue as pessoas que:

- a) tenham antecedentes de hepatite viral após os 10 anos de idade.
- b) tenham antecedentes clínicos, ou de laboratório, ou história atual de infecção pelos vírus HBV, HCV, HIV ou HTLV.

B.5.2.6.2 - Paludismo (malária)

A inabilitação para o ato de doar sangue deve ocorrer segundo os critérios estabelecidos a partir da incidência da doença no local, usando-se como critério de referência o índice parasitário anual - IPA - fornecido por órgão oficial.

a) Em áreas endêmicas

ANTECEDENTES DE MALÁRIA

Rejeitar o candidato que tenha tido malária nos 12 meses que antecedem a doação;

Rejeitar o candidato com febre ou suspeita de malária nos últimos 30 dias.

DESLOCAMENTO PARA ÁREA DE RISCO

Rejeitar o candidato procedente de área de alto risco de malária de acordo com o IPA;

Aceitar os candidatos procedentes de área de médio e baixo risco, e submetê-los a teste parasitológico.

RESIDÊNCIA EM ÁREA DE MALÁRIA

Rejeitar o candidato com residência em área de alto risco pelo IPA. Será considerado apto quando o IPA permitir;

Aceitar os candidatos que residem em área de médio e baixo risco e submetê-los a teste parasitológico.

b) Em áreas não endêmicas

Excluir candidatos que, nos últimos 06 (seis) meses, estiveram em área endêmica com transmissão ativa;

Excluir candidatos que, nos últimos 03 (três) anos, tiveram malária ou que residiram em áreas endêmicas.

c) Em áreas endêmicas ou não endêmicas Excluir, definitivamente, candidatos que tiveram infecção por *Plasmodium malariae* (Febre Quartã).

B.5.2.6.3 - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS)

Todos os doadores devem ser interrogados sobre situações ou comportamento de risco acrescido para a infecção pelo HIV, devendo ser excluídos quem os apresentar.

O interrogatório do doador deve incluir perguntas vinculadas aos sintomas e sinais da AIDS e sarcoma de Kaposi.

B.5.2.6.4 - Doença de Chagas

Os candidatos com história de terem sido picados por Triatomíneo ou com diagnóstico clínico ou laboratorial de doença de Chagas, devem ser excluídos de forma permanente.

B.5.2.6.5 - Doença de Creutzfeldt-Jakob (Encefalopatia Espongiforme Humana e suas variantes)

Serão definitivamente excluídos como doadores as pessoas que se enquadrem em uma das situações abaixo:

- Tenham recebido hormônio de crescimento ou outros medicamentos de origem hipofisária;
- Tenham recebido transplante de córnea ou implante de material biológico à base de dura-máter;
- Tenham história familiar de Encefalopatia Espongiforme Humana;

- Tenham permanecido no Reino Unido por mais de seis meses, consecutivos ou intermitentes, de forma cumulativa, de 1º de janeiro de 1980 a 31 de dezembro de 1996 ou por 10 ou mais anos, consecutivos ou intermitentes, de forma cumulativa, em Portugal, França e República da Irlanda desde 1980.

B.5.2.6.6 - Enfermidades bacterianas

Os doadores portadores de enfermidades bacterianas agudas serão excluídos temporariamente, até a cura definitiva (ver Anexo IV).

B.5.2.7 Estilo de vida

B.5.2.7.1 - Uso de drogas ilícitas

História atual ou pregressa de uso de drogas injetáveis ilícitas é contra-indicação definitiva para a doação de sangue. Deverão ser inspecionados ambos os braços dos candidatos à doação para detectar evidências de uso repetido de drogas parenterais ilícitas. A presença destes sinais determina a rejeição definitiva do doador.

O uso de cocaína por via nasal (inalação) é causa de exclusão da doação por um período de 12 meses, contados a partir da data da última utilização.

A evidência de uso de qualquer outro tipo de droga deve ser avaliada.

B.5.2.7.2 - Situações de Risco Acrecido

a) Serão inabilitados de forma permanente como doadores de sangue os candidatos que tenham evidências clínicas ou laboratoriais de doenças infecciosas que sejam transmitidas por transfusão sanguínea.

b) Serão inabilitados de forma permanente os candidatos que tenham doado a única unidade de sangue transfundida em um paciente que tenha apresentado soroconversão para hepatite B ou C, HIV, ou HTLV, sem ter qualquer outra causa provável para a infecção.

c) Serão inabilitados por 12 meses após a cura, os candidatos a doador que tiveram alguma Doença Sexualmente Transmissível - DST.

d) Serão inabilitados por um ano, como doadores de sangue ou hemocomponentes, os candidatos que nos 12 meses precedentes tenham sido expostos a uma das situações abaixo:

Homens e ou mulheres que tenham feito sexo em troca de dinheiro ou de drogas, e os parceiros sexuais destas pessoas.

Pessoas que tenham feito sexo com um ou mais parceiros ocasionais ou desconhecidos, sem uso do preservativo.

Pessoas que foram vítimas de estupro.

Homens que tiveram relações sexuais com outros homens e ou as parceiras sexuais destes.

Homens ou mulheres que tenham tido relação sexual com pessoa com exame reagente para anti-HIV, portador de hepatite B, Hepatite C ou outra infecção de transmissão sexual e sanguínea.

Pessoas que estiveram detidas por mais de 24 horas em instituição carcerária ou policial.

Pessoas que tenham realizado "piercing" ou tatuagem sem condições de avaliação quanto à segurança.

Pessoas que tenham apresentado exposição não estéril a sangue ou outro material de risco biológico;

Pessoas que sejam parceiros sexuais de hemodialisados e de pacientes com história de transfusão sanguínea;

Pessoas que tiveram acidente com material biológico e em conseqüência apresentaram contato de mucosa e ou pele com o referido material biológico.

B.5.2.8 - Cirurgias

Os candidatos submetidos a cirurgias de grande porte devem ser rejeitados por 6 meses a 1 (um) ano; para cirurgias de pequeno e médio porte, a rejeição é de três meses e para extração dentária não complicada ou manipulação dentária, este prazo é de 72 horas. Para mais detalhes ver Anexo V.

B.6 - Registro dos Doadores

B.6.1 - Rotina de Admissão

Ao apresentar-se para doação, o indivíduo deverá apresentar documento de identificação com

fotografia, emitido por órgão oficial.

Todo candidato à doação deve ter um registro no serviço de hemoterapia. Esse registro pode ser impresso ou ficar em arquivo eletrônico. No prazo de 12 meses, a contar da data da publicação desta Resolução, todos estes arquivos devem estar informatizados.

Devem constar deste registro:

Nome completo do candidato à doação;

Data de nascimento;

Número e órgão expedidor do documento de identificação;

Nacionalidade/naturalidade;

Filiação;

Ocupação habitual;

Endereço e telefone para contato;

Número do registro do candidato no serviço;

Data da triagem clínica.

Estes registros devem permanecer arquivados por um período mínimo de 20 anos.

B.6.2 -Auto-exclusão

O serviço deve oferecer ao doador a oportunidade de se auto-excluir, de forma confidencial. O método para a auto-exclusão fica a critério do serviço de hemoterapia.

B.6.3 - Requisitos para o consentimento de doação

O doador deverá ser informado sobre os cuidados que deverá observar durante e após a coleta e deve ser informado e orientado sobre as possíveis reações adversas.

É obrigatória a existência de mecanismos que permitam a identificação do profissional que realizou a triagem clínica.

B.6.4 - Informação dos resultados ao doador

Na triagem clínica, no caso de rejeição do candidato, o motivo da rejeição deve ser informado a ele, devendo, também, ficar registrado na ficha de triagem.

Na triagem laboratorial, o responsável técnico pelo serviço deve dispor de um sistema de comunicação ao doador, das anormalidades observadas nos exames realizados quando da doação.

Esta comunicação é obrigatória e tem como objetivo o esclarecimento e a repetição dos exames, nos casos previstos na legislação.

No caso do doador apresentar exame(s) reagente(s) para doença(s) identificada(s) na triagem laboratorial o serviço de hemoterapia:

a) Pode realizar os exames confirmatórios.

b) No caso de não realizar os exames confirmatórios, deve encaminhar a amostra do sangue do doador para um serviço de referência para a realização desses exames.

c) No caso desses exames confirmarem o diagnóstico, o doador deve ser chamado pelo serviço de hemoterapia que realizou a coleta do seu sangue, orientado e encaminhado para um serviço de saúde para acompanhamento.

B.6.5 - Notificação compulsória

Caberá ao serviço de hemoterapia notificar, mensalmente, à Vigilância Epidemiológica local os casos de doenças de notificação compulsória.

B.7 - Coleta de sangue do doador

B.7.1 - Generalidades

A coleta de sangue deverá ser realizada em condições assépticas, mediante uma só punção venosa, com um sistema de coleta fechado e estéril, em bolsas plásticas especialmente destinadas a este fim sob a supervisão de um médico ou enfermeiro.

B.7.2 - Local

A sala de coleta deve ser um local limpo, confortável e agradável, que possibilite ao doador sentir-se seguro e à vontade.

B.7.3 - Identificação do doador

A ficha do doador, a unidade de sangue e os tubos-pilotos contendo as amostras de sangue

devem identificar adequadamente o doador e assegurar que as bolsas e os tubos correspondam efetivamente àquele indivíduo.

O nome do doador não deve constar na etiqueta das bolsas de sangue, com exceção daqueles destinados a transfusão autóloga, na qual o nome do doador pode figurar. É permitido que as iniciais do doador constem das etiquetas.

A identificação dos tubos para exames laboratoriais e das bolsas, principal e satélites, deve ser feito por código de barra.

B.7.4 - Anticoagulantes

Os anticoagulantes devem ser empregados nas quantidades prescritas e recomendadas pelos fabricantes das bolsas, em função do volume de sangue a ser coletado. O volume habitual de anticoagulante em uma bolsa de coleta é de 60-65 ml. Para este volume de anticoagulante, deve-se utilizar a seguinte estratégia:

Coleta de 300 a 405ml de sangue total: o concentrado de hemácias produzido pode ser usado para transfusão se for aplicado um rótulo assinalando "unidade de baixo volume de concentrado de hemácias".

Um volume de sangue total inferior a 300ml somente pode ser usado para fins transfusionais se for obtido com uma quantidade de anticoagulante proporcional ao volume coletado. Outros componentes não devem ser preparados a partir de unidades de baixo volume.

B.7.5 - Escolha da veia

Para a escolha da veia a ser puncionada, deve-se inspecionar e palpar a fossa antecubital dos dois braços do doador. Deve-se dar preferência à veia cubital mediana.

B.7.6 - Limpeza da pele

A área escolhida para a punção venosa deve ser submetida a uma cuidadosa limpeza que deve ser feita em dois tempos, a degermação e a anti-sepsia.

A veia a puncionar não deve ser palpada após a preparação da pele. Se isto precisar ser feito, todo o procedimento de limpeza da pele deve ser repetido.

B.7.7 - Coleta

A coleta de sangue deve ser realizada por profissionais de saúde treinados e capacitados, trabalhando sob a supervisão de enfermeiro ou médico. Todo o material utilizado neste procedimento deve ser descartável, estéril e apirogênico. O tempo de coleta não deve ser superior a 15 minutos.

O tubo coletor ("macarrão" ou "rabicho") da bolsa deve estar fechado por pinça, logo abaixo da agulha. Só depois que a agulha transfixar a pele do doador é que a pinça deve ser retirada ou aberta.

Se for necessária a realização de mais de uma punção, deve ser utilizada nova bolsa de coleta. Devem ser oferecidos ao doador algum alimento (lanche) e hidratação oral depois da doação, antes que ele se retire da instituição.

O doador deve permanecer, no mínimo, 15 minutos no serviço de hemoterapia, antes de ser liberado.

Os doadores que, após a doação, forem conduzir veículos automotores ou que forem transportados em motocicleta, devem ser alertados para que, na ocorrência de mal-estar após deixarem o serviço de hemoterapia, façam parar o veículo imediatamente.

B.7.8 - Amostras para provas de laboratório

As amostras devem ser coletadas diretamente da veia do doador, ao final da doação, assim que a bolsa com o sangue doado tiver sido separada, devendo ser conferido se os rótulos da bolsa e dos tubos são iguais.

As amostras também podem ser coletadas por meio de dispositivos próprios integrados ao sistema de bolsa de coleta. Neste caso, a coleta pode ser no início ou durante a doação.

O tubo coletor da bolsa de coleta deve ser preenchido com sangue com anticoagulante e deve permanecer selado em segmentos para futuras provas de compatibilidade transfusional. Tais segmentos do tubo coletor devem ser separáveis da bolsa sem perda de sua esterilidade e rotulagem.

B.7.9 - Reações adversas à doação

Deve haver um ou mais POP com instruções específicas concernentes aos procedimentos a serem seguidos quanto à identificação, prevenção e tratamento das reações adversas nos doadores. Qualquer reação deve ser registrada na ficha de triagem.

Deve haver disponibilidade de medicamentos e equipamentos necessários para oferecer assistência médica ao doador que apresente reações adversas. Deve haver área privativa para o atendimento do doador em caso de necessidade.

Caso o doador apresente alguma reação adversa, ele deve ser mantido nas dependências do serviço durante o tempo necessário para sua completa recuperação.

B.7.10 - Informações ao doador

Ao final da coleta, deve ser fornecido um folheto ao doador com informações sobre o destino do sangue doado, os efeitos adversos da doação e orientações de como ele deve proceder.

B.7.11 - Temperatura

Imediatamente depois da coleta, o sangue deve ser armazenado a 4 ± 2 °C, exceto se for ser usado como fonte de plaquetas.

Neste caso, deve ser armazenado a 22 ± 2 °C, por um período máximo de 8 horas, até que as plaquetas sejam separadas.

B.7.12 - Extrações terapêuticas de sangue (sangrias terapêuticas)

As extrações de sangue com fins terapêuticos só podem ser realizadas quando o médico do paciente solicitar por escrito o procedimento, e quando um médico hemoterapeuta do serviço decidir aceitar a responsabilidade pelo ato. O sangue extraído não pode ser utilizado para transfusão alogênica. Podem ser fornecidas bolsas de sangue pelo serviço de hemoterapia para que este procedimento seja realizado em outra área do hospital ou em outro serviço.

C - PREPARAÇÃO DE COMPONENTES SANGÜÍNEOS

C.1 - Generalidades

As bolsas de sangue total coletadas são processadas para a obtenção de um ou mais dos seguintes componentes: eritrocitários, plasmáticos e plaquetários. Esses componentes também podem ser coletados por aférese.

A esterilidade do componente deve ser mantida durante o processamento mediante o emprego de métodos assépticos, equipos e soluções estéreis e livres de pirogênios.

A transferência de componente de uma bolsa-satélite para a outra deve ser realizada em circuito fechado.

Manipulações dos hemocomponentes que exijam a abertura do circuito devem ser feitas sob fluxo laminar.

Se o circuito for aberto durante o processamento, os componentes devem ser descartados, se não forem utilizados em 24 horas.

C.2 - Componentes Eritrocitários

C.2.1 - Concentrado de hemácias

São os eritrócitos que permanecem na bolsa, depois que esta é centrifugada, e o plasma extraído para uma bolsa-satélite. Os eritrócitos podem ser separados do plasma em qualquer momento antes da data de expiração do sangue.

Os concentrados de hemácias devem ter hematócrito entre 65% a 80%, nas bolsas cuja solução preservativa seja o CPDA-1. Nas bolsas com solução aditiva, o hematócrito pode variar de 50 a 70%.

Todos os componentes eritrocitários devem ser armazenados à temperatura de 4 ± 2 °C, à exceção das hemácias congeladas.

C.2.2 Concentrado de hemácias congeladas São concentrados de hemácias conservadas em temperaturas iguais ou inferiores a 65 °C negativos, na presença de um agente crioprotetor (glicerol ou amido hidroxilado). Se o agente crioprotetor for o glicerol, ele deve ser removido por meio de lavagem, depois que as hemácias forem descongeladas.

A validade dos concentrados de hemácias congeladas é de 10 anos, a contar da data da doação do sangue. O método de preparação deve assegurar a remoção adequada do glicerol, um nível de

hemoglobina livre na solução sobrenadante inferior a 0,2g e a recuperação de, pelo menos, 80% dos glóbulos vermelhos originalmente presentes na unidade.

As hemácias podem ser congeladas dentro do período de até 15 dias (recomendável até 6 dias) depois da coleta do sangue, exceto quando sejam rejuvenescidas.

No momento de preparar o componente final destinado à transfusão, a tubuladura conectada à bolsa deve ser preenchida com uma alíquota do componente, de maneira tal que haja hemácias disponíveis para subseqüentes provas de compatibilidade.

A bolsa de concentrado de hemácias, para inclusão do glicerol, deve ser aberta sob fluxo laminar e deve ser depositada no congelador até no máximo 4 h após a abertura do circuito.

Quando os componentes forem descongelados devem ser transfundidos dentro de no máximo 4 horas, se ficarem armazenados a 22 ± 2 °C, ou dentro de 24 horas, se ficarem armazenados a 4 ± 2 °C.

C.2.3 Concentrado de hemácias lavadas

São concentrados de hemácias que se obtêm depois de efetuar lavagens com solução isotônica de cloreto de sódio, com a finalidade de eliminar a maior quantidade possível de plasma.

Em função do método utilizado, o produto pode conter quantidades variáveis dos leucócitos e plaquetas originalmente presentes na unidade.

C.2.4 - Concentrado de hemácias pobres em leucócitos

Quando estão destinados à prevenção de reações transfusionais febris não hemolíticas, devem ser preparadas por um método que reduza o número de leucócitos no componente final a menos de 5×10^8 .

Sua validade é de 24 horas quando preparado em sistema aberto. Preparados em sistema fechado, mantém a validade original do componente.

C.2.5 - Concentrado de hemácias desleucocitado ou leucorreduzido

São concentrados de hemácias dos quais foram retirados mais de 99,9% dos leucócitos originalmente presentes nos componentes.

Esta remoção é obtida através de filtros de leucócitos. Um concentrado de hemácias desleucocitado deve conter menos que 5×10^6 leucócitos por componente.

Sua validade é de 24 horas quando preparado em sistema aberto. Preparados em sistema fechado mantém a validade original do componente.

C.2.6 - Hemácias rejuvenescidas

São as hemácias tratadas por um método que restabeleça os níveis normais de 2,3 - DPG e ATP.

As hemácias podem ser rejuvenescidas até 3 (três) dias após o seu vencimento, desde que tenham sido mantidas a 4 ± 2 °C. Depois de rejuvenescidos, os glóbulos vermelhos podem ser lavados e transfundidos dentro das 24 horas. Os rótulos devem indicar o uso de soluções de rejuvenescimento.

C.3 - Componentes plasmáticos

C.3.1 - Plasma fresco congelado (PFC)

É o plasma separado de uma unidade de sangue total por centrifugação e totalmente congelado até 8 horas depois da coleta.

Deve ser armazenado à temperatura de, no mínimo, -20 °C, sendo, porém, recomendada a temperatura de -30 °C.

Quando for utilizada a técnica de congelamento em banho de imersão em álcool, a bolsa plástica de plasma deve ser protegida de alteração química, derrames e contaminação.

O plasma fresco congelado tem, a partir da data da doação, a validade de:

- a) 24 (vinte e quatro) meses, se for armazenado à temperatura de -30 °C ou inferior.
- b) 12 (doze) meses, se for armazenado em temperatura entre -20 °C e mais elevada que -30 °C.

C.3.2 - Plasma comum (plasma normal, plasma simples ou plasma de banco)

É o plasma cujo congelamento se deu a mais de 8 horas depois da coleta do sangue total que lhe deu origem.

Pode resultar, também, da transformação de um plasma fresco congelado cujo período de validade expirou.

O plasma comum deve ser armazenado à temperatura igual ou inferior a -20 °C, e tem a validade

de cinco anos, a não ser que tenha resultado de um plasma fresco congelado, cuja validade tenha expirado, quando passará a ter a validade máxima de 4 anos.

O plasma comum não pode ser utilizado para transfusão.

C.3.3 - Plasma isento do crioprecipitado

É o plasma do qual foi retirado, em sistema fechado, o crioprecipitado. Deve ser congelado à temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou inferior e tem a validade de cinco anos.

C.3.4 - Crioprecipitado

É a fração de plasma insolúvel em frio, obtida a partir do plasma fresco congelado.

Para a preparação do crioprecipitado, o plasma fresco congelado deve ser descongelado a $4 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Imediatamente depois de completado o descongelamento, o plasma deve ser centrifugado à temperatura de $4 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, e separado do material insolúvel em frio (crioprecipitado), em circuito fechado.

O crioprecipitado resultante deve ser recongelado em até uma hora após a sua obtenção. O produto final deve conter, no mínimo, 70 unidades internacionais de Fator VIII e 140 mg/dl de fibrinogênio em todas as unidades analisadas, por bolsa em, pelo menos, 75% das unidades avaliadas.

Sua conservação deve ser feita:

- a) A $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou inferior, tendo validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data da doação.
- b) Entre $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ e mais elevada que $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, tendo validade de 12 (doze) meses, a partir da data da doação.

C.4 - Concentrados plaquetários

O concentrado de plaquetas é uma suspensão de plaquetas em plasma, preparado mediante dupla centrifugação de uma unidade de sangue total, coletada em tempo não maior que 15 minutos. Pode também ser obtido por aférese.

O concentrado obtido a partir do sangue total deve conter no mínimo $5,5 \times 10^{10}$ plaquetas por bolsa em, pelo menos, 75% das unidades avaliadas, no último dia de armazenamento.

O concentrado obtido por aférese deve conter, no mínimo, 3×10^{11} plaquetas em, pelo menos, 75% das unidades avaliadas.

As plaquetas devem estar suspensas em volume suficiente de plasma (50 a 70 ml), de tal maneira que o pH seja maior ou igual a 6,2 no último dia de validade do produto.

As unidades com agregados plaquetários grosseiramente visíveis não devem ser empregadas para transfusão.

Os concentrados de plaquetas devem ser conservados a $22 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, sob agitação constante.

Sua validade é de 3 a 5 dias, dependendo do plastificante da bolsa de conservação.

C.4.1 - Plaquetas desleucocitadas

São plaquetas das quais foram retirados, por filtração, mais de 99,9% dos leucócitos originalmente presentes nos componentes.

Um concentrado de plaquetas de aférese desleucocitado deve conter menos de 5×10^6 leucócitos; um "pool" de concentrados de plaquetas desleucocitadas deve conter menos de 5×10^6 leucócitos.

Sua validade é de 4 horas, quando preparados em sistema aberto. Se a preparação ocorrer em sistema fechado, a unidade conserva a validade original do concentrado de plaquetas.

C.5 - Concentrado de granulócitos

É uma suspensão de granulócitos em plasma, obtida por aférese.

O componente deve conter, no mínimo, 1010 granulócitos em, pelo menos, 90% das unidades avaliadas. Sua validade é de 24 horas, e a sua temperatura de conservação é de $22 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

C.6 - Componentes sanguíneos irradiados

Para reduzir o risco de Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) deve-se irradiar os hemocomponentes celulares que se destinam à transfusão intra-uterina ou a pacientes submetidos a transplante de medula óssea e, também, quando o receptor for parente em primeiro grau do doador. Recomenda-se, ainda, a irradiação para a transfusão de prematuros de peso inferior a 1.200g. Nas demais situações clínicas, a decisão de irradiar os componentes ficará

sujeita à avaliação e protocolos de cada serviço.

C.6.1 - A dose de irradiação administrada deve ser de 25 grays sobre o plano médio da unidade irradiada. As unidades irradiadas devem ser adequadamente rotuladas e identificadas, e o processo de irradiação deve ser validado periodicamente.

A irradiação deve ser feita, preferencialmente, em irradiador de células, próprio para irradiação de sangue e componentes; quando esse aparelho não estiver disponível, a irradiação pode ser feita em acelerador linear usado para tratamento de radioterapia.

O controle de qualidade da fonte radioativa do equipamento deve ser realizado e documentado, no mínimo anualmente.

A irradiação pode ser realizada no próprio serviço ou em centros contratados.

D - CONTROLE DE QUALIDADE DOS HEMOCOMPONENTES

D.1 - Todo serviço de hemoterapia que processa o sangue total para a obtenção de hemocomponentes deve realizar um controle de qualidade sistemático dos hemocomponentes produzidos.

