

NOTA TÉCNICA Nº 3/2018/SEI/GSTCO/DIARE/ANVISA

Processo nº 25351.912963/2018-36

Assunto: **Produção de colírio de soro autólogo.**

1. Relatório

A presente Nota Técnica tem o objetivo de esclarecer ao setor regulado sobre o produto colírio de soro autólogo, seguido de recomendações técnicas gerais para sua produção segura e de qualidade, visto o seu reconhecimento, pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), como produto terapêutico em procedimentos médicos .

2. Análise

Aspectos Gerais

Os colírios são preparações farmacêuticas destinadas a tratar afeções do globo ocular ou como adjuvantes no diagnóstico e tem como condições fundamentais a esterilidade, a isotonia, a apirogenia e a ausência de partículas.

A Farmacopéia Brasileira 5ª Ed., conceitua colírio como sendo uma preparação farmacêutica líquida destinada à aplicação sobre a mucosa ocular. Esta preparação deve ser estéril, ou seja, livre de microrganismo viável¹.

Entende-se por colírio de soro autólogo (CSA) o produto final acabado produzido a partir do sangue total doado pelo próprio usuário do produto, que é submetido ao processamento em sistema fechado para separação física das suas frações, das quais se obtém a matéria prima, o soro. Em ambiente limpo ou utilizando mecanismos que mantenha o sistema fechado, este soro poderá ser diluído em solução estéril e posteriormente envasado e rotulado, constituindo-se o produto final na forma farmacêutica colírio.

Ambiente limpo é a sala ou a área com controle ambiental definido em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis, projetado, construído e utilizado de forma a reduzir a introdução, a geração e a retenção de partículas no seu interior, no qual outros parâmetros relevantes, como por exemplo, temperatura, umidade e pressão, são controlados conforme necessário.

O Conselho Federal de Medicina – CFM, por meio do Parecer CFM nº 40/2017, de 27 de outubro de 2017, posicionou-se favoravelmente ao uso terapêutico do CSA, baseado no reconhecimento científico de sua eficácia e de acordo com as indicações clínicas apresentadas no Parecer, tais como:

- distúrbios graves da superfície ocular originários da Síndrome de Sjögren;
- distúrbios graves da superfície ocular originários da Síndrome de disfunção lacrimal associada

à doença do enxerto contra o hospedeiro que ocorre nos pacientes submetidos a transplante de medula óssea heterólogo;

- ceratite neurotrófica;
- defeitos epiteliais persistentes;
- ceratoconjuntivite do limbo superior;
- olho seco induzido pela técnica cirúrgica ocular.

Destaca-se que somente o uso autólogo do colírio foi reconhecido pelo CFM².

Uma vez regulamentada a prescrição do CSA pelo CFM, cabe a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), regulamentar as boas práticas do processo produtivo.

Apesar das evidências clínicas de eficácia do CSA, a definição de protocolos padronizados de produção e administração torna-se um desafio devido as dificuldades técnicas na manipulação de produtos terapêuticos de origem biológica³.

Aspectos Regulatórios

O panorama mundial para a regulação do CSA é bastante controverso. Em linhas gerais este tipo de preparação é regulamentado como produto do sangue autólogo, porém, esta classificação varia de país para país, dependendo da regulamentação local⁴.

Nos Estados Unidos, a *Food and Drugs Administration* (FDA) não define regulamentação específica para o colírio de soro autólogo.⁵

A *Medicines and Healthcare Regulatory Agency* (MHRA), no Reino Unido, classifica o CSA como medicamento não passível de registro sanitário. Desta forma, o medicamento deve apenas ser fornecido para atender as necessidades especiais de um indivíduo, não devendo ser fornecido quando produto equivalente e registrado pela autoridade sanitária para determinada indicação terapêutica estiver disponível^{6,7}.

O *European Directorate for the Quality of Medicines – EDQM* – descreve como produto do sangue qualquer produto terapêutico oriundo do sangue humano ou do plasma. Logo, o CSA seria classificado como tal⁸, no entanto, não define especificamente o produto.

