



**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

# **MANUAL DE BIOVIGILÂNCIA DE CÉLULAS, TECIDOS E ÓRGÃOS HUMANOS**

**2ª Revisão**

**Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária – GGMON**

**Gerência de Hemo e Biovigilância e Vigilância Pós-Uso de Alimentos, Cosméticos e Produtos Saneantes – GHBIO**

**Brasília - DF**

**2020**

*É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.*

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa  
SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200  
CEP: 71.205-050  
Brasília/DF  
Telefone: (61) 3462-6000  
[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)  
[www.twitter.com/anvisa\\_oficial](https://www.twitter.com/anvisa_oficial)  
Anvisa Atende: 0800-642-9782  
[ouvidoria@anvisa.gov.br](mailto:ouvidoria@anvisa.gov.br)

### **Coordenação**

#### **Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária – GGMON**

Fernanda Maciel Rebelo (gerente-geral)  
Cejana Brasil Cirilo Passos (gerente-geral substituta)

#### **Gerência de Hemo e Biovigilância e Vigilância Pós-Uso de Alimentos, Cosméticos e Produtos Saneantes – GHBIO**

Leonardo Oliveira Leitão (gerente)  
Ana Paula Coelho Penna Teixeira (gerente substituta)

### **Elaboração**

#### **Equipe Técnica de Biovigilância**

Lara Alonso da Silva  
Luciana Valéria Ferrari Machado Porto  
Marcelo Augusto Nunes Medeiros

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

## Colaboração e Apoio Técnico

### Comissão Permanente de Biovigilância

Alexia Carla Wachholz Dossa

Alfredo Mendrone Junior

Ana Carolina Machado Gonçalves Pinto

Bartira de Aguiar Roza

Daniela Ferreira Salomão Pontes

Denise Kusahara

Dirceu Greco

Edson Abdala

Eliana Régia Barbosa de Almeida

Evlin Honorato Maia Milan

Fernanda Maciel Rebelo

Fernanda Santos Bordalo

Giuseppe Cesare Gatto

Iara Alves de Camargo

Izilda Augusto dos Santos

João Luís Erbs Pessoa

Joel de Andrade

José Francisco Comenalli Marques Júnior

José Geraldo Lupato Conrado

Karla Salles De Wolf

Lara Alonso da Silva

Leonardo Oliveira Leitão

Leonel Alves de Oliveira

Lígia Camera Pierrotti

Luciana Valéria Ferrari Machado Porto

Lúcio Filgueiras Pacheco Moreira

Lúcio Flávio Gonzaga Silva

Marcelo Cavalcante de Oliveira

Maria Dolores Santos da Purificação Nogueira

Marina Leal Bicelli de Aguiar

Moira Pedrosa Leão

Mônica Maria Paiva Lima

Natalia Ivet Zavattiero Tierno Cabral

Neide da Cruz

Rafael Augusto Dantas Prinz

Renata Pavese

Renato Azevedo Dos Santos Filho

Silvana da Silva Wagner

Simone Barcelos Gutkoski

Simone Carreiro Brasil

Taciana Ribeiro Silva Bessa (*redação*)

Valéria Oliveira Chiaro

Valéria Paes de Lima Fernandes

Vinicius Medina Lopes

### Consultoras *ad hoc*

Cinthia Alt Cavada

Nadia Regina Stella

**Este manual visa orientar os profissionais de saúde acerca de procedimentos relacionados à biovigilância e auxiliar no atendimento ao disposto nos regulamentos vigentes.**

**O manual não cria novas obrigações, devendo ser utilizado por agentes públicos e privados como orientação para o cumprimento da legislação já existente.**

#### Dúvidas e Sugestões:

Contribuições para melhoria desta publicação  
<http://portal.anvisa.gov.br/contato>