D.2 - O controle de qualidade deve abranger todos os tipos de hemocomponentes produzidos.

D.3 - Amostragem

O controle de qualidade dos concentrados de hemácias e dos concentrados de plaquetas deve ser realizado em, pelo menos, 1% da produção, ou 10 unidades por mês (o que for maior).

O controle de qualidade dos plasmas e dos crioprecipitados deve ser feito em, pelo menos, quatro unidades produzidas no mês.

Os serviços de hemoterapia devem ter protocolos escritos, definindo o tipo de controle a ser feito em cada hemocomponente e os parâmetros mínimos esperados para cada item controlado.

Cada item verificado pelo controle de qualidade deve apresentar um percentual de conformidade superior a 75%, à exceção da esterilidade, que deve apresentar conformidade superior a 99,5%.

O anexo VII indica os itens mínimos a serem verificados em cada hemocomponente, com os respectivos parâmetros.

D.4 - Análise dos resultados

Os resultados do controle de qualidade devem ser periodicamente revisados e analisados, e ações corretivas devem ser propostas para as não-conformidades observadas.

E - EXAMES DE QUALIFICAÇÃO NO SANGUE DO DOADOR

E.1 - Exames Imunoematológicos

E.1.1 - Tipificação ABO

O grupo ABO deve ser determinado testando-se os glóbulos vermelhos com reagentes anti-A, anti-B e anti-A,B. Caso sejam usados anti-soros monoclonais, a utilização do soro anti-A,B não é obrigatória.

A tipagem reversa deve ser sempre realizada, testando-se o soro ou plasma com suspensão de glóbulos vermelhos conhecidos A1 e B e, opcionalmente, A2 e O.

Uma unidade de sangue não deve ser liberada para utilização até que qualquer discrepância entre a tipagem direta e reversa tenha sido resolvida.

E.1.2 - Determinação do fator Rh (D)

O fator Rh(D) deve ser determinado colocando-se os eritrócitos do paciente em contato com soro anti-Rho (Anti-D); em paralelo, deve ser sempre efetuado um controle da tipagem Rh, utilizando-se para isto soro-controle de Rh do mesmo fabricante do soro anti-D.

Se a reação for negativa para a presença do antígeno D, deve ser efetuada técnica para a exclusão de D-fraco.

Quando a prova para D ou a prova para D-fraco resultar positiva, o sangue deve ser rotulado como "Rh positivo". Quando ambas as provas resultarem negativas o sangue deve ser rotulado como "Rh negativo".

Se a reação com o soro-controle de Rh for positiva, a tipagem Rh é considerada inválida, e a bolsa de sangue só deve ser liberada para uso após a resolução do problema.

E.1.3 - Resultados de tipificações prévias

O registro de uma tipagem ABO e Rh(D) prévia de um doador não serve para a identificação das

unidades de sangue subsequentemente doadas pelo mesmo doador.

Novas determinações devem ser realizadas a cada coleta. Se tiver havido doação prévia, deve ser comparada a tipagem ABO e Rh (D) com o último registro disponível. Qualquer discrepância deve ser resolvida antes de se rotular a unidade de sangue.

E.1.4 - Provas para a detecção de anticorpos irregulares

Deve ser realizada nos doadores a pesquisa de anticorpos séricos irregulares, empregando-se métodos que evidenciem a presença de anticorpos clinicamente significativos.

As unidades de sangue que contenham anticorpos irregulares devem ser rotuladas como tais. As condições e situações nas quais estes componentes podem ser utilizados ficarão a critério do responsável técnico de cada local, sendo porém recomendável que o plasma não seja utilizado para transfusão.

E.1.5 - Controle de qualidade em imunohematologia

Os reativos devem ser armazenados de acordo com as instruções do fabricante, devendo ser evitada, ao máximo, a permanência do reativo fora das temperaturas indicadas para seu armazenamento.

O serviço deve realizar controles de qualidade em cada lote recebido para comprovar que os reativos estão dentro dos padrões estabelecidos e que não foram alterados durante o transporte. Devem ser verificadas, periodicamente, possíveis alterações durante sua manipulação ou armazenamento no serviço de hemoterapia.

Os resultados dos controles devem ser registrados com nome do fabricante, o número do lote, a data de validade e o grau de reação obtido.

Devem ser estabelecidas medidas corretivas quando são detectadas anormalidades.

E.1.6 - Controle de qualidade das técnicas empregadas

Devem ser utilizados, sistematicamente, e durante o procedimento técnico, controles negativos e positivos, para confirmar os resultados obtidos.

E.2 - Testes para Doenças Transmissíveis

E.2.1 - Testes obrigatórios:

É obrigatória a realização de exames laboratoriais de alta sensibilidade em todas as doações, para identificação das doenças transmissíveis pelo sangue.

Estes exames devem ser feitos em amostra colhida da doação do dia e ser testada com conjuntos diagnósticos (kits) registrados na ANVISA, em laboratórios específicos para tal fim.

Fica vedada a realização de exames em "pool" de amostras de sangue. Caso surjam novas tecnologias que tenham aplicação comprovada pela ANVISA para utilização em "pool" essa proibição será reconsiderada.

O sangue total e seus componentes não podem ser transfundidos antes da obtenção de resultados finais não reagentes, nos testes de detecção para:

Hepatite B

Hepatite C

HIV-1 e HIV-2

Doença de Chagas

Sífilis

HTLV-I e HTLV-II

O anexo VIII apresenta os algoritmos para testagem de cada uma das doenças acima.

E.2.2 - Malária

Nas regiões endêmicas com transmissão ativa (alto risco, pelo Índice Parasitológico Anual - IPA), deve ser realizado o exame parasitológico/hematoscópico.

Em regiões endêmicas sem transmissão ativa recomenda-se o exame sorológico.

E.2.3 - Citomegalovírus (CMV)

Deve ser efetuada uma sorologia para CMV em todas as unidades de sangue ou componentes destinados aos pacientes:

a) submetidos a transplantes de órgãos com sorologia para CMV não reagente;

b) recém-nascidos com peso inferior a 1.200g ao nascer, de mães CMV negativo ou com

resultados sorológicos desconhecidos.

A realização dessa sorologia não é obrigatória, se for transfundido sangue desleucocitado nestes grupos de pacientes.

As bolsas CMV reagentes devem ser identificadas como tal.

E.2.4 - Controle de Qualidade Interno / Externo

É obrigatório que os serviços que realizem exames de triagem de laboratório participem de, pelo menos, um programa de controle de qualidade externo (proficiência), realizem controle de qualidade interno e disponham de sistema de garantia da qualidade na realização dos testes.

O controle de qualidade interno e o sistema de garantia da qualidade compreendem os seguintes itens:

- a) Validação de cada lote de conjunto-diagnóstico antes da sua colocação na rotina de trabalho;
- b) Validação das baterias de testes;
- c) Análise periódica dos coeficientes de variância para cada marcador;
- d) Testagem e validação de novas marcas ou novos tipos de testes antes de colocá-los na rotina;
- e) Registro das não-conformidades;
- f) Registro das análises e das medidas corretivas e preventivas tomadas sempre que forem observadas não conformidades em qualquer etapa da realização dos testes.

E.2.5 - Os laboratórios de triagem de sangue devem trabalhar, com os tubos primários, colhidos diretamente do doador de sangue, até a fase de pipetagem das amostras nas placas ou nos tubos das estantes para a reação.

E.2.6 - Casos de soroconversão do doador

Quando os testes de triagem forem reagentes em um doador de sangue que em doações prévias apresentava sorologia não reagente o serviço deve:

E.2.6.1 Identificar a data da última doação e verificar o destino dos componentes plasmáticos.

E.2.6.1.1 Caso a bolsa de plasma ou de crioprecipitado esteja armazenada em qualquer serviço de hemoterapia determinar o seu descarte imediato ou seu encaminhamento para a produção de reagentes (painéis, controles), de acordo com o item E.2.7.b desta RDC.

E.2.6.1.2 Caso a unidade de plasma tenha sido enviada para o fracionamento industrial, a indústria que recebeu o plasma deve ser comunicada por escrito, simultaneamente à comunicação à autoridade sanitária federal.

E.2.6.2 Encaminhar a amostra de sangue da última doação, em que foi identificada a soroconversão, para a realização dos testes confirmatórios. Caso o laboratório que realizou os testes de triagem não realize os testes confirmatórios, a mesma amostra deve ser encaminhada a outro laboratório no prazo de três dias úteis para a sua realização. O laboratório que realizar os testes confirmatórios deve remeter o resultado dos exames ao serviço de hemoterapia no prazo máximo de 30 dias.

E.2.6.2.1 Caso o exame confirmatório seja reagente:

a) Verificar o destino de todos os hemocomponentes da doação anterior.

Caso o plasma originário da doação imediatamente anterior à soroconversão ainda esteja estocado, agir como em E.2.6.1.1. e E.2.6.1.2 Em caso de ter ocorrido transfusão de algum dos hemocomponentes obtidos da doação anterior, iniciar a investigação de retrovigilância, se for confirmada a infecção por HIV, HCV, HBV ou HTLV. A retrovigilância constitui a identificação das pessoas que receberam transfusão de sangue e componentes originados de doador que soroconverteu.

b) Convocar o doador para a coleta de uma nova amostra, repetir os exames nessa mesma amostra e informá-lo sobre o resultado dos exames. Caso os exames confirmem o diagnóstico, e excluí-lo temporária ou definitivamente, dependendo da doença.

c) Caso já tenha disponível no país, teste de detecção do genoma para o agente infeccioso que estiver sendo investigado, este teste deve ser realizado:

Nas amostras originais nas quais foram realizados os testes de triagem e confirmatório.

Na amostra da plasmateca, se ainda estiver estocada.

d) O resultado destes exames deve ser comunicado à autoridade sanitária competente e ao

hospital que transfundiu o (s) hemocomponente (s) ou ao médico responsável pelo paciente.

e) Uma vez confirmada a soroconversão, o prazo máximo para comunicação do fato às autoridades sanitárias, federal, estadual e local, é de 3 (três) dias úteis após o recebimento do resultado do exame feito pelo laboratório que realizou o exame confirmatório.

E.2.6.2.2 Caso o exame confirmatório seja não reagente:

a) Convocar o doador para a coleta de nova amostra de sangue.

b) Caso o doador não compareça comunicar à vigilância epidemiológica local.

E.2.7- Compete ao serviço de hemoterapia:

a) Descartar a bolsa de sangue que tenha resultado reagente em qualquer um dos testes obrigatórios realizados na triagem laboratorial, segundo os preceitos estabelecidos na legislação pertinente.

b) Em caso de envio dessa matéria-prima para a utilização em pesquisa, produção de reagentes ou painéis de controle de qualidade sorológica, os serviços devem notificar às Vigilâncias Sanitárias local (municipal), estadual e federal, informando o número das bolsas, a instituição à qual foram enviadas e a finalidade a que se destinam.

Caberá à ANVISA normatizar a distribuição de bolsas com resultados positivos nos testes de triagem para instituições de pesquisa, produção de reagentes ou de painéis de controle de qualidade.

c) Cumprir o algoritmo para cada marcador, conforme anexo VIII;

d) Convocar e orientar o doador com resultados de exames reagentes, encaminhando-o a serviços assistenciais para confirmação do diagnóstico ou, no caso dos exames confirmatórios terem sido realizados, encaminhá-lo para acompanhamento e tratamento;

e) Manter arquivados, por no mínimo 20 anos, os registros dos resultados dos exames realizados, assim como as interpretações e disposições finais;

f) Notificar à autoridade sanitária local (do município) todos os casos confirmados de doadores com resultados de exames reagentes.

E.2.8 - Os resultados dos exames de triagem dos doadores são absolutamente sigilosos. Quando os exames forem feitos em instituição diferente daquela em que ocorreu a doação, o envio dos resultados deve ser feito de modo a assegurar a não identificação do doador, sendo vedada a transmissão verbal ou por via telefônica dos resultados. O envio por fax ou por e-mail é permitido, sem a identificação do nome por extenso do doador.

E.2.9 - Não é obrigatório que o serviço de hemoterapia firme o diagnóstico da doença. Entretanto é facultado aos serviços o direito de realizar testes complementares confirmatórios. Deve ser respeitado, em sua totalidade, o disposto nos itens anteriores.

E.2.10 - Plasmateca

Uma alíquota da amostra de plasma de todos os doadores de sangue deve ser conservada, em temperatura igual ou inferior a -20 °C durante, pelo menos, 6 meses após a doação. Os serviços terão um prazo de 12 meses, a partir da data de publicação desta Resolução para se adequar a essa exigência.

E.2.11 - O anexo VIII mostra o algoritmo a ser seguido para o descarte ou a liberação do sangue, em função dos resultados da testagem das amostras para os vários marcadores.

E.3 - Detecção de hemoglobinas anormais

É obrigatória a investigação de hemoglobina S e de outras hemoglobinas anormais nos doadores de sangue. Os componentes eritrocitários de doadores com pesquisa de hemoglobina S positiva devem conter esta informação no seu rótulo, mas não precisam ser descartados. Esses componentes não devem ser desleucocitados e nem utilizados em pacientes com hemoglobinopatias, em pacientes com acidose grave, em recém-nascidos, ou para a transfusão intrauterina.

F - ROTULAGEM DO SANGUE DO DOADOR

F.1 - Normas Gerais

Os rótulos e etiquetas, afixados em cada unidade de sangue ou componente, devem ficar firmemente aderidos à bolsa plástica.

Esses rótulos não podem ser adulterados.

As informações contidas nos rótulos e etiquetas devem ser legíveis, impressas ou escritas à mão com tinta indelevel, atóxica e à prova d'água.

É obrigatório o controle de rotulagem de cada unidade por duas pessoas diferentes, a menos que seja utilizada a tecnologia de códigos de barras ou alguma outra forma eletrônica de verificação devidamente validada.

F.2 - Identificação das unidades de sangue

F.2.1 - A identificação deve permitir a rastreabilidade da bolsa, desde a sua obtenção até o término do ato transfusional, permitindo inclusive a investigação de efeitos adversos que, eventualmente, possam ocorrer durante ou após o ato transfusional.

F.2.2 - A identificação deve realizar-se por sistema numérico ou alfanumérico. No momento da coleta, o número deve ser posto de maneira legível e clara nas bolsas principais e satélites, não devendo ser raspado, removido ou coberto posteriormente.

F.2.3 - Dentro de um prazo de 12 meses, a contar da data da publicação desta Resolução, todos os rótulos que identificam as bolsas de sangue e os tubos das amostras para testes de triagem devem ter códigos de barras.

F.3 - Dados que devem constar do rótulo

- a) Nome e endereço da instituição coletora e data da coleta;
- b) Nome e volume aproximado do hemocomponente;
- c) Identificação numérica ou alfanumérica que permita a rastreabilidade do doador e da doação;
- d) Nome e quantidade do anticoagulante (exceto nos componentes obtidos por aférese);
- e) "Doação autóloga", quando for o caso.

F.4 - Dados que devem ser incluídos no rótulo de tubo com soro ou plasma para os testes de triagem

- a) Nome ou sigla da instituição coletora e data da coleta;
- b) Identificação numérica ou alfanumérica da amostra;

F.5 - Dados a serem incluídos no rótulo dos hemocomponentes liberados para uso

- a) Temperatura adequada para a conservação;
- b) Data de vencimento do produto e, nos casos em que se aplique, o horário de vencimento. O horário do vencimento de componentes que não foram submetidos a manipulações em sistema aberto será sempre às 23h e 59min, do último dia de validade;
- c) O grupo ABO e Rh e o resultado da pesquisa de anticorpos irregulares, quando esta for positiva, de preferência com o nome do anticorpo identificado;
- d) O resultado dos testes não reagentes para triagem de doenças infecciosas;

F.6 - Conteúdo dos rótulos de componentes submetidos a procedimentos de modificação

F.6.1 - Componentes liberados em forma de "pool" (concentrados de plaquetas e crioprecipitados), além das especificações já descritas no item F.5, devem conter;

- a) a indicação de que se trata de um "pool" e o número do pool.
- b) Nome da instituição responsável pela preparação do "pool";
- c) Grupo ABO e Rh das unidades do "pool", volume aproximado, data e horário de vencimento;
- d) Se o componente foi irradiado ou é CMV negativo, isto deve estar assinalado.
- e) A instituição que preparou o "pool" deve ter um sistema que permita a rastreabilidade de todas as unidades que o compõe.

G - CONSERVAÇÃO, TRANSPORTE E VENCIMENTO DO SANGUE E COMPONENTES

G.1 - Equipamentos para conservação

G.1.1 - As geladeiras e os congeladores em que se armazenam o sangue, os hemocomponentes e os hemoderivados devem ser apropriados para esta finalidade e ser de uso exclusivo.

G.1.2 - As geladeiras que são utilizadas para conservar o sangue e seus componentes devem ter um sistema de ventilação para circulação de ar e ter temperatura uniformemente distribuída em todos os compartimentos.

G.1.3 - Os hemocomponentes devem ser armazenados à temperatura que resulte ótima para sua função e para a segurança do produto, a saber:

- a) Sangue total e concentrado de hemácias: 4 ± 2 °C

- b) Plasma fresco congelado: $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou inferior
- c) Plasma Normal: $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou inferior
- d) Crioprecipitado: $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou inferior
- e) Hemácias congeladas: $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou inferior
- f) Concentrados de plaquetas: $22 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$
- g) Concentrados de granulócitos: $22 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$

G.1.4 - É recomendável que as geladeiras, os congeladores e as incubadoras de plaquetas tenham um sistema para registrar continuamente a temperatura. Na ausência deste acessório, a temperatura deve ser verificada e registrada pelo menos a cada 4 horas, com o uso de termômetros e sensores apropriados. Deve haver validação periódica da temperatura dos equipamentos, registrado em POP.

G.1.5 - As geladeiras, os congeladores e as incubadoras de plaquetas devem ter um sistema de alarme sonoro e visual.

O alarme deve ser ativado a uma temperatura tal que seja possível tomar as condutas apropriadas antes que o sangue e os componentes sofram danos devido às temperaturas incorretas.

As geladeiras e incubadoras de plaquetas devem ser dotadas de alarmes de alta e de baixa temperatura. Os congeladores não precisam de alarmes de baixa temperatura.

Os equipamentos da cadeia do frio devem ser calibrados e validados periodicamente, e os alarmes devem ser testados, no mínimo, a cada três meses.

G.1.6 - Deve haver manuais com procedimentos escritos, facilmente disponíveis, que contenham instruções sobre como proceder em casos de cortes de energia elétrica ou em casos de defeitos na cadeia do frio.

G.1.7 - Todos os equipamentos devem estar identificados ou codificados.

G.2 - Transporte

O sangue total coletado em locais diferentes daqueles em que será processado deve ser transportado à temperatura de $1\text{ a }10\text{ }^{\circ}\text{C}$, se não se destinar à preparação de plaquetas, e à temperatura de $22 \pm 4\text{ }^{\circ}\text{C}$, em caso contrário.

O sangue total e todos os componentes eritrocitários líquidos já processados devem ser transportados de forma a se assegurar a manutenção da temperatura entre $1\text{ e }10\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Os componentes plaquetários e os granulócitos regularmente conservados a $22 \pm 4\text{ }^{\circ}\text{C}$ devem ser transportados a essa mesma temperatura.

Os componentes congelados devem ser transportados de maneira que se mantenha o congelamento.

Deve ser inspecionado o aspecto de cada unidade no momento do envio e no momento da recepção, devendo ser descartadas todas aquelas que apresentem alterações à inspeção visual.

G.3 - Vencimento

A data de vencimento é o último dia no qual o sangue ou um componente sanguíneo é considerado viável para fins transfusionais.

G.3.1 - Sangue total

O sangue total deve ser armazenado a $4 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ na bolsa original ou nas bolsas satélites unidas a ela em sistema fechado.

O sangue total coletado em solução preservativa (CPDA-1 ou CPDA-2) tem uma data de vencimento de 35 dias a partir da flebotomia e o conservado em soluções aditivas (SAG-M ou outras) de 42 dias.

G.3.2 - Concentrado de hemácias

Os glóbulos vermelhos separados em sistema fechado devem ser armazenados a $4 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e têm a mesma data de vencimento do sangue total do qual tenha derivado.

G.3.3 - Hemácias congeladas

A data de vencimento para as hemácias congeladas à temperatura de $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou inferior é de 10 anos, a partir da data da flebotomia. Após o descongelamento, as hemácias podem ser usadas em até 24 horas.

G.3.4 - Hemácias lavadas

Sua temperatura de armazenamento deve ser de 4 ± 2 °C.

A validade destes componentes expira 24 horas depois de sua obtenção.

G.3.5 - Hemácias pobres em leucócitos

São armazenados a 4 ± 2 °C e sua validade expira 24 horas depois de aberto o sistema. Se forem preparados em circuito fechado, sua validade é a mesma do sangue total que lhe deu origem.

G.3.6 - Plasma comum

O plasma comum pode ser conservado à temperatura de -20 °C ou inferior, durante 5 anos, a partir da data da flebotomia e por até 4 anos, se resultar de PFC cuja validade tenha expirado.

G.3.7 - Plasma fresco congelado e crioprecipitado

Estes componentes devem ser mantidos constantemente em estado de congelamento a temperatura de -20 °C ou inferior, e podem ser armazenados por um período de até 12 (doze) meses, a contar da data da flebotomia. Se a temperatura de estocagem for mantida constantemente a -30 °C, estes componentes têm a validade de 24 (vinte e quatro) meses.

G.3.8 - Concentrados plaquetários

Os concentrados plaquetários devem ser conservados a 22 ± 2 °C.

Devem ser obtidos em sistema fechado e mantidos sob agitação contínua, em agitador próprio para este fim. Sua validade pode ser de 3 (três) a 5 (cinco) dias, dependendo do tipo de bolsa plástica utilizada e de acordo com as especificações do fabricante. As plaquetas obtidas mediante procedimentos de aférese em circuito fechado, têm validade de até 5 (cinco) dias e exigem as mesmas condições de conservação que as plaquetas de sangue total.

G.3.9 - Concentrado de granulócitos

A temperatura de armazenamento para os granulócitos será de 22 ± 2 °C. Este componente deve ser administrado o mais rapidamente possível, depois que a sua coleta for concluída, respeitado o período máximo de 24 horas de validade.

G.3.10 - Componentes Irrradiados

a) O sangue total e o concentrado de hemácias irradiado podem ser utilizados até, no máximo, 28 dias após a data da irradiação, desde que a validade original do componente seja respeitada.

b) Os concentrados de plaquetas e os concentrados de granulócitos irradiados mantêm as suas datas de validade original.

H - DOAÇÃO DE COMPONENTES POR AFÉRESE

H.1 - Plasmaférese

A doação de plasma por aférese pode ser feita em situações especiais, com o objetivo de suprir a necessidade transfusional de determinados pacientes.

Os programas de doação seriada de plasma destinados ao fracionamento industrial ficam suspensos, no Brasil, até disposição em contrário.

H.1.1 Seleção de Doadores

As normas que se aplicam à doação de sangue total devem ser aplicadas à seleção e ao cuidado dos doadores por aférese.

A plasmaférese em doadores que não cumprem os requisitos habituais só pode ser realizada se as células e o plasma a serem coletados tiverem uma aplicação especial para um determinado receptor, e se um hemoterapeuta autorizar por escrito o procedimento.

H.1.2 Termo de consentimento livre e esclarecido

Aplica-se o estabelecido em B.3. O termo de consentimento para a doação de plasma por aférese deve explicar, de modo simplificado, o procedimento de coleta, suas complicações e os riscos para o doador.

H.1.3 - Cuidados com o doador

Um médico hemoterapeuta será o responsável pelo procedimento, durante o qual o doador deve ser cuidadosamente controlado.

Deve haver disponibilidade de cuidados médicos de emergência para o caso de reações adversas.

H.1.4 - O intervalo mínimo entre duas plasmaféreses em um doador é de 48 horas, podendo um mesmo doador doar, no máximo, 4 vezes em um período de 2 meses. Depois da quarta doação

efetuada em menos de 60 dias, terá que haver um intervalo de 2 meses até a doação subsequente.