O Brasil não possui ato normativo que regule especificamente a produção de CSA, bem como de qualquer outro produto derivado do sangue de uso terapêutico para fins não transfusionais. Entretanto, assim como procederam alguns países, até que se tenha normativa específica, recomenda-se a realização de supervisão do processo produtivo remetendo-se a normas correlacionadas já existentes no que tange à seleção de doador de sangue, coleta e processamento deste material, bem como sua manipulação em ambientes limpos (produção estéril), envase, rotulagem, rastreabilidade e demais etapas que necessitem de controle.

Desta forma, a produção do CSA, em âmbito nacional, deve seguir requisitos da RDC n° 34/2014 (Boas Práticas no Ciclo do Sangue no âmbito da hemoterapia), da RDC n° 214/2018 (Boas Práticas em Células humanas para fins terapêuticos e pesquisa clínica)^{9,10}, bem como de outras normativas que definem critérios para produção estéril, no que couber, como a RDC n° 67/2007, Anexo IV, que trata das Boas Práticas de manipulação de produtos estéreis em

farmácias, considerando as especificidades de cada processo produtivo¹¹.

De acordo com os fatos apresentados e a lacuna regulatória nacional sobre o tema, a Anvisa iniciará processo de criação de normativa específica para regulamentar a produção de produtos terapêuticos, oriundos do sangue para fins não transfusionais.

Desta forma, visando à segurança e à qualidade na produção e utilização do CSA, seguem recomendações e orientações da Anvisa sobre o processo produtivo do CSA, com base na legislação nacional vigente, estudos científicos e regulamentações internacionais relacionadas, mas que devido a lacuna regulatória não são de caráter mandatório.

3. Recomendações e orientações para o Processo Produtivo do Colírio de Soro Autólogo

O Colírio de Soro Autólogo é um produto terapêutico não passível de registro sanitário pela Anvisa, sendo considerado um produto para terapia convencional.

Devido aos riscos envolvidos na produção do CSA e a grande variabilidade na metodologia de preparação, armazenamento e administração foram definidos padrões mínimos para otimizar a eficácia terapêutica, a qualidade e a segurança do produto final.

Desta forma o estabelecimento produtor deve implantar mecanismos de garantia de qualidade de forma a minimizar os riscos de contaminação microbiana, obter rastreabilidade de processos e produtos e proporcionar um produto seguro e de qualidade ao cidadão.

O estabelecimento de saúde que realize as atividades de coleta, produção e dispensação do CSA deve estar regularizado junto a vigilância sanitária competente, incluindo a atividade de produção de produtos estéreis.

Requisitos Gerais

Comprovar o cumprimento dos seguintes requisitos gerais, por meio dos registros:

- apresentação da prescrição médica.
- de acordo com vários protocolos analisados, o colírio de soro autólogo é tipicamente administrado em concentração de 20%, que é baseada na concentração dos fatores biológicos em lágrimas reais, mas são descritas outras concentrações. Assim, caso seja necessária a diluição, o médico prescritor deve indicar o percentual de diluição na prescrição.
- caso a coleta do sangue seja realizada em local diferente do local que irá processar o produto, deve-se garantir a rastreabilidade de todo o processo baseada no documento de solicitação médica para manipulação do produto.
- obtenção de termo de consentimento, assinado pelo paciente, autorizando a coleta do material biológico, bem como a produção do respectivo produto, e relatando os riscos envolvidos.
- existência de procedimentos operacionais padrão (POP) para cada atividade desenvolvida (Coleta, Processamento, Diluição, Envase, Rotulagem, Controle de Qualidade, Armazenamento, Liberação e Instruções de Uso). Caso a coleta seja realizada em local diferente do local de processamento deve haver POP para transporte de acordo com a RDC nº 20, de 10 de abril de 2014 (Dispõe sobre o Transporte de material biológico humano).
- registros e informações sobre todas as etapas do processo produtivo, no que couber a cada

estabelecimento.

- utilização de equipamentos de proteção individual (EPIs) e coletiva (EPCs) em todas as etapas do processo de manipulação do produto biológico visando a segurança do trabalhador.