## Índice

1. Introdução	05
2. Biovigilância	10
3. Objetivos do Sistema Nacional de Biovigilância	12
3.1 Pressupostos e Diretrizes do Sistema Nacional de Biovigilância	13
4. Escopo de aplicação da Biovigilância	14
5. Atores envolvidos no processo de Biovigilância	16
6. Investigação e Avaliação dos eventos adversos do ciclo de células, tecidos e órgãos	19
7. Notificação e Monitoramento dos eventos adversos do ciclo de células, tecidos e órgãos	24
8. Fluxo de notificação dos eventos adversos decorrentes do uso terapêutico de células, tecidos e órgãos	30
9. Método de notificação	39
ANEXO 1 – Orientações para registro, comunicação e notificação	45
ANEXO 2 – Modelo de Ficha de Comunicação de Incidentes	46
ANEXO 3 - Ficha Notificação Individual de Reações Adversas em Biovigilância	49
10. O que deve ser comunicado?	50
10.1 Incidentes que devem ser comunicados	50
11. O que deve ser notificado?	52
11.1 Reações adversas em doadores	52
11.2 Reações adversas em receptores	52
GLOSSÁRIO	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

## 1. INTRODUÇÃO

A Biovigilância desempenha papel fundamental na qualificação do cuidado em saúde e segurança dos receptores e doadores de células, tecidos e órgãos humanos por meio de ações de monitoramento e controle das atividades relacionadas ao processo de doação e de utilização terapêutica de tais produtos junto aos estabelecimentos de saúde envolvidos.

Considerando principalmente o ritmo acelerado de desenvolvimento científico e tecnológico que resulta em um universo crescente de procedimentos terapêuticos realizados anualmente, mas que por outro lado, carregam consigo os riscos inerentes à sua execução, as ações de biovigilância trazem o conhecimento de informações sobre riscos e eventos adversos ocorridos durante o processo de doação e uso terapêutico de células, tecidos e órgãos humanos, possibilitando assim a realização de um trabalho de diminuição e de prevenção de novas ocorrências. No contexto da vigilância em saúde, as ações de biovigilância devem promover um processo contínuo e sistemático de coleta, consolidação, disseminação de dados sobre eventos adversos, visando o planejamento, estabelecimento de prioridades e à implementação de medidas de prevenção e controle de riscos, de agravos e de doenças.

A ocorrência de eventos adversos resulta em grande impacto nos serviços de saúde, causando o aumento da morbidade, da mortalidade, aumento no tempo de tratamento dos pacientes e nos custos assistenciais, além de repercutir em outros campos da vida social e econômica do País, notadamente no caso dos transplantes, cujo financiamento é quase integralmente feito pelo sistema público de saúde.

Os profissionais de saúde que fazem parte desta rede possuem a responsabilidade de identificar as situações de risco e a ocorrência de reações adversas durante ou após a doação ou tratamento, e posteriormente, realizarem a notificação.

“O Sistema Nacional de Biovigilância (SNB) é formado por todos os entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e os estabelecimentos e profissionais de saúde que desenvolvam quaisquer atividades relacionadas com o ciclo de células, tecidos e órgãos humanos nos processos de transplantes, enxertos, reprodução humana assistida, desde a doação até a evolução clínica do receptor e do doador vivo”.

Os estabelecimentos incluem hospitais, clínicas, consultórios, ambulatórios e serviços de urgência e de emergência, banco de células e tecidos, banco de células e tecidos germinativos, centros de processamento celular, de natureza públicas, privadas, filantrópicas, civis ou militares, que desenvolvam atividades relacionadas ao ciclo de células, tecidos e órgãos humanos (**Figura 1**).



**Figura 1:** Composição do Sistema Nacional de Biovigilância

A Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Essa Lei, em seu art. 8º, dispõe que é competência da Anvisa regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública, entre eles, células, tecidos e órgãos humanos, seus derivados e demais insumos, processos e tecnologias.

A Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009, institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária, para o monitoramento, avaliação, investigação dos eventos adversos e queixas técnicas relacionados aos serviços e produtos sob vigilância sanitária. Também determina a comunicação de riscos, além da elaboração de normas e procedimentos técnicos, como forma de harmonizar as atividades da vigilância pós-uso - Vigipós - dos diferentes entes federados.