O número máximo anual de doações por aférese, por doador, não pode ser maior que 12 (doze). Se um doador de plasma por aférese doa uma unidade de sangue total, ou se resulta impossível restituir as hemácias durante uma plasmáférese, devem transcorrer pelo menos 8 semanas, antes que um novo procedimento de plasmáférese seja realizado.

H.2 - Plaquetaférese

H.2.1 - Seleção de doadores

Em geral, as normas que se aplicam à doação de sangue total devem ser aplicadas à seleção e ao cuidado dos doadores por aférese.

A plaquetaférese, em doadores que não cumprem os requisitos habituais só pode ser realizada se as células a serem coletadas tiverem uma aplicação especial para um determinado receptor, e se um hemoterapeuta autorizar por escrito o procedimento.

H.2.2. - Deve ser realizada uma contagem de plaquetas em todos os candidatos à doação. Esta contagem deve ser realizada no dia da doação ou nos três dias que a antecede, desde que não tenha havido outra doação de plaquetas no período.

O candidato a doador não deve ser submetido a uma plaquetaférese se a sua contagem de plaquetas for inferior a 150 X 10⁹ plaquetas/L.

H.2.3 - Termo de consentimento livre e esclarecido

Aplica-se o estabelecido em B.3. O termo de consentimento para a doação de plaquetas por aférese deve explicar, de modo simplificado, o procedimento de coleta, suas complicações e os riscos para o doador.

H.2.4 - Cuidados com o doador

Um médico hemoterapeuta será o responsável pelo procedimento, durante o qual o doador deve ser cuidadosamente controlado.

Deve haver disponibilidade de cuidados médicos de emergência para o caso de reações adversas.

H.2.5 - O intervalo mínimo entre duas plaquetaféreses em um doador é de 48 horas, podendo um mesmo doador doar, no máximo, 4 vezes por mês e 24 vezes por ano.

É obrigatória a realização de controle de qualidade em 1% dos concentrados de plaquetas colhidos por aférese, ou 10 unidades, ou o que for maior.

H.2.6 - O volume sanguíneo extra-corpóreo não deverá superar 15% da volemia do doador.

H.2.7 - O volume de sangue que fica retido na câmara de separação ("bowl") ao final de cada procedimento, deve ser monitorado e registrado; quando este volume atingir 9 ml/kg do doador, a doação de sangue total subsequente só poderá ser feita dentro de 2 (dois) meses, se o doador for homem; quando o volume for superior a 8 ml/kg, e a doadora for mulher, a doação de sangue total subsequente só poderá ser feita dentro de 3 meses.

H.3 - Leucaférese

H.3.1 - Seleção de doadores

Em geral, as normas que se aplicam à doação de sangue total devem ser aplicadas à seleção e ao cuidado dos doadores por aférese.

A leucaférese em doadores que não cumprem os requisitos habituais só pode ser realizada se as células a serem coletadas tiverem uma aplicação ou uma utilidade especial para um determinado receptor, e se um hemoterapeuta autorizar por escrito o procedimento.

H.3.2 - A coleta de granulócitos deve ser objeto de protocolo especialmente elaborado pelo serviço. É permitida a utilização de agentes mobilizadores de granulócitos, tais como G-CSF e ou corticosteróides e agentes hemossedimentantes nos doadores, porém esta utilização deve estar especificada no protocolo. A coleta só poderá ser feita se a contagem de leucócitos no doador for superior a 5.000/ μ l.

É obrigatória a realização de contagens celulares em todos os concentrados de granulócitos coletados.

H.3.3 - Termo de consentimento livre e esclarecido

Aplicar o estabelecido em B.3. Todos os doadores de granulócitos devem assinar termo de

consentimento livre e esclarecido, no qual, além de explicações detalhadas sobre o procedimento, deve haver informações sobre os riscos e as complicações do uso dos medicamentos mobilizadores.

H.3.4 - Cuidados com o doador

Vale o estabelecido em H.2.4.

H.4 - Coleta de múltiplos componentes por aférese

H.4.1 - A coleta de múltiplos componentes por aférese deve ser objeto de um protocolo especial, a ser elaborado pelo serviço.

H.4.2 - Termo de consentimento livre e esclarecido

Aplicar o estabelecido em B.3.

H.4.3 - As opções de coleta que podem ser realizadas são as seguintes:

H.4.3.1 Duas unidades de concentrados de plaquetas, cada uma com, no mínimo, 3 X 10¹¹ plaquetas.

Para este tipo de doação é obrigatório que o doador pese, pelo menos, 60 kg e tenha uma contagem de plaquetas superior a 250.000/ μ l.

O intervalo mínimo entre as coletas é de 48 horas, podendo um mesmo doador doar, no máximo, 4 vezes por mês e 12 vezes por ano.

O volume total a ser coletado deve ser inferior a 9 ml/kg de peso do doador.

H.4.3.2 - Um concentrado de plaquetas com, no mínimo, 3 X 10¹¹ plaquetas, e um concentrado de hemácias, com no mínimo 45 g de hemoglobina.

Para este tipo de coleta, o intervalo mínimo entre cada doação e o número máximo de coletas por ano são os mesmos estabelecidos para a doação de sangue total.

O doador deverá ter uma contagem de plaquetas superior a 150.000/ μ l, uma dosagem de hemoglobina superior a 13g/dl e um peso superior a 60 kg.

O volume total dos componentes coletados deve ser inferior a 9 ml/kg de peso do doador.

H.4.3.3 - Duas unidades de concentrados de hemácias, cada uma com, no mínimo, 45g de hemoglobina.

Para que este tipo de coleta seja feito, o doador deve pesar, no mínimo, 60 kg, e ter uma dosagem de hemoglobina superior a 13g/dl.

O intervalo mínimo entre cada doação é de 4 meses para os homens e de 6 meses para as mulheres, não sendo permitidas mais do que duas doações anuais para as mulheres e 3 doações anuais para os homens.

O volume total a ser coletado deve ser inferior a 9 ml/kg de peso do doador.

H.4.4 - Cuidados com o doador

Vale o estabelecido em H.2.4.

H.5 - Registros

Deve ser conservado um registro de cada procedimento de aférese, no qual devem constar as seguintes informações:

- Identidade do doador;
- Anticoagulante empregado;
- Duração da coleta;
- Volume coletado;
- Drogas administradas;
- Reações adversas ocorridas e o tratamento aplicado.

H.6 - Exames Laboratoriais

Os exames de laboratório no doador por aférese devem ser idênticos àqueles realizados no doador de sangue total. Os exames de triagem laboratorial para doenças transmissíveis pelo sangue devem ser realizados, obrigatoriamente, em amostra colhida no mesmo dia do procedimento, nos casos de coleta dupla de hemácias. Para os demais procedimentos de aférese os exames devem ser realizados em amostra colhida no mesmo dia do procedimento ou, no máximo, 24 horas antes.

H.7 - Aférese terapêutica

H.7.1 - Seleção de pacientes

A aférese terapêutica só deve ser efetuada mediante solicitação escrita do médico do paciente, e com a concordância do hemoterapeuta.

O médico hemoterapeuta responsável pelo procedimento deve determinar o volume de sangue a ser processado, a frequência do procedimento e a necessidade de cuidados especiais.

Deve existir um protocolo escrito, descrevendo a metodologia empregada nos procedimentos de aférese terapêutica.

H.7.2 - Registros

Devem ser mantidos registros que incluam as seguintes informações:

identificação do paciente, diagnóstico, tipo de procedimento terapêutico, método empregado, volume sanguíneo extra-corpóreo, qualidade e quantidade do componente removido, qualidade e quantidade dos líquidos utilizados, qualquer reação adversa ocorrida e medicação administrada.

H.7.3 - Cuidados com os pacientes

Aplicam-se os cuidados de emergência estabelecidos em H.2.4, que podem ser acrescidos de outros, em função do quadro clínico de cada paciente.

I - TRANSFUSÃO SANGÜÍNEA

I.1 - Requisições de Sangue e Hemocomponentes para Transfusão

I.1.1 - As solicitações para transfusão de sangue ou componentes devem ser feitas em formulários específicos que contenham informações suficientes para uma correta identificação do receptor.

Do formulário devem constar, pelo menos, os seguintes dados:

nome e sobrenome do paciente, sexo, idade, peso, número do prontuário ou registro do paciente, número do leito (no caso de paciente internado), diagnóstico, antecedentes transfusionais, hemocomponente solicitado, (com o respectivo volume ou quantidade), tipo da transfusão, resultados laboratoriais que justifiquem a indicação do hemocomponente, a data, a assinatura e o número do CRM do médico solicitante.

Uma requisição incompleta, inadequada ou ilegível não deve ser aceita pelo serviço de hemoterapia.

I.1.2 - Quanto ao tipo, a transfusão pode ser classificada em:

- a) "Programada", para determinado dia e hora;
- b) "Não urgente", a se realizar dentro das 24 horas;
- c) "Urgente", a realizar dentro das 3 horas; ou
- d) "De extrema urgência", quando o retardo na administração da transfusão pode acarretar risco para a vida do paciente.

I.1.2.1 As transfusões devem ser realizadas, preferencialmente, no período diurno.

I.1.3 - Transfusão de extrema urgência

A liberação de sangue total ou concentrado de hemácias sem provas de compatibilidade pode ser feita, desde que obedecidas as seguintes condições:

- a) O quadro clínico do paciente justifique a extrema urgência, isto é, quando o retardo no início da transfusão possa levar o paciente ao óbito.
- b) Existência de procedimento escrito no serviço, estipulando o modo como esta liberação será realizada.
- c) Termo de responsabilidade assinado pelo médico responsável pelo paciente no qual afirme expressamente concordar com o procedimento.
- d) As provas pré-transfusionais devem ser realizadas até o final, mesmo que a transfusão já tenha sido completada.

I.1.3.1 - O médico solicitante deve ser informado dos riscos e será responsável pelas conseqüências do ato transfusional, se a emergência houver sido criada por seu esquecimento ou omissão.

I.1.3.1.1 - Se não houver amostra do paciente no serviço, esta deve ser colhida assim que possível. Nos casos de transfusão em caráter de extrema urgência, em que não há tempo para tipificar o sangue do receptor, é recomendável o uso de sangue O negativo. Não havendo este

tipo de sangue em estoque no serviço, poderá ser usado sangue O positivo, sobretudo em pacientes do sexo masculino ou em pacientes de qualquer sexo com mais de 45 anos de idade. A opção pelo tipo sanguíneo a ser transfundido nas situações de extrema urgência deve fazer parte de protocolo específico mencionado no item I.1.3 b, que cada serviço deve manter.

I.1.3.2 - O envio da bolsa não implica na interrupção das provas pré-transfusionais, que devem continuar a ser feitas normalmente.

Em caso de anormalidade nestas provas, o médico-assistente deve ser imediatamente notificado, e a decisão sobre a suspensão ou continuação da transfusão deve ser tomada em conjunto por este e por médico do serviço de hemoterapia.

I.2 - Requisições de Sangue e Hemocomponentes para Estoque em Outros Serviços de Hemoterapia

A liberação de uma unidade de sangue ou componente hemoterápico para estoque em outro serviço de hemoterapia só deve ser feita:

I.2.1 - Para serviços que tenham contrato, convênio ou termo de compromisso com o serviço distribuidor, definindo as responsabilidades entre as partes, para o fornecimento de unidades de sangue ou componentes hemoterápicos.

I.2.2 - Mediante solicitação por escrito do médico do serviço de hemoterapia ao qual se destina, com aposição de sua assinatura, nome legível e CRM local;

I.2.3 - Após verificar as condições de segurança necessárias para o correto acondicionamento e transporte do(s) produto(s);

I.2.4 - Respeitados os demais critérios para a liberação de sangue e componentes citados nestas Normas;

I.2.5 - O serviço de hemoterapia que receber uma unidade de sangue ou componente de outro serviço deve registrar o seu recebimento, obedecendo aos mesmos critérios estabelecidos para a sua liberação;

I.3 - Amostras de sangue para Provas Pré-Transfusionais

I.3.1 - Todos os tubos devem ser rotulados no momento da coleta com o nome completo do receptor, seu número de identificação e data da coleta.

A identificação da amostra pode, também, ser feita por códigos de barras.

Tubos que não estejam corretamente identificados não devem ser aceitos pelo serviço de hemoterapia.

I.3.2 - Deve existir um mecanismo que permita a identificação da pessoa que realizou a coleta de sangue.

I.3.3 - Antes que uma amostra de sangue seja utilizada para realizar tipificações ou provas pré-transfusionais, deve ser confirmado se os dados contidos na solicitação transfusional estão de acordo com os dados que constam do(s) tubo(s) da(s) amostra(s).

Em casos de dúvidas ou discrepâncias, deve ser obtida uma nova amostra.

I.3.4 - As amostras usadas para as provas pré-transfusionais devem ser coletadas para este fim específico.

I.4 - Provas Pré-Transfusionais I.4.1 - A compatibilidade transfusional deve incluir:

a) Retipificação ABO e Rh da bolsa de sangue.

b) Determinação do grupo ABO, do fator Rh(D) e a pesquisa de anticorpos irregulares no sangue do receptor.

c) Realização de uma prova de compatibilidade entre as hemácias do doador e o soro do receptor (prova de compatibilidade maior), nos casos especificados no item I.4.1.5.

I.4.1.1 - Repetição de exames no sangue do doador

O serviço de hemoterapia deve retipificar, usando uma amostra obtida de um segmento do tubo-coletor da bolsa, o grupo ABO em todos os componentes eritrocitários a serem cruzados. A retipificação do Fator Rh só precisa ser feita em bolsas rotuladas como "Rh negativo".

Não é necessário repetir a prova para pesquisa de D fraco.

I.4.1.2 - Exames no sangue do receptor

Nas amostras de sangue do receptor de sangue total ou de hemácias, deve ser realizada a

determinação do grupo ABO e do fator Rh(D) e a pesquisa de anticorpos irregulares.

Se o paciente foi transfundido com sangue ou componentes que contenham hemácias (sangue total, concentrados de hemácias, concentrados de plaquetas, concentrados de granulócitos), nos 3 meses que antecedem a transfusão, ou caso o receptor seja uma mulher que tenha estado grávida nos 3 meses que antecedem a transfusão ou, ainda, se não se dispõe de informações acerca destes antecedentes, as amostras para as provas de seleção pré-transfusional devem ser obtidas dentro das 72 horas que antecedem o ato transfusional.

I.4.1.3 - Determinações do grupo ABO e do fator Rh(D)

Devem ser realizadas como se especifica em E 1.1 e E1. 2, respectivamente. Para evitar a tipificação incorreta de um receptor Rh negativo, decorrente da presença eventual de auto-anticorpos ou proteínas séricas anormais, deve ser empregado um controle apropriado para o reativo anti-Rh (D) em uso. Este controle deve ser do mesmo fabricante e marca do soro Anti-D (Anti-RhO) em uso.

I.4.1.4 - Detecção de anticorpos irregulares

Os métodos usados para detectar anticorpos irregulares no soro ou plasma devem ser capazes de detectar anticorpos clinicamente significativos e devem incluir incubação a 37 °C e o uso do soro antihumano.

Para evitar resultados falsos negativos nas provas antiglobulínicas deve ser utilizado um sistema de controle mediante o uso de glóbulos vermelhos sensibilizados com IgG. Podem ser utilizados métodos alternativos para validar as reações negativas, desde que exista documentação apropriada.

I.4.1.5 - Prova de compatibilidade

Exceto para as solicitações de "extrema urgência", antes da administração de sangue total ou de glóbulos vermelhos deve ser realizada uma prova cruzada maior, utilizando-se para isto hemácias obtidas do tubo coletor da bolsa a ser transfundida e o soro do receptor. Algumas técnicas, nas quais o plasma é utilizado para a realização da prova cruzada, podem ser empregadas, desde que devidamente validadas.

Se a detecção de anticorpos irregulares for negativa e não existirem antecedentes da presença de tais anticorpos, só é necessária a realização da fase salina da prova cruzada, para evidenciar eventual incompatibilidade ABO.

I.4.1.6 - Quando os resultados das provas pré-transfusionais demonstrarem que não há sangue compatível para o receptor, o serviço de hemoterapia deve comunicar este fato ao médico solicitante e, em conjunto com este, realizar uma avaliação clínica do paciente.

Caso seja feita a opção de se transfundir sangue incompatível, esta decisão deve ser justificada por escrito, em termo que deve ser assinado pelo hemoterapeuta, pelo médico-assistente do paciente e, quando possível, pelo próprio paciente ou por seu responsável legal.

I.5 - Transfusão maciça

Se um paciente tiver recebido uma quantidade de sangue aproximadamente igual à sua volemia nas últimas 24 horas, as provas pré-transfusionais podem ser abreviadas, de acordo com as normas e protocolos do serviço. Os serviços de hemoterapia devem ter protocolos escritos que definam a sua conduta nas transfusões maciças.

I.6 - Ficha transfusional

O serviço de hemoterapia deve abrir uma ficha (escrita ou informatizada) para cada receptor de transfusão, a qual deve conter todas as informações relativas aos exames pré-transfusionais, antecedentes de reações adversas à transfusão, data das transfusões e relação dos hemocomponentes transfundidos, com os respectivos tipos e identificação.

Esta ficha deve ser consultada antes de cada nova transfusão e ser atualizada a cada novo episódio transfusional ou a cada novo exame imunohematológico realizado.

I.7 - Seleção de sangue e componentes para transfusão

I.7.1 - O sangue total e os concentrados de hemácias devem ser ABO compatíveis.

Os receptores Rh(D) positivo podem receber sangue total ou hemácias Rh(D) positivo ou Rh(D) negativo.

Os receptores Rh(D) negativo devem receber sangue total ou hemácias Rh(D) negativo, exceto em circunstâncias justificadas e desde que não apresentem sensibilização prévia.

I.7.2. - Quando um receptor apresentar anticorpos irregulares clinicamente significativos nas provas referidas em I.4.1.4, ou tiver antecedentes de presença de tais anticorpos, o sangue total ou as hemácias a serem transfundidas devem ser compatíveis e carecer dos antígenos correspondentes.

I.7.3 - As transfusões do plasma devem ser ABO compatíveis com as hemácias do receptor.

I.7.4 - As transfusões de crioprecipitado não necessitam de provas de compatibilidade e, em crianças, devem ser isogrupo ou ABO compatíveis.

I.7.5 - Em recém-nascidos, o plasma contido nos concentrados plaquetários deve ser ABO compatível com as hemácias do receptor.

I.7.6 - As hemácias presentes nos concentrados de granulócitos devem ser ABO compatíveis com o plasma do receptor.

I.7.7 - Para as transfusões de concentrados de granulócitos colhidos em doadores estimulados pelo G-CSF, deve ser feita uma prova cruzada maior com o soro do receptor e as hemácias do doador antes de se iniciar a administração do G-SCF ao doador. Caso a prova cruzada resulte incompatível, a doação não deve ser efetuada.

I.7.8 - O médico do serviço de hemoterapia pode suspender uma transfusão, quando considerá-la desnecessária. Estes casos devem ser discutidos no Comitê Transfusional da instituição.

I.8 - Aspectos particulares da transfusão em pacientes com até 4 meses de vida

I.8.1 - Na amostra pré-transfusional inicial, deve ser determinado o grupo ABO, porém a tipificação reversa não deve ser feita.

O fator Rh(D) deve ser determinado como se especificou em E.1.2

I.8.2 - Se as hemácias selecionadas para transfusão não são do grupo O, deve ser investigada, no soro ou plasma do neonato, a presença de anti-A ou anti-B, com métodos que incluam uma fase antiglobulínica. Este teste não precisa ser realizado se houver disponibilidade de uma amostra do sangue da mãe para tipificação ABO e Rh, e se o grupo ABO da mãe for o mesmo do recém-nascido.

I.8.3 - Se não houver anti-A ou anti-B detectável não é necessário efetuar subseqüentes provas de compatibilidade durante o resto do período neonatal. Vale, então, o estabelecido em I.4.1.5.

I.8.4 - Se ocorrer detecção da presença de anti-A ou anti-B, devem ser transfundidos glóbulos vermelhos do grupo O até que o anticorpo deixe de ser demonstrável no soro do neonato. Estas unidades não necessitam ser compatibilizadas. Vale o estabelecido em I.4.1.5.

I.8.5 - Se um neonato do grupo A, B ou AB recebeu componentes sanguíneos contendo anti-A e ou anti-B, e as hemácias selecionadas para transfusão não são do grupo O, deve ser investigado no soro ou plasma do neonato, a presença de anti-A e ou anti B segundo o estabelecido em I.8.2.

I.8.6 - Na amostra pré-transfusional inicial, deve ser realizada a pesquisa de anticorpos irregulares, como se especifica em I.4.1.4.

Para tal fim, deve ser empregado soro do neonato ou da mãe.

I.8.7 - Se a pesquisa de anticorpos irregulares for negativa, não será necessário compatibilizar as hemácias para a primeira transfusão nem para as transfusões subseqüentes dentro do período neonatal, desde que as hemácias sejam do grupo "O".

I.8.8 - Se a pesquisa de anticorpos irregulares demonstrar a presença de anticorpos clinicamente significativos, a transfusão deve ser feita com unidades que não contenham os antígenos correspondentes.

Estas unidades devem ser compatibilizadas com soro do neonato ou com soro da sua mãe.

I.8.9 - Os neonatos não deverão ser transfundidos com sangue total, plasma ou outros componentes sanguíneos que contenham anticorpos irregulares clinicamente significativos.

I.8.10 - A transfusão de componentes celulares em recém-nascidos com menos de 1.200 g de peso deve ser feita com produtos leucorreduzidos ou não reagentes para CMV.

I.8.11 - Exsangüineotransfusão

I.8.11.1 - Seleção do hemocomponente

Em recém-nascidos deve ser utilizado sangue total, colhido a menos de 5 dias. Caso não haja disponibilidade de sangue recente, pode ser utilizado sangue colhido a mais de 5 dias; para isto é necessária uma autorização escrita do médico-assistente e do médico do Serviço de Hemoterapia. É obrigatório o uso de plasma compatível com as hemácias do paciente.

Nos casos de incompatibilidade pelo sistema Rh ou por outros sistemas, as hemácias devem ser compatíveis com o soro da mãe e serem desprovidas do(s) antígeno(s) contra o(s) qual (is) a mãe está imunizada.

I.8.11.2 - Exames imunohematológicos em recém-nascidos

I.8.11.2.1 Em todo recém-nascido filho de mãe Rh negativo, deve ser realizada, rotineiramente, a tipificação ABO e Rh, a pesquisa de D fraco Rh(D) e a prova da antiglobulina direta.

I.8.11.2.2 A tipificação ABO e Rh em sangue de cordão umbilical deve ser feita com hemácias lavadas por 6 vezes, a menos que se utilize uma técnica que dispense este procedimento, como as técnicas em gel.

I.9 - Transfusão intra-uterina

Devem ser usados concentrados de hemácias do grupo O, e que sejam compatíveis com os anticorpos maternos.

Devem ser utilizados componentes desleucocitados (ou anti-CMV não reagente) e irradiados.

J - LIBERAÇÃO DE SANGUE PARA TRANSFUSÃO

J.1 - Identificação

Deve estar afixado, a toda unidade a ser transfundida, um rótulo ou etiqueta que indique o nome, o sobrenome, o leito e a identificação do local do receptor, a identificação numérica ou alfanumérica e o grupo ABO e fator Rh(D) do receptor, o número de identificação da unidade, seu grupo ABO e fator Rh(D), a conclusão da prova cruzada maior e a data do envio do hemocomponente para a transfusão.

J.2 - Retenção de amostras de sangue

Devem ser conservadas a 4 ± 2 °C durante pelo menos 3 dias após a transfusão, uma amostra de sangue da bolsa (segmento do tubo coletor) e uma amostra de soro ou plasma do receptor.

J.3 - Inspeção do sangue a transfundir

O aspecto do hemocomponente, bem como o seu rótulo, devem ser avaliados antes da liberação para a transfusão. Nesta inspeção devem ser avaliadas a cor do sangue, a integridade do sistema, a presença de hemólise ou de coágulos e data de validade.

Se houver anormalidades à inspeção, ou se o rótulo não contiver as informações necessárias, o hemocomponente não deve ser liberado.

J.4 - Reintegração ao estoque de componentes eritrocitários devolvidos

Os componentes eritrocitários liberados para transfusão, mas não utilizados, podem ser reintegrados ao estoque se as condições de transporte e estocagem forem conhecidas e adequadas, devendo os mesmos ser submetidos à inspeção visual antes da reintegração.