- todo pessoal envolvido no processo produtivo deve possuir treinamento para realizar as atividades referentes a coleta, transporte, produção, armazenamento e dispensação do colírio.

Triagem do doador

Estabelecer critérios clínicos e laboratoriais para exclusão do paciente, tais como: teor de Hemoglobina, hematócrito, existência de doenças prévias (angina, infarto no miocárdio recente, AVC, doença pulmonar ou cardíaca significantes, com sintomas crônicos sem avaliação médica recente, estenose aórtica) e condição de bacteremia. O uso em crianças e mulheres grávidas deverá ser justificado.

Estabelecer critérios para triagem laboratorial do paciente, tais como: HIV, HCV, HBV e Sífilis de acordo com a RDC 34/2014 aplicando critérios de triagem laboratorial para doação autóloga. O não cumprimento destes critérios, pelo médico prescritor, deve ser justificado e autorizado por meio de consentimento livre, esclarecido e assinado pelo paciente.

A aceitação do doador fora dos critérios clínicos e laboratoriais citados necessita de justificativa médica da prescrição.

Coleta

O local que apenas coleta o sangue deve ser qualificado pelo estabelecimento produtor do colírio. As relações entre estabelecimentos devem ser discriminadas por meio de convênios ou termos de compromisso, principalmente no que relaciona as corresponsabilidades pelo transporte e manutenção das condições adequadas de acondicionamento do material (sangue total ou soro), nos termos da RDC Anvisa n° 20 de 10 de abril de 2014, ou outra norma que venha a substituí-la.

Caso o próprio paciente seja o responsável por este transporte, o material a ser transportado deverá ser entregue pelo estabelecimento coletor ao paciente nas condições de embalagem, acondicionamento e identificação (rotulagem) de acordo com a RDC Anvisa n° 20 de 10 de abril de 2014, ou outra norma que venha a substituí-la com as devidas informações de garantia de conservação e qualidade do material biológico.

Caso o local de coleta utilize sistema aberto para realizar a separação do soro, esta separação deve se dar em ambiente limpo em condições de produção estéril. Não poderá ser utilizado anticoagulante.

A coleta deverá ser realizada com o uso de materiais estéreis e descartáveis:

1. Bolsa de sangue apropriada e sem anticoagulante, ou;
2. Em tubo a vácuo que permita a manutenção do sistema fechado.
3. Seringas e agulhas

O local da punção deverá ser adequadamente limpo e desinfetado.

Produção

Manter a rastreabilidade durante todo o processo produtivo, desde a coleta até a liberação do produto final acabado..

Controlar cuidadosamente todo o processo.

A produção enseja uma série de requisitos para minimizar a contaminação microbiológica da produção, como por exemplo:

- manipulação da matéria prima (sangue total e/ou soro, e diluentes) em ambiente limpo (área classificada ISO 5 conforme subseção II da RDC 214/2018 “ Do Ambiente Limpo” ou equipamento equivalente), em caso de emprego de sistema aberto;
- uso de material estéril e descartável, vale para sistemas abertos e fechados;
- validação do processo produtivo, vale para sistemas abertos e fechados;
- qualificação, manutenção e calibração de equipamentos, vale para sistemas abertos e fechados;
- controle de qualidade de processos e produto final, vale para sistemas abertos e fechados;

Estabelecer o tempo de repouso do sangue total para a promoção da coagulação, antes de iniciar a etapa de centrifugação, mediante validação de processos .

Padronizar as rotação e tempo de centrifugação de acordo com os resultados da validação do processo, considerando a técnica de separação do soro de forma a evitar a hemólise.

A manipulação do sangue total após a centrifugação, para a obtenção do soro, dependerá do tipo de recipiente usado na coleta:

1. O uso de bolsas ou dispositivos em sistema fechado favorece a manutenção da esterilidade, uma vez que não é necessário abrir o sistema para separar o soro da fração celular após a centrifugação.
2. O uso de sistema aberto, como os tubos a vácuo ou outros similares, exige a abertura do sistema no momento da separação do soro. Nesta etapa é necessária a realização da atividade em ambiente limpo, tal como a cabine de segurança biológica classe II, compatível com a infraestrutura de manipulação de produtos estéreis, bem como o uso de seringas e agulhas estéreis e descartáveis.