A partir deste arcabouço legal foi estruturado um dos componentes do gerenciamento de risco da Vigipós, a Biovigilância, com o objetivo de obter e disponibilizar informações para toda a rede que a compõe sobre os riscos e eventos adversos, a fim de prevenir seu aparecimento ou recorrência, melhorar a qualidade dos processos e produtos, e aumentar a segurança do doador e do receptor.

Como parte integrante dessa rede, o Sistema Nacional de Transplantes (SNT) é responsável pelas atividades relativas ao processo de doação e transplantes de órgãos e tecidos realizados no país. A Lei nº 9.434, de 04 de fevereiro de 1997, conhecida por “Lei dos Transplantes”, dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento, e, atualmente, é regulamentada pelo Decreto nº 9.175, de 18 de outubro de 2017, que institui o Sistema Nacional de Transplantes (SNT). Toda e qualquer atividade relacionada ao processo de doação e transplante de células, tecidos, órgãos ou partes do corpo humano para fins terapêuticos deve observar ao disposto na Portaria de Consolidação - PRC nº 4, de 28 de setembro de 2017, Anexo I, que consolida o

Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Compõem o SNT: a Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes (CGSNT/MS), que exerce o papel de órgão central do SNT e conta com a Central Nacional de Transplantes (CNT) que realiza a coordenação logística e a distribuição de órgãos e tecidos para transplante em âmbito nacional, as Centrais Estaduais de Transplantes (CET), as Organizações de Procura de Órgãos (OPO), as Comissões Intra-hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT), os centros e equipes transplantadoras, laboratórios e bancos de tecidos e células humanas.

Os bancos de tecidos, por sua vez, são regulamentados pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC/Anvisa nº 55/2015 que determina ao banco somente disponibilizar tecidos que estejam de acordo com Boas Práticas, bem como estabelece notificação de forma compulsória na ocorrência de queixas técnicas e eventos adversos.

Conforme estabelecido na legislação, a conformação da rede assistencial em transplantes depende de um planejamento regional hierarquizado para a formação de uma “Rede de Serviços Estadual e/ou Regional de Atenção ao Paciente” composta pelos estabelecimentos de saúde e suas equipes especializadas devidamente autorizadas, responsáveis pela atenção aos pacientes durante o período pré e pós-transplante. Os transplantes de órgãos são realizados em serviços de alta complexidade que funcionam como centros de referência dentro do conceito de hierarquização da rede no SUS. Os transplantes de tecidos, também realizados sob a coordenação do Sistema Nacional de Transplantes, ocorrem em serviços de alta e de média complexidade, especialmente os tecidos ósseos, utilizados em procedimentos odontológicos e ortopédicos.

Ainda como parte da rede de biovigilância, temos os Centros de Processamento Celular, que correspondem aos laboratórios de processamento de medula óssea e sangue periférico, os bancos de sangue de cordão umbilical e placentários denominados centros de processamento celular, regulamentados pela RDC/Anvisa nº 214/2018. A rede assistencial de alta complexidade que atende aos transplantes de medula óssea, autólogos e alogênicos, são, da mesma forma,

responsáveis pela atenção aos pacientes durante o período pré e pós-transplante e, portanto, integrante da rede de biovigilância.

Os centros de reprodução assistida, conhecidos como clínicas de fertilização ou centros de reprodução humana, e os Bancos de Células e Tecidos Germinativos (BCTG), fazem parte da rede de biovigilância, sendo regulamentados pela RDC/Anvisa nº 23/2011. Os centros de caráter público integravam, no âmbito do SUS, a Política Nacional de Atenção Integral em Reprodução Humana Assistida, que chegou a ser instituída pela Portaria nº 426/GM/MS de 22 de março de 2005, atualmente revogada. A portaria considerava que a assistência em planejamento familiar deve incluir a oferta de todos os métodos e técnicas para a concepção e a anticoncepção cientificamente aceitos, de acordo com a Lei nº 9.263, de 12 de janeiro de 1996, que regula o § 7º do art. 226 da Constituição Federal, que trata do planejamento familiar (Portaria de Consolidação GM/MS nº 2, de 28 de setembro de 2017).