No caso de devolução de uma unidade expedida, que eventualmente tiver sido violada, esta não poderá ser reintegrada ao estoque;

A pessoa que receber a devolução de uma unidade não utilizada deve inspeciona-la, retirar a identificação do receptor e registrar a devolução;

São condições indispensáveis para que o hemocomponente possa ser reintegrado ao estoque:

- a) O sistema não estar aberto;
- b) O sangue não ter alcançado temperaturas acima de 10°C (durante mais de 30 minutos), ou abaixo de 1 °C, durante o armazenamento ou transporte;
- c) A trajetória da bolsa estar devidamente documentada;
- d) Os requisitos que regem a liberação de toda unidade de sangue devem ser novamente cumpridos.

K - ATO TRANSFUSIONAL

K.1 - Indicação

Toda transfusão de sangue ou componentes sanguíneos deve ser prescrita por um médico,

conforme estabelecido em I.1. Esta prescrição deve ser registrada no prontuário médico do paciente na instituição.

É obrigatório que fique registrado no prontuário os números e a origem dos hemocomponentes transfundidos, bem como a data em que a transfusão foi realizada.

K.2. - Supervisão

As transfusões devem ser realizadas por médico ou profissional de saúde habilitado, qualificado e conhecedor dessas normas, e só podem ser realizadas sob a supervisão médica, isto é, em local em que haja, pelo menos, um médico presente, que possa intervir em casos de reações ou complicações.

O paciente deve ter os seus sinais vitais verificados e registrados antes do início da transfusão. Os primeiros dez minutos de transfusão devem ser acompanhados pelo médico ou profissional de saúde qualificado para tal, que deve permanecer ao lado do paciente durante este intervalo de tempo. Durante o transcurso do ato transfusional o paciente deve ser periodicamente observado para possibilitar a detecção precoce de eventuais reações adversas. Se houver alguma reação adversa o médico deve ser chamado imediatamente.

K.3 - Identificação do receptor

Imediatamente antes da transfusão, deve ser verificada com especial atenção a identidade do receptor, perguntando-lhe (ou a seu acompanhante) o seu nome completo. A identificação do receptor que consta da bolsa deve ser conferida com a identificação do paciente.

Se houver qualquer discrepância, a transfusão deve ser suspensa até que o problema seja esclarecido. Em centros cirúrgicos, berçários e UTI neonatais deve haver pulseiras ou braceletes identificando os pacientes, de modo a minimizar as chances de troca de sangue.

K.4 - Condições gerais da transfusão

K.4.1 - Antes da transfusão, os componentes eritrocitários só podem permanecer à temperatura ambiente por, no máximo, 30 minutos.

Se este tempo for atingido, o componente deve ser recolocado, imediatamente, no refrigerador. Caso isso não seja feito, o componente deve ser descartado.

Os componentes plasmáticos devem ser transfundidos, no máximo, 6 horas após o seu descongelamento se armazenados a 22 ± 2 °C, e 24 horas se a 4 ± 2 °C.

Os componentes plaquetários devem ser transfundidos, no máximo, até 24 horas depois de saírem do agitador contínuo de plaquetas.

K.4.2 - Todas as transfusões de hemocomponentes devem ser administradas através de equipos livres de pirógenos e descartáveis, que incluam um filtro de transfusão capaz de reter coágulos e agregados.

Alternativamente, poder ser utilizado o filtro de leucócitos.

Quando se utilizam filtros para leucorredução à beira do leito, não é necessário o uso de filtros-padrão.

K.4.3 - Duração da transfusão

Os hemocomponentes devem ser infundidos em, no máximo, 4 horas. Quando esse período for ultrapassado, a transfusão deve ser interrompida e as bolsas descartadas.

K.4.4 - Aquecimento

Se houver indicação para aquecimento do sangue antes da transfusão, isto deve ser feito de forma controlada, em aquecedores próprios para este fim. Estes aquecedores devem ser dotados de termômetro visível e alarme sonoro e visual.

Deve haver um protocolo escrito, elaborado pelo serviço de hemoterapia, que defina as indicações e os procedimentos para o aquecimento de sangue.

K.4.5 - Adição de drogas ou soluções

Nenhum medicamento pode ser adicionado à bolsa do hemocomponente, e nem ser infundido em paralelo (na mesma linha venosa), à exceção da solução de cloreto de sódio a 0,9%, em casos excepcionais.

K.4.6 - Considerações Especiais

K.4.6.1 - Plasma fresco congelado

Deve ser descongelado à temperatura de 37 °C em dispositivo devidamente validado. Durante o descongelamento a bolsa deve ser protegida por um invólucro plástico, para evitar contaminação. Uma vez completado o descongelamento, deve ser transfundido em, no máximo, 6 horas após o seu descongelamento, se armazenado a 22 ± 2 °C, e em 24 horas, se armazenado a 4 ± 2 °C.

K.4.6.2 - Crioprecipitado

Deve ser descongelado à temperatura de 37 °C com os mesmos cuidados descritos no item anterior. Uma vez completado o descongelamento, deve ser administrado dentro de, no máximo, 6 horas.

K.4.6.3 - Concentrados de plaquetas

Para receptores Rh negativo, do sexo feminino e com menos de 45 anos de idade, se as plaquetas transfundidas forem Rh positivo, deve ser realizada uma P.A.I. pré-transfusional na receptora. Se esta não possuir anti-D, deve ser recomendada a administração de imunoglobulina anti-D (200 a 300 µg) por via intravenosa ou subcutânea, até 72 horas após a transfusão. Nas transfusões subseqüentes, deve ser repetida a pesquisa de anti-D; se este não for detectado, deve ser repetida a dose de imunoglobulina anti-D.

Os componentes plaquetários, no caso de preparo de "pools" em capela de fluxo laminar tipo II, podem ser utilizados, desde de que mantidos em agitação contínua a temperaturas adequadas até 6 horas após seu preparo;

K.4.6.4 - Concentrado de granulócitos

Os concentrados de granulócitos não devem ser transfundidos sem o uso de filtros. A transfusão de concentrados de granulócitos deve ser objeto de protocolo elaborado pelo serviço de hemoterapia que contemple tanto as unidades como o procedimento de mobilização e coleta.

K.4.6.5 - Mistura de componentes ("pool")

Os crioprecipitados e as plaquetas podem ser misturados em "pool". Quando existirem hemácias grosseiramente visíveis no "pool", qualquer anticorpo anti-eritrocitário presente no plasma do receptor exigirá que as hemácias transfundidas sejam desprovidas do (s) antígeno (s) correspondente(s).

K.4.6.6 - Transfusão em pacientes ambulatoriais

Devem ser realizadas em local apropriado, destinado a tal fim, no âmbito da instituição assistencial. Devem ser cumpridas as mesmas normas que regem as transfusões em pacientes internados.

K.4.6.7 - Transfusões domiciliares

K.4.6.7.1 - Em casos especiais, quando existir uma contra-indicação formal ao traslado do paciente a uma instituição assistencial, a transfusão pode ser realizada em domicílio.

Para isto, é obrigatória a presença de um médico durante todo o transcurso do ato transfusional. Ele é o responsável pela garantia do cumprimento de todas as normas de medicina transfusional e deve dispor de medicamentos, materiais e equipamentos para poder atender eventuais situações de emergência derivadas do ato transfusional sob sua responsabilidade.

L - COMPLICAÇÕES TRANSFUSIONAIS

L.1 - Detecção, notificação e avaliação

Todo serviço de hemoterapia deve ter um sistema para a detecção, notificação e avaliação das complicações transfusionais, que inclua procedimentos operacionais para a detecção, o tratamento e a prevenção das reações transfusionais.

L.2 - Complicações imediatas

L.2.1 - Em caso de reações imediatas do tipo febril ou hemolítica, que são as que ocorrem até 24 horas depois de iniciada a transfusão, as principais medidas a serem tomadas são:

- Exame dos rótulos das bolsas e de todos os registros atinentes, para verificar se houve algum erro na identificação do paciente ou das bolsas transfundidas.

- Coleta de novas amostras de sangue do receptor, com ou sem anticoagulante. Tais amostras, apropriadamente rotuladas, devem ser rapidamente remetidas ao serviço de hemoterapia, junto com a bolsa que estava sendo transfundida, ainda que esta já esteja vazia.

L.2.2 - As provas pré-transfusionais devem ser repetidas com as amostras pré e pós-

transfusionais.

L.2.2.1 - Nas amostras pós-transfusionais do receptor, deve ser praticado, pelo menos, os testes abaixo listados, cujos resultados devem ser confrontados com os obtidos simultaneamente, usando a amostra pré-transfusional do paciente:

- a) Inspeção visual do soro ou plasma para detectar hemólise.
- b) Determinação do grupo ABO e fator Rh(D).
- c) Prova antiglobulínica direta.
- d) Prova cruzada maior com o resíduo da unidade.
- e) Pesquisa de anticorpos irregulares, utilizando técnicas que aumentem a sensibilidade do método.
- f) Cultura para bactérias da bolsa e do paciente.

L.2.3 - Em caso de reação febril - elevação da temperatura corporal acima de 1 °C - a transfusão deverá ser interrompida imediatamente, e o hemocomponente não pode mais ser reinfundido no paciente.

L.2.4 - Todas as informações relativas à reação devem ser registradas no prontuário do paciente.

L.2.5 - Toda unidade envolvida numa reação transfusional deve ser descartada para uso transfusional.

L.3 - Complicações tardias

L.3.1 - Doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue

Todos os casos em que haja suspeita de uma contaminação adquirida por transfusão devem ser adequadamente avaliados.

Recomenda-se um novo estudo dos doadores das unidades de sangue ou componentes suspeitos. Este estudo inclui a convocação e a retestagem de todos os doadores envolvidos. Depois da investigação do caso, os seguintes procedimentos devem ser realizados:

- a) Comunicar ao médico do paciente a eventual soroconversão de um ou mais doadores envolvidos no caso.
- b) Após identificar o doador, encaminhá-lo para tratamento especializado e excluí-lo do arquivo de doadores do serviço.
- c) Registrar nas fichas do receptor e do doador as medidas efetuadas para o diagnóstico, notificação e derivação.
- d) Notificar a ocorrência ao órgão governamental competente.

M - SANGUE AUTÓLOGO

M.1 - Doação Autóloga Pré-Operatória

M.1.1 - O procedimento de doação autóloga pré-operatória requer a aprovação do médico hemoterapeuta e do médico assistente.

M.1.2 - A unidade deve ser rotulada com os dizeres "Doação Autóloga", e ser segregada e utilizada só para transfusão autóloga.

M.1.3 - As doações autólogas devem ser submetidas aos mesmos exames sorológicos realizados nas doações alogênicas.

M.1.4 - Os pacientes que possuam sorologia reagente para qualquer das doenças testadas poderão ser aceitos nos programas de auto-transfusão. Se isto for feito, será necessária a identificação com etiqueta especial, indicando a situação sorológica da bolsa, e deve haver concordância explícita, por escrito, do médico assistente do paciente e do médico do Serviço de Hemoterapia.

M.1.5 - Critérios para doação

Os serviços de hemoterapia devem definir os critérios para aceitação e rejeição de doadores autólogos, sendo contra-indicações absolutas a insuficiência cardíaca descompensada, a angina pectoris instável e a presença de infecção ativa ou tratamento antimicrobiano.

As demais contra-indicações devem ser avaliadas caso a caso, de acordo com o protocolo do serviço.

M.1.5.1 - O volume de sangue a ser coletado deve respeitar o estabelecido em B.5.1.10.

M.1.5.2 - Não há limites de idade para as doações autólogas.

M.1.5.3 - A concentração de hemoglobina ou o hematócrito do doador-paciente não deve ser inferior a 11g/dl e 33%, respectivamente.

M.1.5.4 - A frequência das doações autólogas deve ser determinada pelo médico hemoterapeuta. Não deve ser colhido sangue do doador-paciente dentro das 72 horas anteriores à cirurgia.

M.1.5.5 - O intervalo entre cada doação autóloga não pode ser inferior a 7 dias, a não ser em situações excepcionais, devidamente justificadas por escrito por um médico do serviço de hemoterapia.

M.1.6 - Exames nas unidades coletadas

M.1.6.1 - Devem ser determinados o grupo ABO e o fator Rh(D) como especificado em E.1.1 e E.1.2, respectivamente.

M.1.6.2 - No sangue autólogo, obtido de um doador-paciente, deve ser realizada a detecção de anticorpos irregulares, como especificado em E.1 e as provas para doenças transmissíveis, como especificado em E.2. O doador-paciente e o seu médico devem ser notificados sobre qualquer anormalidade.

M.1.7 - Rótulos das unidades autólogas.

Além do estabelecido em F, o rótulo da unidade autóloga deverá conter, pelo menos, as seguintes informações:

- Nome e sobrenome do doador-paciente.
- Nome do hospital de origem e número de registro do doador no serviço de hemoterapia.
- legenda "Doação Autóloga", conforme mencionado em M.1.2.

M.1.8 - Provas Pré-Transfusionais.

Antes da transfusão, devem ser realizadas as determinações estabelecidas em I.4.1.5.

A realização da prova cruzada maior, segundo se especifica em I.4.1.5, é opcional.

M.2 - Doação autóloga peri-operatória

M.2.1 - O sangue pode ser coletado do paciente imediatamente antes da cirurgia (diluição normovolêmica) ou recuperado do campo cirúrgico ou de um circuito extra-corpóreo (intra-operatório).

M.2.2 Recuperação Intra-Operatória

A recuperação intra-operatória de sangue deve ser feita por meio de máquinas especialmente destinadas a este fim.

Não é permitida a recuperação intra-operatória quando existem riscos de veicular ou disseminar agentes infecciosos e ou células neoplásicas.

M.2.2 - O sangue resgatado intra-operatoriamente não deverá ser transfundido a outros pacientes.

M.2.3 - Hemodiluição normovolêmica

As unidades obtidas no pré-operatório imediato, por hemodiluição normovolêmica, devem permanecer na sala de cirurgia em que o paciente está sendo operado durante todo o transcorrer do ato cirúrgico.

Podem ser utilizadas no paciente-doador até 24 horas depois da coleta, sempre que forem colocadas a 4 ± 2 °C, ou por até 8 horas, se as bolsas forem mantidas à temperatura entre 20 e 24 °C.

A transfusão das bolsas autólogas depois que o pacientedoador deixou a sala de cirurgia só pode ser feita se houver um protocolo escrito, definindo como serão feitos a identificação e o armazenamento destas bolsas.

O procedimento de hemodiluição pré-operatória pode ser realizado mesmo em unidades que não disponham de serviços de hemoterapia.

M.2.4 - Deve ser mantido um protocolo escrito acerca destes procedimentos, incluindo a seleção de anticoagulantes e soluções usadas no processamento, os aspectos ligados à identificação das bolsas e à sua preservação e os aspectos concernentes às reações adversas.

M.2.5 - O sangue recuperado intra-operatoriamente deve ser transfundido em até 4 horas após a coleta.

M.2.6 - Deve haver um médico do serviço de hemoterapia que seja responsável pelo programa de

transfusão autóloga e de recuperação intra-operatória.

N - REGISTROS

N.1 - Os serviços de hemoterapia devem ter um sistema de registro apropriado que permita a rastreabilidade da unidade de sangue ou do hemocomponente, desde a sua obtenção até o seu destino final, incluindo-se os resultados dos exames de laboratório referentes a este produto.

N.2 - Todos os registros referentes à doação e à transfusão devem ser convenientemente armazenados por, pelo menos, 20 anos.

N.3 - Todos os registros referentes à doação e à transfusão devem estar informatizados.

N.4 - Todos os registros do serviço de hemoterapia são absolutamente confidenciais

N.5 - Os serviços de hemoterapia ficam obrigados a informar, quando solicitados, dados de seus registros às Autoridades Sanitárias.

N.6 - Registros Relativos à Doação

Devem ser registrados:

- a) Identificação da doação, numérica ou alfanumérica, que permita a rastreabilidade do doador e da doação;
- b) Dados pessoais (documento de identidade) do doador que permita sua correta identificação.
- c) Reações adversas durante a coleta, se houver ocorrido;
- d) Peso, pulso, pressão arterial, temperatura e valor de hemoglobina ou hematócrito.
- e) Documento assinado, manual ou eletronicamente, pelo doador a cada doação, declarando a veracidade das informações prestadas na triagem clínica e autorizando a utilização do sangue de acordo com o item B.3.
- f) Razões pelas quais a doação foi recusada;
- g) Resultados imunohematológicos e sorológicos;
- h) Preparação de componentes, se foram efetuados.

N.7 - Registros de Entrada e Liberação

São obrigatórios os registros de entrada e de liberação de sangue.

Os registros devem ser feitos em arquivos informatizados com cópias de segurança arquivadas em local distinto com garantia de inviolabilidade.

Os serviços de hemoterapia têm um prazo de 12 meses para se adequarem a essa exigência.

N.7.1. O registro de entrada de sangue deve conter os seguintes dados:

N.7.1.1 Data da coleta;

N.7.1.2 Número ou alfa-número de identificação da unidade coletada;

N.7.1.3 Nome completo do doador;

N.7.1.4 Volume de sangue coletado;

N.7.1.5 Grupo ABO e tipo Rho (D) do doador;

N.7.1.6 Pesquisa de hemoglobina S;

N.7.1.7 Resultado dos exames sorológicos para sífilis, doença de Chagas, hepatite B, hepatite C, HIV, HTLV e outros porventura realizados;

N.7.1.8 Destino do sangue total e de todos os componentes processados.

N.7.2. O registro de liberação de sangue deve conter os seguintes dados:

N.7.2.1 Data;

N.7.2.2 Número de ordem;

N.7.2.3 Nome completo do receptor;

N.7.2.4 Nome do hospital;

N.7.2.5 Número de registro do receptor no hospital;

N.7.2.6 Grupo ABO e tipo Rho (D) do receptor;

N.7.2.7 Produto hemoterápico liberado (especificação, número ou alfanúmero de identificação e volume).

N.8 - Registros Relativos à Transfusão

Devem ser mantidos em arquivo os seguintes registros:

- a) Tipificação ABO e Rh(D);
- b) Dificuldades na tipificação sanguínea;

- c) Presença de anticorpos irregulares de significado clínico;
- d) Resultado das provas de compatibilidade;
- e) Data, tipo, quantidade e identificação (inclusive a origem) das unidades transfundidas, além do nome do receptor;
- f) Complicações das transfusões;
- g) Os números das unidades transfundidas (no prontuário dos pacientes).

O - CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTICAS

Células progenitoras hematopoéticas (CPH) são células primitivas, pluripotentes, com capacidade de auto-renovação e diferenciação, capazes de prover reconstituição hematopoética independente do tecido-fonte.

Uma unidade de células progenitoras hematopoéticas constitui um componente sanguíneo enriquecido de células mononucleares que pode ser obtido da medula óssea (CPHMO), do sangue periférico (CPHSP) ou do sangue de cordão umbilical e placentário.

O.1. Células progenitoras hematopoéticas obtidas do sangue periférico e da medula óssea

O.1.1 Seleção e qualificação do candidato a doação de CPHSP e de CPHMO

O.1.1.1 Para uso alogênico com doador aparentado e nãoaparentado:

O.1.1.1.1 A seleção do doador quanto a histocompatibilidade deve ser realizada de acordo com os critérios definidos na legislação vigente.

O.1.1.1.2 A qualificação do doador deve seguir critérios definidos previamente e documentados.

Estes critérios visam garantir a segurança do doador e do receptor. Devem conter no mínimo história clínica incluindo antecedentes de vacinação, viagem ao exterior e transfusão de sangue, questões relacionadas à identificação de risco aumentado de transmissão, de doenças infecciosas pelo sangue e exame físico.

O.1.1.1.3 Exames para a qualificação do doador:

O.1.1.1.3.1 Testes para detecção de doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue, de acordo com o item E.2, dentro de 10 dias antes da doação de CPH. Os resultados dos testes realizados devem ser documentados e informados ao doador e ao médico do receptor, antes do início do regime de condicionamento do receptor.

O.1.1.1.3.2 Teste para citomegalovírus (IgG)

Um teste para citomegalovírus (IgG) deve ser realizado antes da doação. O resultado positivo não desqualifica o doador, mas deve ser informado ao médico responsável pelo transplante. Não há necessidade de repetição deste exame no prazo de 10 dias antes da doação, caso haja um resultado positivo anterior.

O.1.1.1.3.3 Teste de gravidez, quando se aplica.

O.1.1.1.3.4 Tipagem eritrocitária ABO, direta e reversa, tipagem Rh, pesquisa de anticorpos irregulares e titulação das isohemaglutininas anti-A e anti-B (quando o transplante for ABO-incompatível).

O.1.1.1.3.5 O uso das CPH de um doador para doação alogênica-aparentada ou autóloga, que não preencha integralmente os critérios de qualificação exige uma avaliação e decisão conjunta entre a equipe médica do serviço onde serão feitas a coleta e a infusão, o doador e o receptor ou seus responsáveis legais.

O.1.1.1.4 São critérios de desqualificação do candidato à doação de CPH para uso alogênico não-aparentado

O.1.1.1.4.1 Definitivos:

- a) detecção de infecção confirmada pelos vírus HIV-1, HIV-2 ou HCV.
- b) condição clínica irreversível que coloque em risco a saúde do doador.

O.1.1.1.4.2 Temporários:

- a) gestação em curso.
- b) condição clínica reversível que coloque em risco a saúde do doador.

O.1.1.1.5 O consentimento livre e esclarecido, por escrito, do doador deve:

O.1.1.1.5.1 Ser obtido após a seleção do doador e antes dos testes de qualificação.

O.1.1.1.5.2 Ser explicado em termos que o doador possa compreender e permitir que ele faça

questionamentos até que todas as suas dúvidas sejam esclarecidas.

O.1.1.1.5.3 Incluir informações sobre os riscos e benefícios da doação. Em qualquer momento do processo o doador tem o direito de desistir da doação de CPH, mas deve ser informado de que a desistência da doação, após o condicionamento do receptor, pode implicar em risco de morte do receptor. Entende-se por condicionamento a terapia administrada previamente à infusão de células progenitoras hematopoéticas, com o objetivo de causar mieloablação, erradicação de tumor ou imunossupressão.

O.1.1.1.5.4 Conter explicitamente os testes que serão realizados para a sua qualificação como doador e a garantia de que os resultados lhe serão informados.

O.1.1.1.5.5 Em caso de doador com idade inferior a 18 anos ou mentalmente incapacitado, o consentimento deve ser obtido dos pais ou do responsável legal.

O.1.1.1.5.6 Incluir autorização para liberação de informações sobre a sua saúde para o serviço onde será realizado o transplante.

O.1.1.1.5.7 Se o material coletado for utilizado em projetos de pesquisa, obrigatoriamente apreciados e aprovados pelo Comitê de Ética da Instituição, deve ser obtida uma autorização específica, por escrito, do doador ou do seu responsável legal.

O.1.1.1.5.8 Em caso de doador alogênico não-aparentado, a sua identidade deve ser preservada.

O.1.1.1.5.9 Conter informação sobre a possibilidade de falha na mobilização e coleta de CPH de sangue periférico, sendo então dado o consentimento para a coleta de medula óssea.

O.1.1.2 Para uso autólogo:

O.1.1.2.1 A qualificação do doador/paciente para a infusão autóloga de CPH deve seguir critérios previamente definidos e documentados.

Estes critérios visam garantir a segurança do doador/paciente.

A qualificação do doador/paciente deve levar em consideração o exame físico e a história clínica, incluindo antecedentes de vacinação, viagem ao exterior e questões relacionadas à identificação de outros fatores de risco aumentado para a transmissão sanguínea de doenças infecciosas.

O.1.1.2.2 Exames no doador/paciente:

O.1.1.2.2.1 Antes da doação de CPH, o doador/paciente deve ser submetido a testes para detecção de doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue, de acordo com o item E.2 . Os resultados dos testes realizados devem ser documentados e informados ao doador/paciente e ao seu médico, antes do início do regime de condicionamento.

Resultados positivos não desqualificam o doador/paciente para a infusão autóloga de CPH.

O.1.1.2.2.2 Teste de gravidez, quando se aplica.