Não manipular material de mais de um paciente por vez.

Não utilizar conservante ou medicamento.

Destaca-se que a manipulação de material biológico de origem humana em condições inadequadas, sem a realização dos testes de controle de qualidade inerentes às amostras e sem a realização de processos com base em metodologias validadas geram riscos para os usuários, como, por exemplo, contaminação bacteriana e ineficácia do produto e consequentemente agravamento do quadro clínico do paciente.

Envase

Ocorre obrigatoriamente em ambiente limpo utilizando-se materiais estéreis e de uso único,

como seringas, agulhas e frascos estéreis e descartáveis.

- recomenda-se utilizar frasco opaco para evitar degradação da vitamina A;
- pode ser realizada a etapa de filtração esterilizante, usando filtros de 0.2 micrômetros no momento do envase.

Rotulagem

Identificar e rotular adequadamente todos os materiais que entrem em contato com o sangue/soro durante o processo de produção.

A rotulagem do produto final contém minimamente:

- identificação do paciente;
- data de produção;
- data de validade;
- frases de advertência que promovam o uso racional e seguro do produto, tais como: *“Soro autólogo para uso tópico no olho”. “Deve ser conservado congelado e usado no prazo máximo de “XX” meses após a produção”. “Deve ser descartado a cada uso de acordo com orientações médicas”.*

Controle de Qualidade

O controle de qualidade do produto final inclui minimamente:

- inspeção visual, incluindo aspecto da coloração;
- análise de Ph;
- controle microbiológico;

Conservação/Armazenamento do produto final

Definir a temperatura de conservação e o tempo de armazenamento ou prazo de validade do produto final, à partir de dados científicos de literatura indexada, de processos de validação ou estudos de estabilidade.

Liberação

Estabelecer a lista de parâmetros e os processos a serem analisados para a liberação do produto final, com base no controle de qualidade realizado, incluindo-se dentre estes a obrigatoriedade de resultados negativos nos testes microbiológicos do lote produzido.

Cada coleta/processamento de um doador/paciente representa um lote.

O controle de qualidade deve ser aplicado como critério de liberação de cada lote* do produto.

***Lote:** quantidade específica do produto final que se destina a ter caráter e qualidade uniformes, dentro de limites específicos, produzido de acordo com processo único, durante o mesmo ciclo de processamento, evitando ou impedindo a mistura de produtos de dois ou mais tipos ou doadores.

Instrução de uso

Orientar o paciente por meio de material informativo escrito, sobre:

- modo de uso adequado;
- cuidados para a conservação do colírio (temperatura ideal);
- cuidados durante a etapa de transporte;
- descarte dos frascos utilizados;
- possíveis reações adversas ao produto.

Referências do Texto:

1. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopéia Brasileira. 5ª Edição
2. Conselho Federal de Medicina – CFM – Parecer n° 40/2017. Uso terapêutico de colírio de soro autólogo. Outubro, 2017. Disponível em:<
<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2017/40>>.
3. [Francesco Semeraro](#), [Eliana Forbice](#), [Osvaldo Braga](#), [Alessandro Bova](#), [Attilio Di Salvatore](#), and [Claudio Azzolini](#): Evaluation of the Efficacy of 50% Autologous Serum Eye Drops in Different Ocular Surface Pathologies. Hindawi Publishing Corporation-BioMed Research International. Vol. 2014.
4. Victor J. Drew^{1,2}, Ching-Li Tseng^{1,2}, Jerard Seghatchian³ and Thierry Burnouf. Reflections on Dry eye Syndrome Treatment: Therapeutic Role of Blood Products. Frontiers in medicine. February 2018. Vol. 5. Article 33.
5. Qing Pan, Adla Angelina, Andrea Zambrano, Michael Marrone, Walter J Stark, Thomas Heflin, Li Tang, and Esen K Akpek. Autologous serum eye drops for dry eye. Cochrane Database Syst Rev. ; 8.
6. The Royal College of Ophthalmologists. Clinical Guidelines: Serum Eye Drops for the Treatment of Severe Ocular Surface Disease.. September 2017 Review date: September 2020.
7. Medicine and HealthCareThe Products Regulatory Agency. The supply of unlicensed medicinal products (“specials”). MHRA Guidance Note 14. 2014.
8. EDQM. Guide to the preparation, use and quality assurance of BLOOD COMPONENTS. Recommendation No. R (95) 15. 18th Ed.. 2015.
9. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n° 34, de 11 de junho de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue. Brasília, DF, jun 2014.
10. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n° 214, de 07 de fevereiro de 2018. Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas

para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências. Brasília, DF, fev 2018.

11. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Brasília, DF, out 2007.

Referências para as Recomendações:

1. Loyd V. Allen, Jr. Autologous Serum 20% in Sodium Chloride Ophthalmic Solution. U.S. Pharmacist. June, 2016. Disponível em <https://www.uspharmacist.com/article/autologous-serum-20-in-sodium-chloride-ophthalmic-solution>
2. Kazuo Tsubota, Eiki Goto, Hiromi Fujita, Masafumi Ono, Hiroko Inoue, Ichiro Saito, Shigeto Shimmura. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. Br J Ophthalmol 1999;83:390–395.
3. Geerling G, Maclennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. Br J Ophthalmol. 2004;88:1467-1474.
4. Batistuzzo J., Lima Filho A. Formulações Magistrais em Oftalmologia. Acta Farmacêutica Portuguesa. Vol 1. N° 1. Pág. 65-76.
5. MOURATO, Beatriz. Controlo de qualidade de formas farmacêuticas estéreis. 2013. 60 f. Dissertação (Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde. Lisboa.
6. Quinto, G.G.; Campos, M.; Behrens, A. Autologous serum for ocular surface diseases. Arq Bras Oftalmol. 2008;71(6 Supl):47-54.
7. [Francesco Semeraro](#), [Eliana Forbice](#), [Osvaldo Braga](#), [Alessandro Bova](#), [Attilio Di Salvatore](#), and [Claudio Azzolini](#): Evaluation of the Efficacy of 50% Autologous Serum Eye Drops in Different Ocular Surface Pathologies. Hindawi Publishing Corporation-BioMed Research International. Vol. 2014.
8. Victor J. Drew^{1,2}, Ching-Li Tseng^{1,2}, Jerard Seghatchian³ and Thierry Burnouf. Reflections on Dry eye Syndrome Treatment: Therapeutic Role of Blood Products. Frontiers in medicine. February 2018. Vol. 5. Article 33.
9. Qing Pan, Adla Angelina, Andrea Zambrano, Michael Marrone, Walter J Stark, Thomas Heflin, Li Tang, and Esen K Akpek. Autologous serum eye drops for dry eye. Cochrane Database Syst Rev. ; 8.
10. The Royal College of Ophthalmologists. Clinical Guidelines: Serum Eye Drops for the Treatment of Severe Ocular Surface Disease.. September 2017 Review date: September 2020.
11. Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, Yamada M, Mashima Y, Watanabe R, et al. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplantation. 2003; 31(7):579–583. [PubMed: 12692625].
12. Rocha EM, Pelegrino FS, de Paiva CS, Vigorito AC, de Sourza CA. GVHD dry eye treated

with autologous serum tears. Bone Marrow Transplant. 2000; 25(10):1101–1103. [PubMed: 10828873].

13. Tananuvat N, Daniell M, Sullivan LJ, Yi Q, McKelvie P, McCarty DJ, et al. Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. Cornea. 2001; 20(8):802–806. [PubMed: 11685055].
14. Fox RI, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. Arthritis and Rheumatism. 1984; 27(2):459–461. [PubMed: 6712760].



Documento assinado eletronicamente por **Ubiracy Nascimento de Alencar Junior, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 08/06/2018, às 14:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Renata Miranda Parca, Gerente de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos Substituto(a)**, em 08/06/2018, às 15:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0184420** e o código CRC **484EB0D8**.