## 2. “BIOVIGILÂNCIA”

No mundo todo o termo “biovigilância”, seu conceito e seus objetivos, vêm ganhando maior amplitude nas ações e na rotina dos sistemas e serviços de saúde, que, por sua vez, vem demonstrando cada vez mais comprometimento com o tema, em um entendimento claro e reconhecimento da sua importância para o sistema de saúde. A experiência já adquirida por vários países demonstra que tais sistemas de vigilância podem ajudar a reduzir a morbidade e a mortalidade dos pacientes.

Define-se Biovigilância como o conjunto de ações de monitoramento e controle que abrange todo o ciclo de células, tecidos e órgãos humanos desde a doação até a evolução clínica do receptor e do doador vivo com o objetivo de obter e disponibilizar informações sobre riscos e eventos adversos, a fim de prevenir sua ocorrência ou recorrência. Um programa de biovigilância eficaz deve ser operacionalmente capaz de fornecer as ferramentas essenciais, infra-estrutura e logística necessárias para apoiar a comunicação tempestiva de informações críticas, possibilitando a realização de intervenções efetivas a tempo de evitar maiores danos e proteger a saúde pública.

A Biovigilância, componente do Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Vigipós), implica num fluxo contínuo de coleta de dados, análises e devolutiva das conclusões a todas aquelas pessoas que, por sua responsabilidade no processo, devem estar informadas sobre os eventos. Deve ser aplicada em todos os níveis de atuação, desde o início do processo de doação, incluindo os procedimentos de retirada/coleta, processamento, acondicionamento, armazenamento e distribuição, até a implantação e o seguimento do receptor. Trata-se de uma ferramenta de gerenciamento de risco, estabelecida para melhorar a segurança e a qualidade dos procedimentos e processos envolvidos no uso terapêutico de células e tecidos e no transplante de órgãos humanos.

Gradativamente as notificações se multiplicam, permitindo maior conhecimento sobre a situação de saúde pública e coletiva, podendo, desta

maneira, interferir positivamente no fluxo de processos, contribuindo para a melhoria da qualidade da assistência em saúde.

Essa vigilância sistemática possibilita fornecer alertas precoces em questões de segurança, promover a troca de informações válidas, identificar falhas para aperfeiçoar práticas e promover atividades educacionais que levem a procedimentos clínicos mais seguros e eficazes.

São **elementos fundamentais** dessa vigilância, entre outros:

- Identificação e notificação de eventos adversos que envolvam danos a doadores, receptores ou crianças nascidas após reprodução assistida com gametas ou embriões doados;
- Monitoramento e notificação de eventos adversos que impliquem risco de dano aos doadores ou receptores;
- Garantia de qualidade do serviço e do produto (incluindo controles de processamento e gerenciamento de erros);
- Avaliação de riscos usando dados epidemiológicos e laboratoriais.

### 3. OBJETIVOS DO SISTEMA NACIONAL DE BIOVIGILÂNCIA

A implementação do Sistema Nacional de Biovigilância viabiliza o monitoramento de eventos adversos, levando a medidas preventivas e corretivas e uma melhoria geral na segurança do paciente e do doador vivo, devendo, para isso, identificar, analisar e notificar os incidentes e as reações adversas que podem decorrer do uso terapêutico das células, tecidos e órgãos humanos, a fim de:

- A.** Obter a máxima informação sobre os eventos não desejados ou inesperados detectados e notificados para conhecer a situação real quanto à sua existência e determinantes epidemiológicos;
- B.** Atuar caso a caso na identificação das causas e na prevenção da ocorrência de qualquer dano à saúde associado ao uso terapêutico de células e tecidos e ao transplante de órgãos nos receptores, bem como na retirada de células, tecidos e órgãos nos doadores vivos;
- C.** Verificar os eventos com rapidez para detecção de incidências não usuais e possíveis reações adversas desconhecidas, de novos fatores de risco associados ou situações de risco para determinados grupos da população (transcendência) e propor medidas corretivas e/ou preventivas necessárias oportunas;
- D.** Estabelecer um sistema bidirecional de comunicação de alertas com estados e municípios, além de emissão de alertas internacionais, quando necessário;
- E.** Elaborar indicadores que permitam detectar variações sobre a ocorrência, evolução e resolução dos incidentes e reações adversas, e possibilitar a comparação dos resultados obtidos entre as unidades da federação, bem como dos resultados nacionais em relação aos de outros países com sistemas de biovigilância implantados.