O.1.1.2.3 Gestação em curso desqualifica temporariamente o doador/paciente a ser submetido à infusão autóloga de CPH.

O.1.1.2.4 O consentimento livre e esclarecido, por escrito, do doador/paciente deve:

O.1.1.2.4.1 Ser obtido após os testes de qualificação.

O.1.1.2.4.2 Ser explicado em termos que o doador/paciente possa compreender e permitir que o doador/paciente faça questionamentos até que todas as suas dúvidas sejam esclarecidas.

O.1.1.2.4.3 Incluir informações sobre os riscos e benefícios da coleta.

O.1.1.2.4.4 Conter explicitamente os testes que serão realizados e a garantia de que os resultados lhe serão informados.

O.1.1.2.4.5 Conter informação sobre a possibilidade de falha na mobilização e coleta de CPH de sangue periférico, sendo então dado o consentimento para a coleta de medula óssea.

O.1.1.2.4.6 Em caso de doador/paciente com menos de 18 anos, ou mentalmente incapacitado, o consentimento deve ser obtido dos pais ou do responsável legal.

O.1.1.2.4.7 Em caso de utilização, do material coletado, em projetos de pesquisa, apreciados e aprovados pelo Comitê de Ética da Instituição, deve ser obtida uma autorização específica, por escrito, do doador/paciente ou dos seus representantes legais.

O.1.2 Coleta das CPHSP e CPHMO

Deve seguir um Manual de Normas Técnicas que detalhe todos os procedimentos, a data da sua última revisão e a assinatura do seu responsável.

O.1.2.1 Registros: Previamente à coleta, deve ser registrado, em sistema informatizado, pelo menos os seguintes dados:

O.1.2.1.1 CPH para uso alogênico (não aparentado ou aparentado):

Nome, registro, peso, resultado das provas pré-transfusionais de acordo com o item I.4.1, data da realização dos testes para doenças transmissíveis, teste de gravidez no doador e esquema de mobilização das CPH, quando aplicável.

As provas de compatibilidade pré-transfusionais devem ser repetidas até 48h antes, se o receptor recebeu transfusão sangüínea desde a última prova de compatibilidade pré-transfusional realizada.

O.1.2.1.2 CPH para uso autólogo: Nome, registro, diagnóstico, peso, tipagem ABO/Rh do doador/paciente, resultado e data da realização dos testes de doenças transmissíveis, teste de gravidez no doador/paciente e esquema de mobilização das CPH.

Entende-se por mobilização a técnica de recrutamento das CPH da medula óssea para o sangue periférico por meio da administração de quimioterápico, fatores de crescimento ou ambos.

O.1.2.2 A coleta de CPHSP deve ser realizada:

O.1.2.2.1 Pós-mobilização.

O.1.2.2.2 Por aférese.

O.1.2.2.3 No máximo 01 (hum) procedimento de aférese por doador, por dia, até que as metas de coleta, descritas no Manual de Normas Técnicas, tenham sido atingidas.

O.1.2.2. 4. Utilizando material estéril, apirogênico e descartável.

O.1.2.2. 5. O material descartável deve ter a sua origem, a validade e o número de lote rastreáveis.

O.1.2.3 A coleta de CPHMO deve ser realizada:

O.1.2.3.1 Em centro cirúrgico.

O.1.2.3.2 Em condições assépticas, por meio de múltiplas punções do espaço medular, até que as metas de coleta, descritas no Manual de Normas Técnicas, tenham sido atingidas.

O.1.2.3.3 Utilizando material estéril e apirogênico. Material não descartável pode ser utilizado desde que a esterilização seja feita de acordo com a legislação vigente.

O.1.2.3.4 O material descartável deve ter a sua origem, validade e número de lote rastreáveis.

O.1.2.3.5 O componente de CPHMO deve ser:

O.1.2.3.5.1 Submetido à filtração para remoção de macro-partículas e, posteriormente, à filtração para a remoção de micro-agregados, usando filtros de 170 a 200 micra. Os filtros devem ser estéreis, podendo ser descartáveis ou permanentes e re-esterilizáveis.

O.1.2.3.5.2 Acondicionado em bolsa plástica própria para hemocomponentes.

O.1.2.3.5.3 Identificado com rótulo adesivo, resistente a resfriamento, com pelo menos as seguintes informações:

O.1.2.3.5.3.1 Para uso alogênico: Natureza do componente (CPH DE MEDULA ÓSSEA), registro do doador, nome e registro do receptor, data e hora do término da coleta, tipagem ABO/Rh do componente, resultados dos testes para doenças transmissíveis e volume do componente.

O.1.2.3.5.3.2 Para uso autólogo: Natureza do componente (CPH DE MEDULA ÓSSEA), nome e registro do doador/paciente, data e hora do término da coleta, volume total do componente.

O.1.1.3.6 O componente de CPHSP deve ser:

O.1.1.3.6.1 Acondicionado em bolsa plástica própria para hemocomponentes.

O.1.1.3.6.2 Identificado com código de barra, com rótulo adesivo, resistente a resfriamento, com pelo menos as seguintes informações:

O.1.1.3.6.2.1 Para uso alogênico: Natureza do componente (CPH DE SANGUE PERIFÉRICO), registro do doador, nome e registro do receptor, data e hora do término da coleta, tipagem ABO/Rh do componente, resultados dos testes para doenças transmissíveis e volume total do componente.

O.1.1.3.6.2.2 Para uso autólogo: Natureza do componente (CPH DE SANGUE PERIFÉRICO), nome e registro do doador/receptor, data e hora do término da coleta, volume total do componente.

O.1.3 Transporte e acondicionamento da CPH até a sua infusão ou processamento

O.1.3.1 Transporte de CPHSP ou CPHMO não-criopreservadas:

O.1.3.1.1 Intra-hospitalar - os componentes devem ser acondicionados e transportados no interior de uma embalagem resistente e com tampa.

O.1.3.1.2 Inter-hospitalares - os componentes devem ser acondicionados em uma caixa térmica que mantenha a temperatura interior entre 4 e 24 °C. A caixa térmica deve dispor de um sistema de monitoramento e registro da temperatura interna que acuse valores fora destes limites. Esse sistema deve ser validado pelo serviço.

O.1.3.1.3 Os períodos entre o término da coleta e o início da infusão (para componentes não-criopreservados) e entre o término da coleta e o início da criopreservação, não devem exceder 48 horas. Os componentes devem permanecer a temperatura de 4 °C (mais ou menos 2 °C), em repouso, até o seu processamento ou sua infusão.

O.1.3.2 Transporte de CPHSP ou CPHMO criopreservadas

O.1.3.2.1 O transporte de CPHSP ou CPHMO criopreservadas deve obedecer o item S desta Resolução e deve ser realizado da forma mais rápida e eficiente possível.

O.1.3.2.2 O material que estava criopreservado em temperatura igual ou inferior a 135 °C negativos deve ser acondicionado em contêiner, preferencialmente para transporte a seco (dry-shipper), que possibilite a manutenção de temperatura igual ou inferior a 135 °C negativos durante todo o transporte. O volume de nitrogênio líquido deve ser suficiente para manter a temperatura por um período mínimo de 48 horas além do horário esperado para a chegada do material ao serviço que realizará a infusão. O contêiner deve ainda ser colocado no interior de uma embalagem protetora específica.

O.1.3.2.3 O material que estava criopreservado a 80 °C negativos, pode ser transportado com sistema validado para a manutenção de temperatura igual ou inferior a 65 °C negativos por 24 horas.

O.1.3.2.4 A temperatura do contêiner, quer seja para transporte a 135 °C negativos ou a temperatura igual ou inferior a 65 °C negativos, deve ser monitorada durante o transporte. O monitoramento pode ser feito por meio de registro contínuo da temperatura ou por um sistema que indique que esta não excedeu o limite aceitável para o transporte.

O.1.3.2.5 A embalagem deve ser etiquetada para identificação.

Esta etiqueta deve conter no mínimo as seguintes informações:

O.1.3.2.5.1 Identificação (nome, endereço e telefone) tanto dos responsáveis pelo encaminhamento como pela recepção do material.

O contêiner deve conter no lado externo o seguinte aviso:

MATERIAL BIOLÓGICO (CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTIAS) PARA TRANSPLANTE. NÃO SUBMETER À IRRADIAÇÃO (RAIO X).

O.1.3.2.5.2 A irradiação do material é expressamente proibida durante o seu transporte, inclusive em aeroportos. Nos casos de transporte internacional deve conter os mesmos avisos em inglês.

O.1.3.2.6 Ao receber o contêiner, o serviço de destino deve verificar:

a) Se a temperatura permaneceu dentro dos limites especificados, durante o transporte.

b) Caso o contêiner seja para nitrogênio líquido, verificar e registrar o peso do contêiner.

Estas informações devem ser enviadas ao serviço que remeteu o material (CPHSP ou CPHMO).

O.1.3.2.7 Além do estabelecido no item S.2, as seguintes informações também devem acompanhar o contêiner durante o seu transporte:

a) Data e hora da embalagem.

b) Identificação da empresa transportadora.

c) Identificação do paciente receptor.

O.1.4 Processamento

O processamento das CPH deve seguir um Manual de Normas Técnicas detalhando todos os procedimentos realizados, a data da última revisão e a assinatura do seu responsável. O manual técnico deve ser validado pela gestão da qualidade da instituição.

O.1.4.1 Equipamentos

O laboratório de processamento deve dispor, no mínimo, de:

- a) Balança eletrônica.
- b) Contador de células.
- c) Câmara de segurança biológica Classe II tipo A.
- d) Seladora manual ou automática da extensão plástica da bolsa.
- e) Microscópio óptico comum.
- f) Geladeira em conformidade com os itens G.1.1 e G.1.2.
- g) Extrator de plasma.
- h) Centrifuga refrigerada.

Os equipamentos especificados nos itens c, d e f acima devem ser de uso exclusivo do laboratório de processamento de células progenitoras.

O.1.4.2 Procedimento

O.1.4.2.1 As unidades de CPHSP e CPHMO, para uso autólogo e alogênico, devem ser encaminhadas para o laboratório de processamento antes da infusão, para registro, controles e processamento, quando aplicável.

O.1.4.2.2 A unidade de CPHSP ou CPHMO coletada poderá ser submetida à criopreservação em até 48 horas após a coleta. No caso de ser infundida sem ser submetida à criopreservação, a infusão deve ocorrer em até 48 horas após a coleta. Em ambos os casos a unidade deve ser mantida em repouso, à temperatura de 4 °C (mais ou menos 2 °C).

O.1.4.2.3 As unidades de CPHSP e CPHMO, para uso alogênico ou autólogo, devem obrigatoriamente, ser submetidas aos seguintes exames para controle de qualidade:

CPHSP	CPHMO
Contagem total de células nucleadas.	Contagem total de células nucleadas.
Contagem de células CD34 positivas.	
	Análise microbiológica para fungos e bactérias aeróbias e anaeróbias.
Análise microbiológica para fungos e bactérias aeróbias e anaeróbias	

Em casos de infusão imediata, sem necessidade de ser submetida à criopreservação, as bolsas podem ser liberadas para infusão antes do resultado da análise microbiológica. Logo que disponível, o resultado deve ser registrado e comunicado ao médico responsável pela infusão.

O.1.4.2.4 A bolsa de CPHSP ou CPHMO que for submetida à criopreservação deve ter uma alíquota de células mononucleares criopreservada e armazenada nas mesmas condições que a bolsa.

O.1.4.2.5 A remoção de eritrócitos e de plasma das bolsas de CPHSP e CPHMO, quando indicados, deve ser realizada em câmara de segurança biológica Tipo II Classe A.

O.1.4.2.6 A bolsa plástica deve ser específica para criopreservação e, no armazenamento, deve ser protegida por um estojo adequado;

O.1.4.2.7 As bolsas de CPHSP e CPHMO processadas devem ser identificadas com etiqueta que contenha, no mínimo, natureza do componente, nome e registro do receptor e data da criopreservação.

No caso de uso alogênico, também deve conter a tipagem ABO e Rh e o resultado da prova de compatibilidade (prova cruzada) realizada antes da coleta.

O.1.4.2.8 As bolsas de CPHSP ou CPHMO que, após o descongelamento, forem submetidas à lavagem para remoção do DMSO, devem ser infundidas imediatamente após o término da lavagem.

O.1.5 Reagentes

O.1.5.1 Todos os reagentes utilizados na coleta e processamento das bolsas de CPHSP e CPHMO devem ser estéreis e apirogênicos.

O.1.5.2 O laboratório de processamento deve manter registros da origem, validade e número do lote de todos os reagentes utilizados.

O.1.5.3. Os materiais utilizados no processamento de células progenitoras hematopoéticas devem

ser estéreis, apirogênicos e descartáveis e devem ter a sua origem, a sua validade e o número do lote rastreáveis.

O.1.6 Armazenamento

O armazenamento das CPH deve estar descrito no Manual de Normas Técnicas.

O.1.6.1 Procedimento

O.1.6.1.1 A bolsa de CPH deve ser armazenada a temperatura igual ou inferior a 80 °C negativos, sendo aceitável uma variação de até 4 °C acima dessa temperatura.

O.1.6.1.2 Bolsas de CPH com exames microbiológicos positivos ou com resultado positivo em pelo menos um dos marcadores para doenças infecciosas transmissíveis devem ter essas informações no rótulo da bolsa.

O.1.6.1.3 Estas bolsas devem ser armazenadas, preferencialmente, em congelador ou tanque específico, separado das demais unidades com testes negativos.

O.1.6.1.4 Se acondicionadas no mesmo congelador ou tanque das amostras negativas, deve ser usado um sistema de embalagem externa que garanta a proteção das demais bolsas criopreservadas.

O.1.6.2 Equipamento

O.1.6.2.1 A área de armazenamento deve conter no mínimo um congelador com temperatura igual ou inferior a 80 °C negativos.

O congelador deve ter um sistema que garanta a segurança das bolsas criopreservadas em caso de falha do equipamento ou do fornecimento de energia elétrica.

O.1.6.2.2 O armazenamento da CPHSP e CPHMO deve ser feito em temperatura igual ou inferior a 80 °C negativos. Se as células forem armazenadas em tanques de nitrogênio, ou se houver um sistema de segurança de nitrogênio para congelador mecânico com temperatura igual ou inferior a 135 °C negativos, a área de armazenamento deve contar também com:

- a) Visualização externa do seu interior.
- b) Sistema exclusivo de exaustão externa, ou janela, que permita o intercâmbio de ar entre a área de armazenamento e o ambiente externo do prédio.
- c) Sensor do nível de oxigênio ambiental com alarmes interno e externo.
- d) Alarmes interno e externo que alertem para possíveis falhas no suprimento de nitrogênio líquido e ou do equipamento de armazenamento.

O.1.7 Controle de qualidade

A coleta, processamento, criopreservação, armazenamento e transporte das CPHSP e CPHMO devem estar submetidos aos princípios gerais do sistema de qualidade descritos no item P desta RDC.

O.1.8 Registros

Os serviços devem manter por um período mínimo de 20 anos, registros relativos à seleção, à coleta, ao transporte, ao processamento, à criopreservação, ao armazenamento das células progenitoras hematopoéticas, aos resultados dos testes realizados e à política da qualidade.

O.1.9 Dados de produção

Os serviços que coletam, processam e realizam infusão de CPH devem encaminhar, mensalmente, GGSTO/ANVISA, relatório de produção informando:

- número de doadores triados;
- número de unidades coletadas;
- número de unidades processadas;
- número de unidades armazenadas;
- número de unidades descartadas e o(s) motivo(s) do descarte;
- número de unidades fornecidas para transplante e serviços que receberam as unidades.

O.2 Células progenitoras hematopoéticas obtidas de sangue de cordão umbilical e placentário

O.2.1 Células progenitoras hematopoéticas (CPH) de sangue de cordão umbilical e placentário para uso alogênico não-aparentado (SCUP)

Entende-se por "Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para uso alogênico não-aparentado" (BSCUP), os serviços que coletam, testam, processam, armazenam e liberam células

progenitoras hematopoéticas obtidas de sangue de cordão umbilical e placentário para uso alogênico não-aparentado.

O.2.1.1. Normas gerais para o BSCUP:

O.2.1.1.1 O BSCUP deve atender às exigências legais para a sua instalação e credenciamento.

O.2.1.1.2. O BSCUP deve apresentar Licença emitida pelo Órgão de Vigilância Sanitária competente. Essa licença é válida pelo período de 01 (hum) ano a contar da data de sua emissão, podendo ser cassada, a qualquer momento, em caso de não cumprimento das normas estabelecidas por esta Resolução, assegurados o contraditório e a defesa do titular da licença.

O.2.1.1. 3 No prazo de 01 (hum) ano, a contar do início do seu funcionamento, o BSCUP deve implantar um sistema de garantia da qualidade validado, nacional ou internacionalmente, e comprovar formalmente que está em processo de certificação.

O.2.1.2. Competências dos BSCUP:

- a) efetuar a seleção de gestantes candidatas à doação de sangue de cordão umbilical e placentário, obter consentimento livre e esclarecido, conforme modelo no Anexo IX desta RDC e realizar a coleta de células progenitoras hematopoéticas de sangue de cordão umbilical e placentário;
- b) receber células progenitoras hematopoéticas de sangue de cordão umbilical e placentário obtidas por outras equipes de coleta, sob a orientação e responsabilidade técnica do BSCUP.
- c) avaliar e processar células progenitoras hematopoéticas de sangue de cordão umbilical e placentário para utilização em transplantes alogênicos não-aparentados;
- d) providenciar a realização dos exames laboratoriais necessários para a sua caracterização e para a identificação de possíveis contra-indicações a seu emprego;
- e) garantir a qualidade e a conservação das células progenitoras hematopoéticas de sangue de cordão umbilical e placentário que estejam sob a sua responsabilidade;
- f) disponibilizar as unidades de células progenitoras hematopoéticas de sangue de cordão umbilical e placentário para distribuição conforme a legislação vigente.
- g) fornecer à equipe médica responsável pela realização do transplante todas as informações necessárias a respeito da unidade a ser utilizada, cabendo ao médico do paciente a responsabilidade pela sua utilização;
- h) manter arquivo próprio com dados sobre: a mãe e o recém-nascido, os respectivos documentos de autorização de doação, as unidades de CPH de SCUP doadas, as unidades processadas, as unidades armazenadas, as unidades descartadas com o respectivo motivo do descarte, as unidades fornecidas para transplante, os respectivos receptores e sua evolução após o transplante;
- i) enviar, preferencialmente por meio eletrônico, um relatório mensal com os dados de produção do BSCUP ao Sistema Nacional de Sangue e ao Órgão Federal de Vigilância Sanitária, informando:
 - número de gestantes triadas;
 - número de unidades coletadas;
 - número de unidades processadas;
 - número de unidades armazenadas;
 - número de unidades descartadas e o(s) motivo(s) do descarte;
 - número de unidades fornecidas para transplante;

O.2.1.3 Manual Técnico Operacional

O.2.1.3.1 O banco de sangue de cordão umbilical e placentário (BSCUP) deve ter manual técnico operacional, definindo com detalhes todos os procedimentos de seleção de doadoras, coleta, transporte, processamento de células, armazenamento, liberação, descarte e registros.

O.2.1.3.2 Este manual deve ainda:

- O.2.1.3.2.1 indicar o responsável técnico para cada procedimento;
- O.2.1.3.2.2 conter as condutas frente às não-conformidades;
- O.2.1.3.2.3 conter as normas de biossegurança;
- O.2.1.3.2.4 ser revisado anualmente, assinado e datado pelo responsável técnico;
- O.2.1.3.2.5 estar permanentemente disponível para consulta.

O.2.1.4 Responsabilidade Técnica.

A responsabilidade técnica pelo BSCUP deve ficar a cargo de um médico especialista em hematologia ou hemoterapia, ou de um profissional médico qualificado por órgão competente devidamente reconhecido para este fim pelo Sistema Estadual de Sangue.

O.2.1.5 Instalações Físicas

A coleta deve ser realizada em hospital ou maternidade que possua licença sanitária.

Como o BSCUP deve estar vinculado ou associado a um serviço de hemoterapia ou de transplante de células progenitoras hematopoéticas, pode utilizar a infra-estrutura geral deste serviço, como lavanderia, rouparia, limpeza e esterilização de materiais, farmácia e outros.

O.2.1.5.1 Área de processamento - área destinada ao processamento e criopreservação celular, com no mínimo 9 m². Esta área deve permitir a manipulação de células em condições estéreis.

O.2.1.5.2 Área de Armazenamento - área específica, com no mínimo 16 m², destinada ao armazenamento de tecidos criopreservados.

O.2.1.5.2.1 Se for utilizado congelador mecânico com temperatura igual ou inferior a 135 °C negativos, a área de armazenamento deve contar com um sensor de temperatura ambiental com alarme.

O.2.1.5.2.2 Se o armazenamento das células for em tanques de nitrogênio, ou se houver um sistema de segurança para congelador mecânico com temperatura igual ou inferior a 135 °C negativos que utilize nitrogênio líquido, a área de armazenamento deve contar também com:

- a) visualização externa do seu interior;
- b) sistema exclusivo de exaustão externa, ou janela, que permita o intercâmbio de ar entre a área de armazenamento e o ambiente externo do prédio;
- c) sensor do nível de oxigênio ambiental com alarmes interno e externo;
- d) alarmes interno e externo que alertem para possíveis falhas no suprimento de nitrogênio líquido e do equipamento de armazenamento.

O.2.1.6 Equipamentos e Materiais

O.2.1.6.1 O BSCUP deve contar, no mínimo, com os seguintes equipamentos e materiais:

- a) balança eletrônica
- b) contador de células;
- c) câmara de fluxo laminar, de uso obrigatório na área de processamento;
- d) incubadora com atmosfera de CO₂;
- e) seladora, manual ou automática, de extensão de bolsas;
- f) computador acoplado a uma impressora de etiqueta de código de barras e a uma leitora óptica de código de barras;
- g) microscópio óptico comum;
- h) geladeira em conformidade com os itens G.1.1 e G.1.2;
- i) congelador com temperatura de 80 °C negativos;
- j) congelador mecânico que alcance temperatura igual ou inferior a 135 °C negativos ou reservatório de nitrogênio líquido adequado e exclusivo para o armazenamento de células de sangue de cordão umbilical e placentário;
- k) sensor para monitoramento da concentração de oxigênio (O₂) no ambiente;
- l) contêiner apropriado e específico, identificado, para o transporte de material criopreservado para o serviço de transplante;
- m) equipamento de criopreservação que permita taxa programada de resfriamento;
- n) estojo para a proteção de bolsas plásticas no armazenamento em temperatura igual ou inferior a 135 °C negativos.

O.2.1.6.2 Também são obrigatórios em BSCUP que faça redução de volume (plasma / eritrócito):

- a) extrator de plasma;
- b) centrífuga refrigerada.

O.2.1.6.3 O BSCUP pode utilizar os equipamentos que constam nos itens O.2.1.6.1 b, d, g e O.2.1.6.2 a e b, instalados em outra área da Instituição à qual o BSCUP seja vinculado.

O.2.1.7 Operacionalização

O sangue de cordão umbilical e placentário não pode ser objeto de comércio. O BSCUP pode, no entanto, solicitar ao SUS o ressarcimento pelos procedimentos e serviços necessários para a seleção, coleta, caracterização, processamento, armazenamento e transporte das unidades de cordão umbilical e placentário.

O.2.1.7.1 Doação

A doação de sangue de cordão umbilical e placentário deve respeitar a Resolução CFM nº 1.544/99 ou a que vier a substituí-la, desde que não sejam incompatíveis com os preceitos da legislação.

Os projetos de pesquisa envolvendo o uso de células de cordão umbilical e placentário somente podem ser desenvolvidos após aprovação pelo comitê de ética da instituição.

A doação de sangue de cordão umbilical e placentário deve garantir:

a) O Sigilo - toda a informação relativa a doadores e receptores deve ser coletada, tratada e custodiada no mais estrito sigilo.

Não pode ser facilitada, nem divulgada, informação que permita a identificação do doador ou do receptor. Da mesma forma, o receptor não pode conhecer a identidade do doador, nem o doador do receptor.

Fica assegurado às autoridades, de vigilância sanitária e do Sistema Nacional de Sangue, o acesso aos registros para fins de inspeção e investigação.

b) A Publicidade - as campanhas publicitárias para a doação de sangue de cordão umbilical e placentário devem ter caráter geral, ressaltando os aspectos de ser um ato voluntário, altruísta e desinteressado, sendo, proibida a publicidade para a doação em benefício de uma determinada pessoa física ou jurídica.

c) A Gratuidade - o doador e seu(s) responsável(eis) legal(ais) não pode(m) receber nenhuma remuneração ou qualquer outro tipo de compensação material ou financeira pelo ato da doação.

O.2.1.7.1.1 O Consentimento livre, esclarecido, consciente e desinteressado deve ser obtido antes da coleta, por escrito, conforme modelo sugerido no Anexo IX desta Resolução e assinado pelo(s) responsável(eis) legal(ais) e pelo médico; quando o(s) responsável(eis) legal(ais) for(em) analfabeto(s), o documento deve ter a aposição de digital deste(s) e ser assinado por duas testemunhas.

O.2.1.7.1.1.1 O consentimento livre e esclarecido não pode ser obtido de pessoas com deficiências psíquicas, enfermidade mental ou qualquer outra causa ou motivo que possa comprometer a garantia dos princípios bioéticos de autonomia, beneficência, não-maleficência e igualdade.

O.2.1.7 1.1.2 O consentimento livre e esclarecido deve ser redigido em linguagem clara e compreensível para o leigo e deve conter, pelo menos:

a) autorização para descartar as unidades que não atenderem aos critérios para armazenamento pelo BSCUP ou seu uso posterior para transplantes;

b) autorização para descartar unidades cujo tempo de armazenamento tenha excedido o prazo de armazenamento considerado seguro para a utilização das células para transplantes;

c) autorização para utilização do SCUP em projetos de pesquisa que tenham sido previamente aprovados pelo comitê de ética institucional;

d) autorização para a coleta de uma amostra de sangue da mãe e uma amostra do SCUP para outros testes de importância para o transplante de células hematopoéticas;

e) autorização para acesso aos prontuários médicos da mãe e do recém-nascido para obtenção de dados clínicos e história médica da mãe e familiares com importância potencial para o transplante de células hematopoéticas;

f) autorização para transferir os dados sobre o SCUP para serviços de transplante e bancos de registros de unidades disponíveis para transplante, garantido o anonimato;

g) autorização para transferir, fisicamente, a unidade de SCUP para serviços de transplante, sendo garantido o anonimato;

h) autorização para armazenar amostras de células, plasma, soro e DNA maternos e do SCUP para testes que se fizerem necessários no futuro;

i) autorização para eventual coleta com a placenta "in utero" nos BSCUPs que assim procedem.

O.2.1.7.1.2 Seleção de doadora

São candidatas à doação de SCUP, gestantes que satisfaçam pelo menos as seguintes condições:

O.2.1.7.1.2.1 idade entre 18 e 36 anos 11 meses e 29 dias, inclusive, que tenham se submetido, no mínimo, a duas consultas pré-natais documentadas;

O.2.1.7.1.2.2 idade gestacional igual ou superior a 35 semanas, peso fetal igual ou superior a 2000 g, bolsa rota há menos de 18 horas, trabalho de parto sem anormalidade, ausência de processos infecciosos durante a gestação ou doenças que possam interferir com a vitalidade placentária;

O.2.1.7.1.2.3 Critérios de Exclusão

São critérios de exclusão as seguintes condições:

O.2.1.7.1.2.3.1 sofrimento fetal grave;

O.2.1.7.1.2.3.2 feto com anormalidade congênita;

O.2.1.7.1.2.3.3 infecção durante o trabalho de parto;

O.2.1.7.1.2.3.4 temperatura materna superior a 38 °C durante o trabalho de parto;

O.2.1.7.1.2.3.5 gestante com situação de risco acrescido para transmissão de doença infecciosa transmissível pelo sangue;

O.2.1.7.1.2.3.6 presença de doenças que possam interferir com a vitalidade placentária;

O.2.1.7.1.2.3.7 gestante em uso de hormônios ou drogas que se depositam nos tecidos;

O.2.1.7.1.2.3.8 gestante com história pessoal de doença sistêmica auto-imune ou de neoplasia;

O.2.1.7.1.2.3.9 gestante e seus familiares, pais biológicos e seus familiares, ou irmãos biológicos do recém-nascido com história de doenças hereditárias do sistema hematopoético (doença falciforme, talassemia, deficiências enzimáticas, esferocitose, eliptocitose, anemia de Fanconi, porfiria, plaquetopatias, neutropenia crônica, outras doenças de neutrófilos), doença granulomatosa crônica, imunodeficiência, demência, doenças neurológicas degenerativas, doenças metabólicas ou outras doenças genéticas.

O.2.1.7.1.2.4 A unidade de SCUP somente deve ser incorporada ao BSCUP e liberada para uso após a realização de exame médico da criança entre 2 e 6 meses de idade (idealmente aos 6 meses), época em que devem ser repetidos os testes para determinação de doença infecciosa transmissível pelo sangue em nova amostra do sangue materno.

O.2.1.7.1.2.5 O SCUP não deve ser aceito para uso se tiver um ou mais resultados reagentes, em qualquer teste, para doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue na amostra da mãe. No caso de citomegalovírus, devem ser descartadas as unidades em que a mãe tiver teste reagente para anticorpos de classe IgM.

O.2.1.7.2 Coleta, Rotulagem e Processamento

O.2.1.7.2.1 A coleta deve ser feita, em sistema fechado, por médico ou enfermeiro treinado e capacitado, sob a responsabilidade do responsável técnico do BSCUPA. Todos os reagentes e materiais (agulhas, equipos e bolsas) utilizados na coleta e processamento, que mantêm contato com o SCUP, devem ser estéreis, apirogênicos e descartáveis, devendo ser registrados a respectiva origem e o número de lote.

O.2.1.7.2.2 Números de identificação consecutivos devem ser atribuídos a cada unidade de SCUP, devendo ser colocada uma etiqueta de código de barras de igual numeração:

a) no termo de consentimento informado;

b) na ficha que contém os dados do pré-natal da mãe, do parto, e do recém-nascido;

c) na ficha que contém os dados da coleta, acondicionamento, transporte, processamento, criopreservação e armazenamento do BSCUP e dos resultados dos testes laboratoriais realizados;

d) em cada bolsa coletada e e) nas amostras da mãe e do SCUP.

O.2.1.7.2.3 O volume do SCUP coletado deve ser calculado a partir do peso líquido da coleta, assumindo 1 ml = 1 g. O sangue coletado só pode ser aceito para processamento se a quantidade coletada for igual ou superior a 70 ml, excluído o anticoagulante, ou se o número total de células nucleadas for superior a 5×10^8 .

O.2.1.7.2.4 O sangue coletado e rotulado deve ser armazenado temporariamente a temperatura

de 4 °C, (mais ou menos 2 °C) até ser transportado para o laboratório de processamento do BSCUP. O tempo entre a coleta e o início de processamento não deve exceder 48 horas.

O.2.1.7.2.5 O transporte para o laboratório de processamento deve ser feito em caixa térmica que mantenha a temperatura interior entre 4 °C e 24 °C. A caixa térmica deve dispor de um sistema de monitoramento e registro da temperatura interna, que acuse valores fora desses limites. Esse sistema deve ser validado pelo serviço.

O.2.1.7.2.6 A irradiação do material é expressamente proibida durante o seu transporte, inclusive em aeroportos. A caixa térmica deve conter no lado externo: identificação do responsável pelo encaminhamento do material, local de destino, nome do responsável pela sua recepção e tipo de material contido no interior. No lado externo deve constar o seguinte aviso:

MATERIAL BIOLÓGICO (CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTICAS) PARA TRANSPLANTE. NÃO SUBMETER À RADIAÇÃO (RAIO X).

O.2.1.7.2.7 O material transportado deve ser acompanhado de uma lista de transporte assinada pelo responsável pela embalagem no centro de coleta, enumerando todas as unidades de SCUP e amostras contidas no contêiner de transporte.

O.2.1.7.2.7.1 Devem ser registradas as temperaturas mínima e máxima durante o transporte.

O.2.1.7.2.7.2 A responsabilidade pelo material até a sua chegada ao local de processamento é de quem o coletou.

O.2.1.7.2.8 As alíquotas devem ser preparadas de uma bolsa de cada vez, para evitar erros de rotulagem ou troca de amostras.

O.2.1.7.3 Testes Laboratoriais

A determinação de antígenos HLA deve ser feita pelo laboratório da própria unidade de processamento ou terceirizada, por meio de contrato escrito, a um laboratório habilitado e regularmente cadastrado pelo Sistema Único de Saúde e que atenda às exigências especificadas na legislação vigente.

Os testes para detecção de doenças infecciosas no sangue da mãe, bem como para detecção da contaminação bacteriológica e fúngica do SCUP, devem ser realizados pelo laboratório da própria unidade de processamento ou terceirizados a laboratório habilitado, e regularmente cadastrado pelo SUS.

O.2.1.7.3.1 Testes realizados na mãe

Numa primeira amostra de sangue, colhida no dia do parto ou até 48 horas após o parto, e numa segunda amostra, colhida entre o segundo e o sexto mês após o parto, devem ser realizados os testes laboratoriais de triagem de doenças infecciosas transmissíveis, de acordo com o item E.2.

Na primeira amostra também devem ser realizados os seguintes testes:

- citomegalovírus - sorologia para a detecção de anticorpos totais e IgM;
- toxoplasmose - sorologia para a detecção de anticorpos IgM;
- eletroforese de hemoglobina.

O.2.1.7.3.2 Testes realizados na unidade de sangue coletada Os seguintes testes laboratoriais devem ser realizados nas unidades de SCUP, em alíquota coletada da unidade antes da criopreservação:

O.2.1.7.3.2.1 eletroforese de hemoglobina.

O.2.1.7.3.2.2 tipagem de HLA-A, HLA-B e HLA-DR. A tipagem HLA Classe I pode ser realizada por métodos sorológicos, entretanto em caso de ambigüidade deve ser esclarecida por técnica de biologia molecular. A tipagem HLA Classe II deve ser realizada por testes de biologia molecular de baixa resolução;

O.2.1.7.3.2.3 grupos sanguíneos ABO e Rh;

O.2.1.7.3.2.4 contagens celulares: número total de células nucleadas e de células mononucleares. A unidade de SCUP deve ser armazenada e posta à disposição para transplante quando tiver um número total de células nucleadas superior a 5×10^8 ;

O.2.1.7.3.2.5 testes para quantificação de células progenitoras hematopoéticas:

- contagem de células CD34 positivas, por citometria de fluxo;
- número de unidades formadoras de colônias granulocíticas monocíticas (CFU-GM);

O.2.1.7.3.2.6 teste de viabilidade celular;

O.2.1.7.3.2.7 testes para detecção de contaminação bacteriana, aeróbica e anaeróbica, e fúngica devem ser realizados pelo menos no produto final, após processamento e antes da criopreservação, em cada unidade de sangue de cordão umbilical e placentário.

As unidades de SCUP com algum destes testes positivo devem ser descartadas.

O.2.1.7.4 Criopreservação

O.2.1.7.4.1 a criopreservação deve ocorrer o mais precocemente possível. O tempo entre a coleta e a criopreservação não deve exceder 48 horas; durante esse período a unidade de SCUP coletada deve ser mantida a temperatura de 4 °C (mais ou menos 2 °C) até o processamento.

O.2.1.7.4.2 a criopreservação deve ser obtida submetendo a unidade ao congelamento sob taxa regulada de resfriamento, em equipamento adequado, devendo ser registrados e disponíveis para o serviço de transplante:

- o fabricante e o número do lote da bolsa plástica que será utilizada para a criopreservação;
- a taxa de redução de temperatura;
- a origem e o lote do criopreservante;
- a concentração final de criopreservante.

O.2.1.7.4.3 no mínimo uma alíquota de cada unidade de SCUP, contendo células viáveis, deve ser criopreservada e armazenada sob as mesmas condições da unidade de SCUP correspondente, devendo estar disponível para os testes que antecedem o uso da mesma;

O.2.1.7.4.4 uma alíquota de cada unidade de SCUP deve ser criopreservada e armazenada no tubo de extensão da bolsa (macarrão), selado e sem perder sua vinculação com a bolsa;

O.2.1.7.4.5 o BSCUP deve manter registros de avaliação anual da viabilidade celular de um percentual de unidades criopreservadas do seu inventário, definido no manual técnico-operacional.

O.2.1.7.5 Armazenamento:

O.2.1.7.5.1 A unidade de SCUP congelada deve ser depositada em um local fixo e pré-determinado que permita sua localização com facilidade, rapidez e segurança;

O.2.1.7.5.2 A bolsa plástica criopreservada deve ser protegida por um estojo adequado;

O.2.1.7.5.3 Um registro diário das condições dos congeladores mecânicos ou tanques de armazenamento deve ser mantido, documentando a temperatura (congelador mecânico) ou o nível de nitrogênio;

O.2.1.7.5.4 As seguintes condições de armazenamento devem ser mantidas:

O.2.1.7.5.4.1 as unidades de SCUP destinadas a transplante e as amostras de células viáveis devem ser mantidas em temperatura igual ou inferior a 135 °C negativos;

O.2.1.7.5.4.2 as alíquotas de plasma ou soro devem ser mantidas em temperatura igual ou inferior a 80 °C negativos;

O.2.1.7.5.4.3 o BSCUP deve dispor de um sistema de segurança, incluindo monitoramento da temperatura dos equipamentos de armazenamento, alarmes em casos de mau funcionamento, ou temperaturas excedendo os limites permitidos, e instruções de procedimentos corretivos de emergência.

O.2.1.7.5.5 As seguintes alíquotas do SCUP devem ser armazenadas, para testes futuros:

O.2.1.7.5.5.1 no mínimo duas alíquotas de plasma;

O.2.1.7.5.5.2 no mínimo uma alíquota de DNA ou de células mononucleares viáveis;

O.2.1.7.5.6 As seguintes alíquotas da amostra da mãe devem ser armazenadas para testes futuros:

O.2.1.7.5.6.1 no mínimo uma alíquota de soro ou plasma da mãe;

O.2.1.7.5.6.2 no mínimo uma alíquota de DNA ou de células mononucleares viáveis.

O.2.1.7.5.7 A documentação referente a cada doação deve ser arquivada durante todo o período de armazenamento da unidade de SCUP e por um período mínimo de 20 anos após a sua utilização terapêutica.

O.2.1.7.5.8 As amostras a que se referem os itens O.2.1.7.5.5 e O.2.1.7.5.6 devem ser armazenadas durante todo o período de armazenamento da unidade de SCUP:

O.2.1.7.5.8.1 até a sua utilização terapêutica da unidade de SCUP;

O.2.1.7.5.8.2 até o descarte da unidade;

O.2.1.7.6 Liberação da unidade de SCUP

A unidade somente pode ser liberada para transplante após uma avaliação clínica do recém-nascido, com resultado normal, realizada entre dois e seis meses após o nascimento, e resultados não reagentes ou negativos dos testes para:

O.2.1.7.6.1 doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue e doenças genéticas, realizados em amostra do sangue materno, no momento da coleta;

O.2.1.7.6.2 doenças genéticas, realizados na unidade de SCUP, no momento da coleta;

O.2.1.7.6.3 doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue realizados em amostra do sangue materno, entre dois e seis meses após o parto;

O.2.1.7.6.4 detecção de contaminação bacteriana aeróbica, anaeróbica e fúngica na unidade de SCUP, realizados previamente à criopreservação;

Para a liberação de uma unidade para o serviço de transplante, o BSCUP:

O.2.1.7.6.5 deve receber uma amostra do sangue do candidato a receptor e encaminhar uma alíquota do SCUP para o serviço de transplante, para realização de testes de HLA;

O.2.1.7.6.6 deve realizar testes de HLA de alta resolução na alíquota da unidade de SCUP e de baixa resolução na alíquota da mãe;

O.2.1.7.7 O transporte do SCUP criopreservado, do BSCUP para o serviço de transplante, deve obedecer o item O.1.3.2 e deve ser realizado da forma mais rápida e eficiente possível;

O.2.1.7.7.1 Todos os registros referentes ao transporte devem ser mantidos por um período mínimo de 20 anos após a sua utilização terapêutica.

O.2.1.7.8 O descarte de SCUP e de resíduos de laboratório deve estar de acordo com o item R desta Resolução.

O.2.1.8 Registros

O BSCUP deve manter disponíveis, por todo o período de armazenamento da unidade de SCUP e por um período mínimo de 20 anos após a sua utilização terapêutica, arquivos em meio magnético, em linguagem compatível com sua utilização em sistemas integrados em rede, contendo informações sobre registros relativos a:

a) dados do pré-natal e do parto e o consentimento livre e esclarecido;

b) dados da coleta do SCUP;

c) dados de acondicionamento e transporte do SCUP;

d) processamento, criopreservação e armazenamento;

e) resultados dos testes laboratoriais realizados.

f) da data e motivo do descarte de unidades de SCUP, quando couber.

O.2.1.9 Garantia da Qualidade

O BSCUP deve manter uma política de gestão da qualidade.

Esta política deve estar documentada e estar submetida aos princípios gerais do sistema de qualidade descritos no item P desta Resolução.

O.2.1.10 Alteração de Local de Instalação e Renovação de Licença de Funcionamento

A mudança do local de instalação do BSCUP depende de autorização do Órgão de Vigilância Sanitária local, que deve verificar se as novas instalações atendem às normas fixadas por esta Resolução e a legislação em vigor relativa à matéria.

O.2.1.11 A renovação da Licença Sanitária dar-se-á mediante apresentação de toda a documentação atualizada, exigida por esta Resolução e a realização de nova inspeção.

O.2.2 Células progenitoras hematopoéticas (CPH) de sangue de cordão umbilical e placentário para uso autólogo (SCUPA)

Entende-se por "Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para uso autólogo" (BSCUPA), os serviços que coletam, testam, processam, armazenam e liberam células progenitoras hematopoéticas obtidas de sangue de cordão umbilical e placentário para uso autólogo.

O.2.2.1 Normas gerais para o BSCUPA:

O.2.2.1.1 O BSCUPA deve atender às exigências legais para a sua instalação.

O.2.2.1.2 O BSCUPA deve apresentar Licença emitida pelo Órgão de Vigilância Sanitária competente. Essa licença é válida pelo período de 01 (hum) ano, a contar da data de sua emissão, podendo ser cassada, a qualquer momento, em caso de descumprimento das normas estabelecidas por esta Resolução, assegurados o contraditório e a defesa do titular da licença.

O.2.2.1.3 No prazo de 01 (hum) ano, a contar do início do seu funcionamento, o BSCUPA deve implantar um sistema de controle de qualidade validado, nacional ou internacionalmente, e comprovar formalmente que está em processo de certificação.

O.2.2.2 Competências dos BSCUPA:

- a) efetuar a coleta de células progenitoras hematopoéticas de sangue de cordão umbilical e placentário para uso autólogo;
- b) avaliar e processar células progenitoras hematopoéticas de sangue de cordão umbilical e placentário para uso autólogo;
- c) providenciar a realização dos exames laboratoriais necessários à identificação de possíveis contra-indicações a seu emprego;
- d) garantir a qualidade e a conservação das células progenitoras hematopoéticas de sangue de cordão umbilical e placentário autólogo que estejam sob a sua responsabilidade;
- e) disponibilizar as unidades de células progenitoras hematopoéticas de sangue de cordão umbilical e placentário obtidas para uso autólogo e todas as informações pertinentes, quando necessário;
- f) manter arquivo dos documentos relativos a cada unidade armazenada;
- g) enviar, preferencialmente por meio eletrônico, um relatório mensal de produção do BSCUPA ao Órgão Federal de Vigilância Sanitária, informando:
 - número de unidades coletadas;
 - número de unidades processadas;
 - número de unidades armazenadas;
 - número de unidades descartadas e o(s) motivo(s) do descarte;
 - número de unidades utilizadas para fins terapêuticos.

O.2.2.3 O Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário Autólogo (BSCUPA) deve ter um regulamento do qual constem:

- a) constituição do BSCUPA;
- b) finalidade;
- c) subordinação técnico-científica;
- d) organização administrativa;
- e) organograma;
- f) qualificação e responsabilidades do responsável técnico e dos profissionais das equipes envolvidas nos procedimentos.

O.2.2.4 Manual Técnico Operacional

O BSCUPA deve ter manual técnico operacional que defina, com detalhes, todos os procedimentos de coleta, transporte, processamento de células, armazenamento, descarte e registros. Este manual deve ainda:

O.2.2.4.1 indicar o responsável técnico para cada procedimento;

O.2.2.4.2 conter as condutas frente às não-conformidades;

O.2.2.4.3 estar permanentemente disponível para consulta.

O.2.2.5 Estrutura Administrativa e Técnico-Científica

O.2.2.5.1 O BSCUPA deve ter uma estrutura administrativa e técnico-científica claramente definida em seu regimento interno, indicando qualificação, as obrigações e as responsabilidades de cada profissional da equipe.

O.2.2.5.2 Deve estar disponível uma relação nominal, acompanhada da correspondente assinatura de todo o pessoal técnico-científico e administrativo, indicando as respectivas funções e responsabilidades.

O.2.2.5.3 A manutenção e a atualização da relação citada no item O.2.2.5.2 é atribuída ao

responsável técnico e seu conteúdo deve ser do conhecimento de todo o pessoal do BSCUPA.

O.2.2.5.4 A responsabilidade técnica pelo BSCUPA deve ficar a cargo de um médico especialista em hematologia ou hemoterapia, ou a profissional médico qualificado por órgão competente, devidamente reconhecido para este fim pelo Sistema Estadual de Sangue.

O.2.2.6 Instalações Físicas

O.2.2.6.1 A coleta deve ser realizada em hospital ou maternidade que possua licença sanitária.

O BSCUPA deve contar especificamente, e no mínimo, com as seguintes instalações:

O.2.2.6.2 Área de processamento - área destinada ao processamento e criopreservação celular, com no mínimo 9 m². Esta área deve permitir a manipulação de células em condições estéreis.

O.2.2.6.3 Área de Armazenamento - área específica, com no mínimo 16 m², destinada ao armazenamento de tecidos criopreservados.

O.2.2.6.3.1 Esta área deve contar com sensor de temperatura ambiental com alarme em caso de utilização de congelador mecânico com temperatura igual ou inferior a 135 °C negativos;

O.2.2.6.3.2 Se o armazenamento das células for em tanques de nitrogênio, ou se houver um sistema de segurança para congelador mecânico que utilize nitrogênio, a área de armazenamento deve contar também com:

- a) visualização externa do seu interior;
- b) sistema exclusivo de exaustão externa ou janela que permita o intercâmbio de ar entre a área de armazenamento e o ambiente externo do prédio;
- c) sensor do nível de oxigênio ambiental com alarme interno e externo;
- d) alarmes interno e externo que alertem para possíveis falhas no suprimento de nitrogênio líquido e ou do equipamento de conservação;

O.2.2.6.4 Secretaria - sala destinada aos trabalhos de secretaria e arquivamento de documentos, com área mínima de 9 m².

O.2.2.7 Equipamentos

O.2.2.7.1 O BSCUPA deve contar, no mínimo, com os seguintes equipamentos e materiais:

- a) balança eletrônica;
- b) contador de células;
- c) câmara de fluxo laminar, de uso obrigatório na área de processamento;
- d) seladora, manual ou automática, de tubos de bolsas;
- e) computador acoplado a uma impressora de etiqueta de código de barras e a uma leitora óptica de código de barras;
- f) microscópio óptico comum;
- g) geladeira em conformidade com os itens G.1.1 e G.1.2 desta RDC;
- h) congelador com temperatura de 80 °C negativos;
- i) congelador com temperatura igual ou inferior a 135 °C negativos ou reservatório de nitrogênio líquido adequado e exclusivo para o armazenamento de células de sangue de cordão umbilical e planetário.
- J) sensor para monitoramento da concentração de oxigênio (O₂) no ambiente;
- l) contêiner apropriado e específico, identificado, para envio de material para transplante.
- m) equipamento de criopreservação que permita taxa programada de resfriamento.
- n) estojo para a proteção de bolsas plásticas no armazenamento em temperatura igual ou inferior a 135 °C negativos.

O.2.2.7.2 Em BSCUPA que faça redução de volume (plasma/ eritrócito) são obrigatórios:

- a) extrator de plasma;
- b) centrífuga refrigerada.