A diretriz da OMS sobre o reporte de eventos adversos enfatiza que a eficácia dos sistemas deve ser medida, não apenas pelo relato e análise de dados, mas também pelo uso de tais sistemas para melhorar a segurança do paciente. Os

Princípios Orientadores da OMS sobre Transplante de Células, Tecidos e Órgãos Humanos, Princípio Orientador nº. 10, afirmam que “o nível de segurança, eficácia e qualidade das células humanas, tecidos e órgãos para transplante, como produtos de saúde de natureza excepcional, devem ser mantidos e otimizados, por meio de uma base contínua de dados”. Isso requer a implementação de sistemas de qualidade, incluindo rastreabilidade e vigilância, com eventos adversos e reações relatadas advindos de material biológico humano de circulação tanto a nível nacional quanto para aqueles exportados.

### **3.1. PRESSUPOSTOS E DIRETRIZES DO SISTEMA NACIONAL DE BIOVIGILÂNCIA**

- I.** Garantia de rastreabilidade
- II.** Confidencialidade das informações prestadas
- III.** Cultura de segurança
- IV.** Não punição

#### **4. ESCOPO DE APLICAÇÃO DA BIOVIGILÂNCIA**

Aplica-se a biovigilância a todos os órgãos, tecidos, células, denominados produtos médicos de origem humana, a serem utilizados para fins terapêuticos em humanos e a todos os processos necessários para que sejam viáveis a sua utilização em um receptor. Os avanços na ciência e na tecnologia da saúde levaram à disponibilização de diversificados produtos biológicos para sustentar e melhorar a qualidade da vida humana, devendo haver monitoramento, garantia de acesso e a disponibilidade de produtos apropriados e seguros.

O conjunto de ações de controle e monitoramento dos eventos adversos relacionados a todo o ciclo do sangue, desde a doação até o uso de sangue e componentes para fins transfusionais é regulado pela hemovigilância, que, atualmente, não faz parte do escopo da biovigilância.

Muitas complicações decorrentes do uso das células, tecidos e órgãos humanos para transplante podem ser consideradas como esperadas, não sendo reportadas ao sistema de vigilância porque estas são percebidas como parte da evolução clínica indesejada (por exemplo, febre, trombose). Algumas delas podem de fato fazer parte do acompanhamento clínico normal dos receptores (por exemplo, eventos causando a falha do enxerto), enquanto outros podem estar associados ao doador ou ao processo devendo ser analisados.

Assim sendo a biovigilância é aplicável a todos os processos, desde a doação até a implantação e o seguimento do paciente que envolva:

- Células, tecidos e órgãos de origem humana utilizados com finalidade terapêutica em humanos, assim como seus derivados, não classificados como produtos de terapia avançada;
- Fragmento de órgãos ou órgãos humanos inteiros não destinados a transplante substitutivo ou complementar e utilizado como um tecido ou fonte de obtenção de células, não classificados como produtos de terapia avançada.

Produtos pertencentes ao escopo da Biovigilância	Produtos que não pertencem ao escopo da Biovigilância
Células, tecidos ou órgãos obtidos do corpo humano e utilizados para fins terapêuticos em humanos, assim como seus derivados, incluindo gametas e embriões.	<p>Células obtidas do corpo humano e utilizadas para regente diagnóstico ou painéis de controle de qualidade (<b>tecnovigilância</b>).</p> <p>Sangue e Hemocomponentes (<b>hemovigilância</b>).</p> <p>Hemoderivados do sangue, proteínas recombinantes (<b>farmacovigilância</b>).</p> <p>Leite materno.</p> <p>Elementos ou produtos de origem animal utilizados com fins terapêuticos.</p>
Células utilizadas em terapia celular convencional, não classificados como terapia avançada	Produtos de Terapias Avançadas ( <b>farmacovigilância</b> )