O.2.2.8 Operacionalização

O sangue de cordão umbilical e placentário autólogo (SCUPA) não pode ser objeto de comércio. O BSCUPA pode cobrar do usuário somente os materiais e serviços necessários para a coleta, a caracterização, o processamento e o armazenamento.

O.2.2.8.1 Consentimento Livre e Esclarecido para a coleta do SCUPA

Após fornecer aos responsáveis todas as informações sobre o procedimento a ser efetuado,

possíveis complicações e limitações da técnica, dando-se oportunidade para perguntas, o BSCUPA deve obter, por escrito, autorização para a coleta.

O.2.2.8.2 Seleção de candidatos à coleta

São candidatos à coleta de SCUPA os recém-nascidos de partos que satisfaçam pelo menos as seguintes condições:

O.2.2.8.2.1 idade gestacional igual ou superior a 32 semanas, bolsa rota há menos de 18 horas. Trabalho de parto sem anormalidade, ausência de processos infecciosos durante a gestação ou doenças que possam interferir com a vitalidade placentária.

O.2.2.8.2.2 Critérios de Exclusão

São critérios obrigatórios de exclusão as seguintes condições:

O.2.2.8.2.2.1 sofrimento fetal grave;

O.2.2.8.2.2.2 infecção durante o trabalho de parto;

O.2.2.8.2.2.3 temperatura materna superior a 38 °C;

O.2.2.8.2.2.4 presença de doenças que possam interferir na vitalidade placentária.

O.2.2.8.3 Coleta, Rotulagem e Processamento

O.2.2.8.3.1 A coleta deve ser feita em sistema fechado por médico ou enfermeiro, treinado e capacitado, sob a responsabilidade do responsável técnico do BSCUPA. Todos os reagentes e materiais (agulhas, equipos e bolsas) utilizados na coleta e processamento, que mantêm contato com o SCUPA, devem ser estéreis, apirogênicos e descartáveis, e os respectivos números de lote devem ser registrados;

O.2.2.8.3.2 O volume coletado deve ser calculado a partir do peso líquido da coleta, assumindo 1 ml = 1 g. O SCUPA somente pode ser criopreservado se o volume coletado for igual ou superior a 70 ml, excluído o anticoagulante ou se o número total de células nucleadas for superior a 5×10^8 .

O.2.2.8.3.3 O sangue coletado e rotulado deve ser armazenado temporariamente a temperatura de 4 °C (mais ou menos 2 °C), até ser transportado para o laboratório de processamento. O tempo entre a coleta e o início de processamento não deve exceder 48 horas;

O.2.2.8.3.4 O transporte para o laboratório de processamento deve ser feito em caixa térmica, que mantenha a temperatura interior entre 4 °C e 24 °C. A caixa térmica deve dispor de um sistema de monitoramento e registro da temperatura interna, que acuse valores fora desses limites. Esse sistema deve ser validado pelo serviço.

O.2.2.8.3.5 A irradiação do material é expressamente proibida durante o seu transporte, inclusive em aeroportos. Nestes casos, a caixa térmica deve conter no seu lado externo: identificação do responsável pelo encaminhamento do material, local de seu destino, responsável pela sua recepção e tipo de material contido no interior.

A caixa térmica deve conter no lado externo o seguinte aviso:

MATERIAL BIOLÓGICO - CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTIAS DE CORDÃO UMBILICAL. NÃO SUBMETER À RADIAÇÃO (RAIO X)

O.2.2.8.3.6 O material transportado deve ser acompanhado de uma lista assinada pelo responsável pelo preparo do recipiente no centro de coleta, enumerando todas as unidades de SCUPA e amostras maternas contidas no recipiente de transporte.

O.2.2.8.3.6.1 Devem ser registradas as temperaturas mínima e máxima durante o transporte.

O.2.2.8.3.6.2 A responsabilidade pelo material até a sua chegada ao local de processamento é de quem o coletou.

O.2.2.8.3.7 As alíquotas devem ser preparadas de uma bolsa de cada vez, para evitar erros de rotulagem ou troca de amostras.

O.2.2.8.4 Testes Laboratoriais:

O.2.2.8.4.1 Os seguintes testes laboratoriais devem ser realizados nas unidades de SCUPA, em amostra colhida antes da criopreservação:

O.2.2.8.4.1.1 Contagem celular: número total de células nucleadas e de células mononucleares;

O.2.2.8.4.1.2 Testes para a detecção de contaminação bacteriana (aeróbica e anaeróbica) e fúngica devem ser realizados pelo menos no produto final, após processamento e antes da criopreservação, de cada unidade de sangue de cordão umbilical e placentário autólogo. As

unidades com teste positivo devem ser descartadas.

O.2.2.8.4.2. Os seguintes testes laboratoriais devem ser realizados em amostra colhida da mãe no momento do parto:

O.2.2.8.4.2.1 testes laboratoriais de triagem de doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue, de acordo com o item E.2 desta RDC.

a) Caso um ou mais resultados sejam reagentes, o descarte deve ser considerado em decisão conjunta com a mãe.

b) Se a decisão for pela conservação do SCUPA, o armazenamento deve ser feito em congelador ou tanque específico para o armazenamento de unidades com testes laboratoriais reagentes na triagem de doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue, ou utilizando um sistema de embalagem externa que garanta a proteção das outras unidades criopreservadas com testes sorológicos não reagentes.

O.2.2.8.5 Criopreservação

O.2.2.8.5.1 A criopreservação deve ocorrer o mais precocemente possível. O tempo entre a coleta e a criopreservação não deve exceder 48 horas. Durante esse período a unidade de SCUPA colhida deve ser mantida a temperatura de 4 °C (mais ou menos 2 °C) até o processamento.

O.2.2.8.5.2 A criopreservação deve ser obtida submetendo o SCUPA ao congelamento sob taxa regulada de resfriamento em equipamento adequado, registrando a taxa de redução de temperatura. A origem e o lote do criopreservante devem ser registrados.. A concentração final de criopreservante deve ser registrada;

O.2.2.8.5.3 O BSCUPA deve manter registros de avaliação anual da viabilidade celular de um percentual de unidades criopreservadas do seu inventário, definido no manual técnico operacional.

O.2.2.8.6 Armazenamento:

O.2.2.8.6.1 A unidade congelada deve ser armazenada em um local fixo e pré-determinado, que permita a sua localização com rapidez, facilidade e segurança;

O.2.2.8.6.2 A bolsa plástica, testada e validada para armazenamento com temperatura igual ou inferior a 135 °C negativos, deve ter sua origem e lote registrados e durante o armazenamento devem ser protegidas por um estojo adequado;

O.2.2.8.6.3 Um registro diário das condições de armazenamento deve ser mantido, documentando a temperatura do congelador mecânico ou o nível de nitrogênio;

O.2.2.8.6.4 As seguintes condições de armazenamento devem ser mantidas:

O.2.2.8.6.4.1 As unidades de SCUPA e as alíquotas de células viáveis devem ser mantidas em temperatura igual ou inferior a 135 °C negativos;

O.2.2.8.6.4.2 As alíquotas de plasma ou soro devem ser mantidas a temperatura igual ou inferior a 80 °C negativos;

O.2.2.8.6.4.3 O BSCUPA deve dispor de um sistema de segurança, incluindo monitoramento da temperatura dos equipamentos de armazenamento, alarmes em casos de mau funcionamento ou temperaturas excedendo os limites permitidos e instruções de procedimentos corretivos de emergência.

O.2.2.8.6.5 As seguintes alíquotas devem ser armazenadas para testes futuros:

O.2.2.8.6.5.1 no mínimo uma alíquota de DNA ou de células mononucleares do SCUPA, devendo ser armazenada por todo o período de armazenamento da unidade de SCUPA.

O.2.2.8.6.5.2 no mínimo uma alíquota de soro ou plasma materno ou do SCUPA colhido no momento do parto, devendo ser armazenada por todo o período de armazenamento da unidade de SCUPA.

O.2.2.8.7 Liberação da Unidade de SCUPA

Para a liberação de uma unidade de SCUPA para transplante, o BSCUPA deve ter à disposição do serviço de transplante e encaminhar, após sua solicitação, uma alíquota de DNA ou de células viáveis do SCUPA, para realização de testes para a confirmação da identidade da amostra.

O.2.2.8.8 O transporte do SCUPA criopreservado, do BSCUPA para o serviço de transplante, deve obedecer o item O.1.3.2 e deve ser realizado da forma mais rápida e eficiente possível;

Todos os registros referentes ao transporte devem ser mantidos por um período mínimo de 20 anos após a sua utilização terapêutica.

O.2.2.9 Descarte de SCUPA e de resíduos de laboratório deve estar de acordo com o item R desta Resolução.

O.2.2.10 Registros

O BSCUPA deve manter disponíveis, por todo o período de armazenamento da unidade de SCUPA e por um período mínimo de 20 anos após a sua utilização terapêutica, arquivos em meio magnético, em linguagem compatível com sua utilização em sistemas integrados em rede, contendo informações sobre registros relativos a:

- a) dados do parto e o consentimento livre e esclarecido;
- b) dados da coleta do SCUPA;
- c) dados de acondicionamento e transporte do SCUPA;
- d) processamento, criopreservação e armazenamento;
- e) resultados dos testes laboratoriais realizados.
- f) da data e motivo do descarte de unidades de SCUPA, quando couber.

O.2.2.11 Garantia da Qualidade

O BSCUPA deve manter uma política de gestão da qualidade.

Esta política deve estar documentada, ser de conhecimento do pessoal administrativo e técnico-científico e deve incluir:

- a) elaboração e revisão periódica dos procedimentos operacionais padrão (POPs) que constam do manual técnico operacional;
- b) treinamento periódico de pessoal;
- c) auditorias internas periódicas, para verificar conformidade com as normas técnicas;
- d) procedimentos para detecção, registro, correção e prevenção de erros e não conformidades;
- e) cumprimento das normas de biossegurança;
- f) sistema de avaliação e controle de insumos, materiais e equipamentos.

O.2.2.12 Alteração de Local de Instalação e Renovação de Licença de Funcionamento

A mudança do local de instalação do BSCUPA depende de autorização do Órgão de Vigilância Sanitária local, que deve verificar se as novas instalações atendem às normas fixadas por esta Resolução e a legislação em vigor relativa à matéria.

O.2.2.13 A renovação da Licença Sanitária dar-se-á mediante apresentação de toda a documentação atualizada, exigida por esta Resolução e a realização de nova inspeção.

O.2.2.14 O BSCUPA deve elaborar e manter arquivado, enquanto a unidade de SCUPA estiver armazenada sob sua responsabilidade, ou até a utilização da unidade de SCUPA para fins terapêuticos, um contrato de prestação de serviço com os responsáveis legais, estabelecendo as co-responsabilidades.

O.2.3 Células progenitoras hematopoéticas (CPH) obtidas de sangue de cordão umbilical e placentário para uso alogênico aparentado (SCUP-aparentado)

O.2.3.1 Os itens O.2.3.1.1 a O.2.3.6 devem ser aplicados à padronização dos procedimentos de coleta, acondicionamento, transporte, processamento, armazenamento e liberação de unidades de células progenitoras hematopoéticas obtidas de sangue de cordão umbilical e placentário de doador aparentado (SCUP-aparentado).

O.2.3.1.1 A coleta deste material restringe-se aos nascituros que guardem parentesco de primeiro grau com portadores de patologia que justifique o tratamento com células progenitoras hematopoéticas.

A indicação da coleta deve ser do médico responsável pelo tratamento do paciente, em conjunto com o serviço de transplante e com o serviço que realizará os procedimentos.

O.2.3.1.2 A coleta, acondicionamento, transporte, processamento, armazenamento e liberação de SCUP-aparentado pode ser feita por BSCUPs, serviços de hemoterapia ou serviços de transplante, autorizados segundo a legislação vigente, com recursos humanos capacitados e tecnologia adequada para a manipulação e processamento de células progenitoras hematopoéticas.

O.2.3.1.3 Consentimento Livre e Esclarecido para a coleta do SCUP-aparentado:

Após fornecer aos responsáveis legais todas as informações sobre o procedimento a ser efetuado, possíveis complicações e limitações da técnica, dando-se oportunidade para perguntas, o BSCUP deve obter, por escrito, autorização para a coleta e realização de testes laboratoriais na unidade coletada.

O.2.3.2.A Coleta, o acondicionamento, o transporte, o processamento e o armazenamento das unidades de SCUP-aparentado devem seguir as normas descritas no item O.2.1 desta Resolução, com exceção de:

O.2.3.2.1 Unidades de SCUP-aparentado com volume inferior a 70ml e número total de células nucleadas inferior a 5×10^8 podem ser armazenadas e utilizadas para transplante alogênico aparentado, após decisão conjunta entre o serviço que realizou a coleta e o processamento, o médico responsável pelo tratamento do paciente e o serviço de transplante.

O.2.3.3 Testes Laboratoriais.

O.2.3.3.1 Os seguintes testes laboratoriais devem ser realizados nas unidades de SCUP-aparentado, em amostra colhida antes da criopreservação:

a) Contagens celulares:

b) Número total de células nucleadas e de células mononucleares;

c) Contagem de células CD34 positivas.

d) Eletroforese de hemoglobina

e) Tipagem ABO/Rh

f) Teste de viabilidade celular

g) Testes para a detecção de contaminação bacteriana (aeróbica e anaeróbica) e fúngica devem ser realizados pelo menos no produto final, após processamento e antes da criopreservação, de cada unidade de SCUP-aparentado. A utilização para transplante de uma unidade com teste microbiológico positivo deve ser uma decisão conjunta entre o serviço que realizou a coleta, o médico responsável pelo tratamento do paciente e o serviço de transplante.

O.2.3.3.2 Os seguintes testes laboratoriais devem ser realizados em amostra da mãe, colhida no momento do parto:

a) Testes laboratoriais para a triagem de doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue conforme item E.2. Caso um ou mais resultados sejam reagentes, a utilização desta unidade para transplante deve ser uma decisão conjunta entre o serviço que realizou a coleta, o médico responsável pelo tratamento do paciente, e o serviço de transplante. Quando for detectada infecção pelos vírus HIV-1, HIV-2 ou HCV, a unidade de SCUP-aparentado não poderá ser utilizada para transplante e o doador deve ser desqualificado definitivamente.

b) CMV - sorologia para detecção de anticorpos totais e IgM.

c) Toxoplasmose - sorologia para detecção de anticorpos IgM.

O.2.3.3.3 As seguintes alíquotas devem ser armazenadas durante todo o período de armazenamento da unidade de SCUP-aparentado ou por um período mínimo de 20 anos após a sua utilização terapêutica:

a) No mínimo uma alíquota de DNA ou de células mononucleares do SCUP-aparentado, que deve ser armazenada a temperatura igual ou inferior a 135°C negativos.

b) No mínimo uma alíquota de soro ou plasma materno ou do SCUP-aparentado, colhido no momento do parto, que deve ser armazenada a temperatura igual ou inferior a 80°C negativos.

O.2.3.4. Liberação da Unidade de SCUP-aparentado Para a liberação de uma unidade de SCUP-aparentado, o serviço fornecedor deve ter à disposição do serviço de transplante e encaminhar, se solicitado, uma alíquota de DNA ou de células viáveis da unidade, para realização de testes de histocompatibilidade.

O.2.3.5 Descarte de SCUP e de resíduos de laboratório deve estar de acordo com o item R desta Resolução

O.2.3.6 Registros

Devem ser mantidos disponíveis, por todo o período de armazenamento da unidade de SCUP-aparentado e por um período mínimo de 20 anos após a sua utilização terapêutica, arquivos em meio magnético, em linguagem compatível com sua utilização em sistemas integrados em rede,

contendo informações sobre registros relativos a:

- a) dados do parto e o consentimento livre e esclarecido;
- b) dados da coleta do SCUP-aparentado;
- c) dados de acondicionamento e transporte do SCUP-aparentado;
- d) processamento, criopreservação e armazenamento;
- e) resultados dos testes laboratoriais realizados.
- f) da data e motivo do descarte de unidades de SCUPaparentado, quando couber.

P - PRINCÍPIOS GERAIS DO SISTEMA DA QUALIDADE

P.1 - O serviço de hemoterapia deve possuir um manual de procedimentos operacionais que cubra as atividades do ciclo do sangue desde a captação, registro, triagem clínica, coleta, triagem laboratorial de doenças transmissíveis pelo sangue, exames imunohematológicos, processamento, armazenamento, distribuição, transporte, transfusão, controle de qualidade interno dos hemocomponentes e dos laboratórios. Os procedimentos operacionais devem estar disponíveis a qualquer momento, para todo o pessoal envolvido na atividade, e ser revisado e atualizado, no mínimo, uma vez por ano.

P.2 - Capacitação do pessoal

Todo serviço de hemoterapia deve contar com um programa de treinamento e capacitação de pessoal.

P.3 - Controle dos equipamentos

P.3.1 - Os equipamentos devem ser validados antes de sua utilização rotineira e operados de acordo com as normas especificadas pelo fabricante. A calibração deve ser efetuada a intervalos pré-determinados, de acordo com as características de cada equipamento.

Havendo irregularidades devem ser aplicadas as medidas corretivas.

P.3.2 - Os equipamentos utilizados para a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento e a transfusão do sangue devem ser objeto de programas de controle. Este programa deve incluir a validação inicial, a calibração periódica, a manutenção preventiva e a manutenção corretiva. Todas estas operações devem ser registradas no momento em que são feitas.

As não-conformidades observadas durante a validação, a calibração, e a manutenção preventiva devem ser adequadamente registradas, assim como as correções efetuadas. Deve haver, ainda, um registro dos defeitos apresentados pelo equipamento, com a respectiva data de conserto.

P.3.3 - Equipamentos da cadeia do frio

P.3.3.1 - Os serviços devem contar com refrigeradores e congeladores específicos para a conservação de componentes sanguíneos.

Os componentes liberados e os componentes não liberados para uso não podem ser armazenados no mesmo refrigerador ou congelador.

As geladeiras e congeladores devem ser equipados com sistema de alarme sonoro e visual.

P.3.3.2 - Temperatura

A temperatura das geladeiras para guarda de sangue deve ser mantida a 4 ± 2 °C, e a dos congeladores a, no mínimo, -20 °C. A verificação e o registro da temperatura devem ser realizados, ao menos, a cada quatro horas, para os equipamentos que não dispõem de registrador gráfico contínuo.

Os registros de temperatura devem ser periodicamente revisados por uma pessoa qualificada.

Deve haver descrição disponível das medidas a serem tomadas, em caso de não-conformidades na temperatura de armazenamento.

Os alarmes devem ser periodicamente testados (no mínimo a cada 3 meses), e deve haver um procedimento escrito, definindo a conduta a ser tomada em relação ao armazenamento dos componentes, se houver falta de energia ou defeito nos equipamentos de estocagem.

P.3.4 - Centrífugas

Devem ser calibradas periodicamente, no mínimo, a cada 4 (quatro) meses, ou após cada serviço de manutenção, sendo necessário controlar a velocidade por meio de um taquímetro.

P.3.5 - Centrífugas refrigeradas

A verificação da temperatura e da velocidade de rotação deve ser realizada a cada quatro meses, no mínimo, ou após cada serviço de manutenção. Os resultados devem ser registrados.

P.3.6 - Banhos termostatizados ou incubadoras (banhos-maria)

Devem possuir um termômetro de uso exclusivo. A temperatura deve ser registrada a cada 24 horas e conferida imediatamente antes do uso do equipamento.

P.4 - Controle dos Insumos

Todo serviço de hemoterapia deve manter um sistema de controle e validação dos conjuntos diagnósticos de sorologia e de imunohematologia, os filtros de leucócitos, os conjuntos para aférese e das bolsas, o que inclui a inspeção dos produtos quando da sua utilização e a monitoração dos resultados obtidos com o insumo.

Q - BIOSSEGURANÇA

Os serviços de hemoterapia devem manter procedimentos escritos a respeito das normas de biossegurança a serem seguidas por todos os funcionários. O serviço deve disponibilizar os equipamentos de proteção individual e coletiva necessários para a segurança dos seus funcionários.

Deve haver treinamento periódico de toda a equipe acerca dos procedimentos de biossegurança.

R - DESCARTE DE RESÍDUOS

O descarte de sangue total, hemocomponentes e resíduos de laboratório deve estar de acordo com o Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (PGRSS), e deve respeitar o disposto na RDC/Anvisa nº 33 de 25 de fevereiro de 2003, ou a que vier substituí-la.

S - TRANSPORTE

S.1 - O envio de hemocomponentes para outra instituição deve ser regido pela obediência às normas de biossegurança e às exigências técnicas relacionadas à sua conservação.

S.2 - O envio de hemocomponentes deve ser acompanhado por um documento que contenha os seguintes dados:

Nome do serviço remetente e do serviço de destino do hemocomponente.

Quantidade de hemocomponentes enviados, com os seus respectivos números de identificação.

Data e hora do envio e nome de quem está transportando os hemocomponentes.

S.3 - Todo hemocomponente deverá ser transportado em temperaturas que sejam adequadas para a manutenção das suas características.

S.4 - Os hemocomponentes devem ser transportados por pessoal convenientemente instruído.

A responsabilidade pelo transporte deve estar definida em contrato convênio ou termo de compromisso firmado entre o serviço que distribui o hemocomponente e o serviço que irá recebê-lo.

T - CONTRATO/ CONVÊNIO/ TERMO DE COMPROMISSO

T.1 - Os serviços de hemoterapia que distribuem sangue e seus componentes devem formalizar por escrito, com o serviço receptor, um contrato, convênio ou termo de compromisso. Deste documento devem constar, obrigatoriamente, os seguintes dados:

Nomes e dados jurídicos das instituições envolvidas;

Obrigações técnicas e financeiras de cada uma das partes (respeitando-se todas as normas técnicas constantes nesta RDC);

Adequação e responsabilidade pelo transporte do sangue e seus componentes;

Penalidades para a não-execução das obrigações;

Vigência (recomendável de um ano).

ANEXO II

CAUSAS DE INAPTIDÃO PARA A DOAÇÃO DE SANGUE

A - Principais causas de inaptidão definitiva para doação de sangue
Alcoolismo crônico
Bronquite e asma (crises com intervalos de 3 meses ou menos, sem controle com medicamentos por via inalatória)
Câncer (inclusive leucemia). Antecedentes de carcinoma in situ da cérvix uterina e de carcinoma basocelular de pele não impedem a

doação de sangue	
Cardiopatias graves	
Diabetes tipo I	
Diabetes tipo II com lesão vascular	
Doença de Chagas	
Tuberculose extra-pulmonar	
Doença renal Crônica	
Doenças hemorrágicas	
Elefantíase (filariose)	
Hanseníase	
Hepatite viral após 10 anos de idade	
Infecção por HBV, HCV, HIV, HTLV I/II	
Malária (febre quartã - Plasmodium malariae)	
Reação adversa grave em doação anterior	
Uso de hormônio de crescimento de origem humana	
Insuficiência renal dependente de hemodiálise.	
Doença Pulmonar: Enfisema, D.P.O.C., história de embolia pulmonar, tornam o doador inapto definitivo.	
Antecedentes de AVC	
Psicoses, esquizofrenia ou doenças que gerem ininputabilidade jurídica	
Antecedente de câncer	
Doenças que gerem ininputabilidade jurídica	
B - Principais causas de inaptidão temporária para a doação de sangue	
Causas de inaptidão temporária	Tempo de inaptidão
Diabetes tipo II não controlado	Até o controle
Abortamento ou parto	3 meses após a ocorrência
Acupuntura ou "piercing" realizados com material descartável	3 dias após realização
Acupuntura ou "piercing" realizados sem condições de avaliação	12 meses após realização 12 meses
Tatuagem	12 meses
Alergias (tratamento de dessensibilização)	3 dias após o fim do tratamento
Alergias (urticária, rinite, dermatite e outras)	Na fase aguda e durante o tratamento
Asma ou bronquite leve (crises com intervalos maiores que 3 meses, compensadas com medicamentos por via inalatória)	1 semana após a última crise e desde que não esteja em uso de medicamento.
Atraso menstrual em mulheres em idade fértil	Até que se afaste a possibilidade de gravidez ou de outro problema que impeça a doação
Diarréia	1 semana após a cura
Esclerose de varizes de membros inferiores	3 dias após o procedimento
Labirintite	30 dias após a crise e sem uso de medicamento
Lesões de pele no local da punção venosa	Até a cura
Retirada de verrugas, unhas, manchas e outros pequenos procedimentos dermatológicos.	1 semana após a alta
Lesões dermatológicas: eritema polimorfo, eritrodermias, líquen plano	6 meses após a cura
Adenomegalia a esclarecer	Avaliação caso a caso

ANEXO III

Principais Medicamentos e sua correlação a Doação de Sangue	
Medicamento	Tempo de Inaptidão
Antibióticos e quimioterápicos anti-bacterianos	Temporário de acordo com a vida média da droga
Corticosteróides sistêmicos	Depende da doença para a qual foi utilizada. Inaptidão mínima de 48 horas após a suspensão.
Corticosteróides tópicos	Só contra-indica a doação se a doença de base o fizer
Anticoagulantes	10 dias após a interrupção do medicamento
Ansiolíticos e soníferos	Só contra-indica a doação se a dose for elevada (3 ou mais comprimidos por dia)
Anticonvulsivantes	Enquanto estiver usando o medicamento ou quando houver antecedente de tratamento por epilepsia, exceto nos casos de passado de convulsão até os dois anos de idade.
Analgésicos: Paracetamol (Tylenol, Dorilax), Dipirona sódica (Dorflex, Novalgina) ou similares	Não contra-indicam a doação, mesmo que tenham sido utilizadas no dia da doação.
Anti-Inflamatórios: Ácido Acetilsalicílico (AAS, Aspirina, Melhoral, Sonrisal, Alka seltzer, Engov), Diclofenacos (Voltaren, Cataflan, Deltaren, Tanderil), Meloxicam (Meloxil, Movatec), Piroxicam (Feldene), Fenilbutazona (Butazolidina, Butazil, Reumazine) e similares. Isto é válido para os doadores que estejam tomando ou tenham tomado esta medicação até um prazo de 5 dias antes da data da doação.	Não contra-indicam a doação, porém não deve ser preparado concentrado de plaquetas a partir daquela doação, se o remédio foi usado nos últimos 5 dias
Anti-Hipertensivos e Outros Medicamentos Cardiológicos	
Ação Central: Metildopa, Clonidina, Reserpina	48 horas após a suspensão do medicamento, pelo médico assistente e avaliado caso a caso.
β-Bloqueadores: Propranolol, Atenolol, Oxperanolol ou similares	
Bloqueadores Alfa-Adrenérgicos: Prazosina (Prazozin, Minipress SR), Minoxidil (Loniten).	
Diuréticos	Não há contra-indicação. Orientar o doador a fazer uma hidratação oral prévia mais vigorosa
Inibidores de Enzima Conversora de Angiotensina: Captopril Enalapril ou similares	Não há contra-indicação
Antagonistas de Angiotensina II: Losartan	
Bloqueadores de canais de Cálcio: Nifedipina,	
Vasodilatadores: Hidralazina	5 dias após a suspensão do remédio
Anti-arrítmicos: Amiodarona (Ancoron)	Enquanto estiver usando o medicamento
Medicamentos Psiquiátricos	
Antidepressivos	Não contra-indicam a doação, porém o doador deve ser avaliado pelo médico.
Antipsicóticos: Haloperidol (Haldol), Clorpromazina (Amplictil).	7 dias após a suspensão do medicamento pelo médico assistente e avaliado caso a caso
Hormônios	
Insulina	Definitivo
Hormônio do Crescimento hipofisário	
Hormônio do Crescimento recombinante Anticoncepcionais	Não há contra-indicação
Testosterona	6 meses após a suspensão da medicação

Hormônios femininos	Não há contra-indicação, a menos que estejam sendo usados para tratamento do câncer
Hormônios Hipofisários	Depende do motivo pelo qual o medicamento foi usado
Antitireoidianos de síntese: Propiltiouracila (Propiltiouracil), Tiamazol (Tapazol).	Avaliação caso a caso
Antimetabólicos: Alopurinol (Zyloric), Clofibrato (Claripex, Sinteroid, Davistar, Lipofacton), Estatinas.	Não contra-indicam a doação; como podem estar sendo usados para tratamento de hiperlipidemia, consultar o médico
Medicamentos Teratogênicos	
Isotretinoína (Roacutan) (tratamento de acne)	1 mês de inaptidão após a última dose
Finasterida (Proscar) (tratamento de hiperplasia prostática benigna)	1 mês após a interrupção do medicamento
Acitretina (Neotigason), Etreionato (usados em psoríase)	Inaptidão definitiva

ANEXO IV

Principais Doenças Infecciosas e sua Correlação com a Doação de Sangue	
Doença infecciosa	Tempo de inaptidão
Gripes ou resfriados	1 semana após cessarem os sintomas
Infecções bacterianas comuns não complicadas (por exemplo: sinusite, amigdalite, otite)	2 semanas após o fim do tratamento
Brucelose	Definitivo
Calazar	
Doença de Chagas	
Hanseníase	
Tuberculose	5 anos depois da cura
Conjuntivite	1 semana após a cura
Rubéola	2 semanas após a cura
Erisipela	
Caxumba	3 semanas após a cura
Varicela	
Dengue	4 semanas após a cura
Dengue hemorrágico	6 meses após a cura
Herpes Zoster	6 meses
Toxoplasmose comprovada laboratorialmente	1 ano após a cura
Teste repetidamente positivo para anti-HBc	Definitivo
DST, incluindo H. simplex genital	12 meses

ANEXO V

Principais cirurgias e sua correlação com a doação de sangue	
Cirurgias	Tempo de inaptidão
Cirurgia Cardíaca	Definitivo
Gastrectomia Total	Definitivo
Pneumectomia	Definitivo
Esplenectomia	Definitivo, exceto se for pós-trauma
Cirurgias de miopia ou catarata	Após alta oftalmológica
Apendicectomia	3 meses

Hemorroidectomia	
Hernioplastia	
Ressecção de varizes	
Amigdalectomia	
Colecistectomia	6 meses
Vagotomia super-seletiva	
Histerectomia	
Laminectomia	
Artrodese de coluna	
Tireoidectomia	
Nódulo de mama	
Cirurgia de politrauma	1 ano
Colectomia	
Esplenectomia pós-trauma	
Nefrectomia	
Ressecção de aneurisma	
Cirurgias e procedimentos odontológicos	
Tratamento de canal, drenagem de abscesso, gengivites e cirurgias com anestesia local	1 semana após o procedimento ou uma semana após o término do anti-inflamatório e/ou do antibiótico
Extração dentária	7 dias após o procedimento
Procedimentos sem anestesia e sangramento (por exemplo: pequenas cáries e ajuste de aparelhos)	1 dias após o procedimento
Remoção de tártaro e outros procedimentos com anestesia local (por exemplo: obturações)	3 dias após o procedimento
Cirurgias odontológicas com anestesia geral	1 mês após o término do tratamento
ANEXO VI	
Principais Vacinas e sua Correlação com a Doação de Sangue	
Vacina	Tempo de Inaptidão
Vacinas de Vírus ou Bactérias Vivos e Atenuados	
Pólio Oral (Sabin)	3 semanas
Febre Tifóide Oral	
Caxumba (Parotidite)	
Febre amarela	
Sarampo	
BCG	
Rubéola	4 semanas
Varicela (Catapora)	
Varíola	
Vacinas de Vírus ou Bactérias Mortos, Toxóides ou Recombinantes	
Cólera	48 horas
Pólio (Salk)	
Difteria	
Tétano	
Febre Tifóide (Injetável)	
Meningite	
Coqueluche	

Hepatite A	
Peste	
Pneumococo	
Leptospirose	
Brucelose	
Hemophilus influenzae	
Hepatite B recombinante	
Influenza (gripe)	4 semanas
Outras Vacinas	
Soro Anti-Tetânico	4 semanas
Anti-rábica profilática	
Anti-rábica após exposição animal	1 ano
Hepatite B (derivada de plasma)	
Imunoterapia Passiva	

ANEXO VII

ESPECIFICAÇÕES DOS HEMOCOMPONENTES

Hemocomponente	Análises	Valores padrão
Concentrado de hemácias	Volume	270 +/- 50 ml
	Teor de hemoglobina	> 45g/unidade
	Hematócrito	50 a 80%*
	Grau de hemólise	< 0,2 (dia 1) e < 0,8 (dia 35)
	Microbiológica	negativa
Concentrado de hemácias desleucocitado ou leucorreduzido	Teor de hemoglobina	> 40g/unidade
	Grau de hemólise	< 0,8% da massa eritrocitária
	Leucorredução	> 99,9%
	Leucócitos residuais (Nageotte)	< 5 x 10 ⁶ /unidade
	Microbiológica	negativa
Concentrado de hemácias lavadas (CH-L)/pobre em leucócitos	Volume	270 +/- 50 ml
	Teor de hemoglobina	> 40g/unidade
	Hematócrito	50 a 75%
	Contagem de leucócitos	< 5,0 x 10 ⁸ /unidade
	Grau de hemólise	< 0,8%
	Microbiológica	negativa
	Proteína residual para CH-L	< 0,5 g/unidade (< 500 mg/dl)
Concentrado de plaquetas**	Volume	50 - 70 ml
	Contagem de plaquetas	³ 5,5 x 10 ¹⁰ /unidade
	pH	³ 6,2
	Microbiológica	negativa
Concentrado de plaquetas desleucocitado ou leucorreduzido	Contagem de plaquetas	> 4,5 x 10 ¹⁰ /unidade
	Leucócitos residuais (Nageotte)	< 5,0 x 10 ⁶ /unidade
	Microbiológica	negativa
Concentrado de plaquetas por aférese	Volume	> 200 ml
	Contagem de plaquetas	³ 3,0 x 10 ¹¹ /unidade (MPLAQ-S)
		³ 6,0 x 10 ¹¹ /unidade (PLAQ-S)
	Contagem de leucócitos (Nageotte)	< 5,0 x 10 ⁶ /unidade
pH	³ 6,2	

	Microbiologia	negativa
Plasma fresco congelado	Volume	³ 170 ml
	TTPA (segundos)	até valor do pool + 20%
	Fator VIII: c	> 0,7 UI/ml
	Leucócitos residuais	< 1 x 10 ⁵ /ml
	Hemácias residuais	< 6 x 10 ⁶ /ml
	Plaquetas residuais	< 5 x 10 ⁶ /ml
Crioprecipitado	Volume	10 a 30 ml
	Dosagem de fibrinogênio	> 140 mg/dl
	Fator VIII: c	> 70 UI/unidade

*O hematócrito esperado depende do tipo de solução preservativa utilizada na bolsa, sendo de 50 a 70% para as soluções aditivas e de 65 a 80% para CPDA1.

**Controle deve ser efetuado no último dia de validade

ANEXO VIII

A - ALGORITMO PARA A TESTAGEM E LIBERAÇÃO DE BOLSAS DE SANGUE

O algoritmo abaixo se aplica aos testes realizados para a detecção das seguintes doenças:

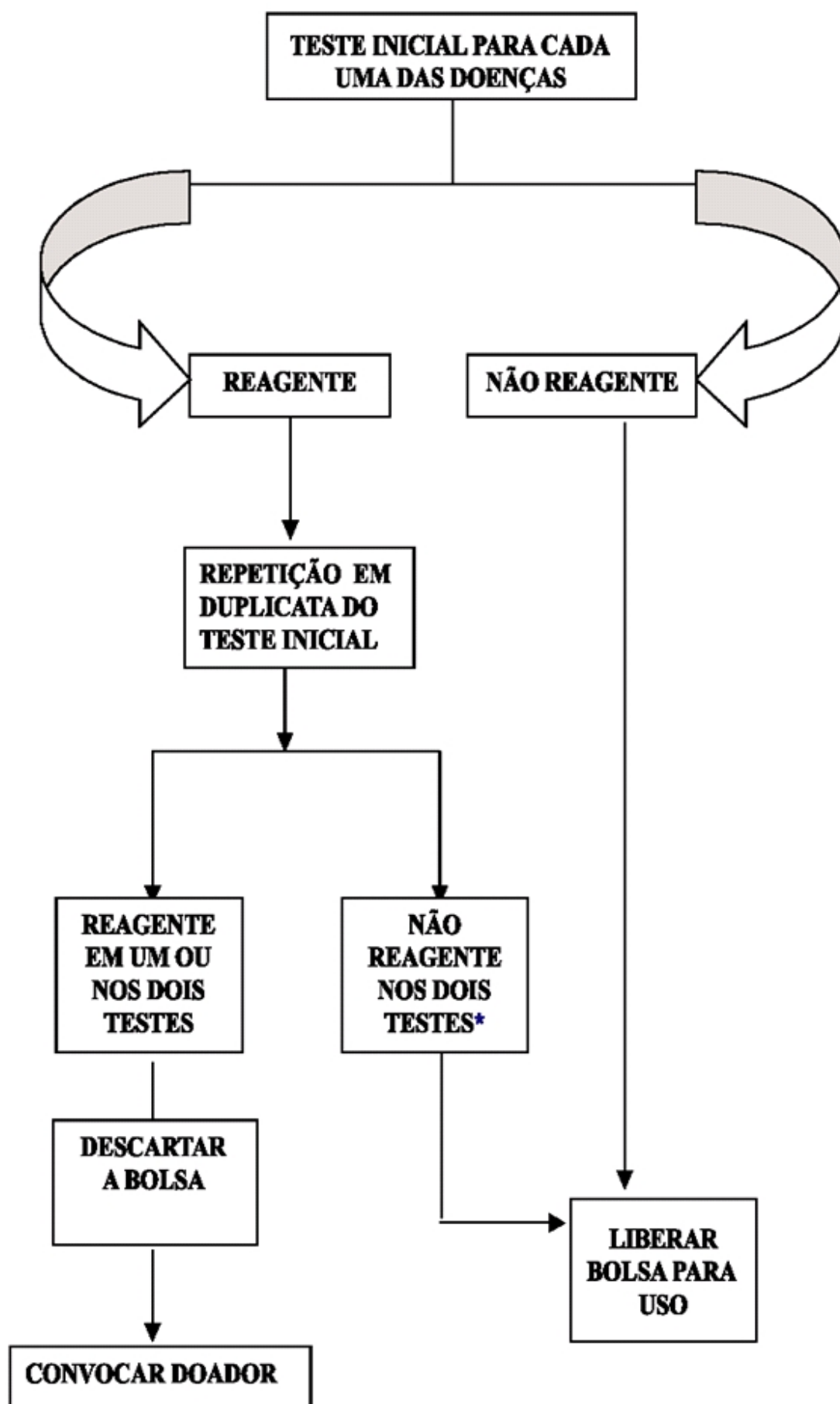
Hepatite B - Os marcadores de Hepatite B a serem pesquisados são HBsAg e anti-HBc, que podem ser realizados por métodos imunoenzimático ou por quimioluminescência, ou outras metodologias previamente validadas;

Hepatite C - Deverá ser realizado um teste imunoenzimático ou por quimioluminescência;

HTLV I e II - Deverá ser realizado um teste imunoenzimático ou por quimioluminescência;

Doença de Chagas - Deverá ser realizado um teste imunoenzimático de alta sensibilidade;

Sífilis - Deverá ser realizado um teste treponêmico ou não-treponêmico.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - SEPN 515, Bl.B, Ed.Ômega - Brasília (DF) CEP 70770-502 - Tel: (61)
3448-1000

Disque Saúde: 0 800 61 1997

Copyright © 2003 [ANVISA](#) & [BIREME](#)

 [Contate-nos](#)

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.

O PRESIDENTE DA REPÚBLICA, faço saber que o Congresso Nacional decreta e eu sanciono a seguinte Lei:

Art. 1º Fica o Poder Executivo autorizado a criar empresa pública, na forma definida no inciso II do art. 5º do Decreto-Lei nº 200, de 25 de fevereiro de 1967, e no art. 5º do Decreto-Lei nº 900, de 29 de setembro de 1969, sob a forma de sociedade limitada, denominada Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia -HEMOBRÁS, vinculada ao Ministério da Saúde.

§ 1º A função social da HEMOBRÁS é garantir aos pacientes do Sistema Único de Saúde - SUS o fornecimento de medicamentos hemoderivados ou produzidos por biotecnologia.

§ 2º A HEMOBRÁS terá sede e foro no Distrito Federal e prazo de duração indeterminado.

Art. 2º A HEMOBRÁS terá por finalidade explorar diretamente atividade econômica, nos termos do art. 173 da Constituição Federal, consistente na produção industrial de hemoderivados prioritariamente para tratamento de pacientes do SUS a partir do fracionamento de plasma obtido no Brasil, vedada a comercialização somente dos produtos resultantes, podendo ser ressarcida pelos serviços de fracionamento, de acordo com o previsto no parágrafo único do art. 2º da Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001.

§ 1º Observada a prioridade a que se refere o caput deste artigo, a HEMOBRÁS poderá fracionar plasma ou produtos intermediários obtidos no exterior para atender às necessidades internas do País ou para prestação de serviços a outros países, mediante contrato.

§ 2º A HEMOBRÁS sujeitar-se-á ao regime jurídico próprio das empresas privadas, inclusive quanto aos direitos e obrigações civis, comerciais, trabalhistas e tributários.

Art. 3º Para a realização de sua finalidade, compete à HEMOBRÁS, em conformidade com as diretrizes do Ministério da Saúde:

I - captar, armazenar e transportar plasma para fins de fracionamento;

II - avaliar a qualidade do serviço e do plasma a ser fracionado por ela;

III - fracionar o plasma ou produtos intermediários (tas) para produzir hemoderivados;

IV - distribuir hemoderivados;

V - desenvolver programas de intercâmbio com órgãos ou entidades nacionais e estrangeiras;

VI - desenvolver programas de pesquisa e desenvolvimento na área de hemoderivados e de produtos obtidos por biotecnologia, incluindo reagentes, na área de hemoterapia;

VII - criar e manter estrutura de garantia da qualidade das matérias-primas, processos, serviços e produtos;

VIII - fabricar produtos biológicos e reagentes obtidos por engenharia genética ou por processos biotecnológicos na área de hemoterapia;

IX - celebrar contratos e convênios com órgãos nacionais da administração direta ou indireta, empresas privadas e com órgãos internacionais para prestação de serviços técnicos especializados;

X - formar, treinar e aperfeiçoar pessoal necessário às suas atividades; e

XI - exercer outras atividades inerentes às suas finalidades.

Parágrafo único. (VETADO)

Art. 4º A União integralizará no mínimo 51% (cinquenta e um por cento) do capital social da HEMOBRÁS, podendo o restante ser integralizado por Estados da Federação ou entidades da administração indireta federal ou estadual.

§ 1º A integralização poderá se dar por meio de incorporação de bens móveis ou imóveis.

§ 2º O aumento do capital social não poderá importar em redução da participação da União

definida no caput deste artigo.

Art. 5º Ato do Poder Executivo aprovará o estatuto da HEMOBRÁS.

Art. 6º Constituem recursos da HEMOBRÁS:

I - receitas decorrentes de:

- a) serviço de fracionamento de plasma para a produção de hemoderivados e demais serviços compatíveis com as suas finalidades;
- b) serviços de controle de qualidade;
- c) repasse de tecnologias desenvolvidas; e
- d) fundos de pesquisa ou fomento;

II - dotações orçamentárias e créditos que lhe forem destinados;

III - produto de operações de crédito, juros e venda de bens patrimoniais ou de materiais inservíveis;

IV - doações a ela feitas; e

V - rendas provenientes de outras fontes.

Parágrafo único. É vedada a participação da HEMOBRÁS em empresas que prestem quaisquer dos serviços relacionados no art. 3º desta Lei ou que tenham interesse, direto ou indireto, nos serviços destas.

Art 7º A contratação de obras, serviços, compras e alienações será precedida de procedimento licitatório, na forma da legislação em vigor, garantidos os instrumentos ágeis indispensáveis ao exercício da atividade econômica, observados os princípios da legalidade, impessoalidade, moralidade, publicidade, eficiência, isonomia, bem como da vinculação ao instrumento convocatório, da economicidade, do julgamento objetivo e dos que lhes são correlatos.

Art. 8º O regime de pessoal será o da Consolidação das Leis do Trabalho, condicionada a contratação à prévia aprovação em concurso público.

Art. 9º A HEMOBRÁS será dirigida por uma Diretoria Executiva, composta de 3 (três) membros.

§ 1º Os diretores são responsáveis pelos atos praticados em desconformidade com a lei, com o estatuto da empresa e com as diretrizes institucionais emanadas do Conselho de Administração.

§ 2º 2 (dois) membros da Diretoria Executiva serão indicados pela União e 1 (um) pelos sócios minoritários.

§ 3º Os diretores da HEMOBRÁS serão nomeados pelo Presidente da República para mandato de 4 (quatro) anos, permitida 1 (uma) única recondução.

Art. 10. A HEMOBRÁS contará com 1 (uma) Procuradoria Jurídica e 1 (um) Conselho de Administração.

§ 1º O Conselho de Administração terá 11 (onze) membros, sendo:

I - 6 (seis) representantes da administração pública federal;

II - 1 (um) representante da entidade responsável pelo Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Derivados - SINASAN;

III - 1 (um) representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS;

IV - 1 (um) representante do Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde - CONASEMS;

V - 1 (um) representante do segmento dos usuários do Conselho Nacional de Saúde - CNS; e

VI - 1 (um) representante dos sócios minoritários.

§ 2º O Conselho de Administração reunir-se-á ordinariamente 2 (duas) vezes ao ano e extraordinariamente sempre que convocado pelo seu presidente ou por 2/3 (dois terços) dos seus membros.

§ 3º As decisões do Conselho de Administração serão tomadas por maioria simples, cabendo ao presidente voto de qualidade, em caso de empate.

§ 4º O quorum de deliberação é o de maioria absoluta dos membros.

§ 5º Os representantes definidos no inciso I do § 1º deste artigo serão indicados pela União, nos termos do estatuto, e designados pelo Presidente da República.

§ 6º Os representantes definidos nos incisos II a V do § 1º deste artigo serão indicados pelos segmentos representados e designados pelo Presidente da República.

Art. 11. O Conselho Fiscal será constituído de 3 (três) membros, e respectivos suplentes, para mandato de 4 (quatro) anos, permitidas reconduções.

§ 1º O Conselho Fiscal deve se reunir ordinariamente 2 (duas) vezes ao ano para apreciar e emitir parecer sobre as demonstrações contábeis e sempre que convocado pelo Conselho de Administração.

§ 2º As decisões do Conselho Fiscal serão tomadas por maioria simples, cabendo ao presidente o voto de qualidade, em caso de empate.

§ 3º As reuniões do Conselho Fiscal só terão caráter deliberativo se contarem com a presença do presidente e de pelo menos 1 (um) membro.

§ 4º 2 (dois) membros do Conselho Fiscal serão indicados pela União e 1 (um) pelos sócios minoritários, e todos serão designados pelo Presidente da República.

Art. 12. São hipóteses de perda de mandato de diretor ou de membro do Conselho de Administração ou do Conselho Fiscal:

I - descumprimento das diretrizes institucionais do Conselho de Administração ou das metas de desempenho operacional, gerencial e financeiro definidas pelo Ministério da Saúde;

II - insuficiência de desempenho; e

III - enquadrar-se em qualquer das hipóteses do art. 482 da Consolidação das Leis do Trabalho, bem como violar, no exercício de suas funções, as leis vigentes ou os princípios da administração pública. < /span >

Parágrafo único. Portaria do Ministro de Estado da Saúde definirá as regras para avaliação de desempenho dos diretores.

Art. 13. A HEMOBRÁS sujeitar-se-á à fiscalização do Ministério da Saúde e entidades a este vinculadas, da Secretaria Federal de Controle Interno e do Tribunal de Contas da União.

Parágrafo único. Compete ao Conselho Nacional de Saúde exercer o controle social da HEMOBRÁS, apontando ao Ministério da Saúde situações de desvirtuamento dos objetivos da empresa e de descumprimento das diretrizes do Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Derivados - SINASAN.

Art. 14. Esta Lei entra em vigor na data de sua publicação.

Brasília, 2 de dezembro de 2004; 183º da Independência e 116º da República.

LUIZ INÁCIO LULA DA SILVA

Nelson Machado

Humberto Sérgio Costa Lima

Álvaro Augusto Ribeiro Costa