*ATENÇÃO: Os acidentes laborais não são considerados objetos deste sistema. Entretanto, quando ocorrer uma exposição acidental a agentes infecciosos ou de outro tipo com uma amostra de células ou tecidos cujo risco se desconheça, por uma avaliação inadequada ou identificação incorreta, a ocorrência deverá ser notificada ao Sistema Nacional de Biovigilância.*

## 5. ATORES ENVOLVIDOS NO PROCESSO DE BIOVIGILÂNCIA

O número de atores envolvidos no processo de doação-transplante de **órgãos** e no uso terapêutico de **células e tecidos** é elevado e funcionalmente diferenciado. Da mesma forma, é diferenciado o grau de vigilância e controle a ser aplicado nas diferentes fases deste processo podendo envolver equipes de retirada, bancos de células e tecidos, centros de processamento celular, equipes de transplantes, vigilância sanitária e epidemiológica, entre outros profissionais de saúde.

Trata-se de um processo que requer a mútua colaboração de vários atores, cada um cumprindo sua função específica. Assim teremos diferentes profissionais como, mas não se limitando a, médicos e enfermeiros detectando e relatando eventos adversos ocorridos em receptores; profissionais de doação que detectam e relatam eventos adversos ocorridos em doadores; técnicos de banco detectando e reportando falhas no processamento, armazenamento e distribuição; equipes multiespecializadas investigando causas e definindo ações corretivas e preventivas; profissionais ou organizações governamentais responsáveis publicando e disseminando informações de vigilância, auxiliando no aprendizado através dos casos ocorridos, evitando assim a sua recorrência.

A comunicação apropriada e a coordenação entre as equipes integrantes de cada etapa do ciclo são essenciais para eficiência do sistema de vigilância.

### ➤ **Responsáveis pela Biovigilância**

Cada estabelecimento de saúde e órgão integrante do Sistema Nacional de Transplantes que realiza atividade relacionada aos **transplantes, implantes/enxertos**, assim como os estabelecimentos que realizem **atividade de reprodução humana assistida**, devem designar um profissional responsável por coordenar as ações de biovigilância.

São ações de vigilância:

- A. Identificação
- B. Notificação
- C. Investigação

- D. Avaliação e análise
- E. Comunicação/divulgação
- F. Tratamento e conclusão

Nestas ações podem estar envolvidos todos os profissionais que participem direta e indiretamente na detecção de um potencial doador, seleção do doador, retirada/coleta, processamento, avaliação, armazenamento, distribuição de células, tecidos e órgãos, bem como as equipes médicas que realizam o transplante/implante/enxertia e aquelas que realizam o seguimento dos receptores/pacientes.

São eles:

- Coordenador de transplantes local;
- Equipes de retirada/coleta de células, tecidos e órgãos;
- Equipes de transplante/implante/enxertia de células, tecidos e órgãos;
- Equipes de banco de células e tecidos e centros de processamento celular;
- Equipes de consultórios e centros odontológicos;
- Equipes de clínicas de reprodução humana assistida;
- Equipes que participam do seguimento dos pacientes;
- Equipes das Gerências de Risco e/ou Núcleos de Segurança do Paciente, Setor de Qualidade dos estabelecimentos;
- Vigilância Sanitária (Visa) de estados, Distrito Federal e municípios;
- Vigilância Epidemiológica de estados, Distrito Federal e municípios;
- Coordenadores Estaduais de Transplantes
- Coordenadores do Sistema Nacional de Biovigilância

É da responsabilidade do profissional que identifica o evento adverso a comunicação da sua ocorrência ao profissional responsável de biovigilância do respectivo estabelecimento.

O registro do evento adverso relacionado a biovigilância e sua notificação à coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância é responsabilidade do

profissional designado para executar as atividades de biovigilância do local onde o evento ocorreu.

O profissional responsável de biovigilância, sob o apoio das equipes envolvidas, realizará a investigação dos eventos adversos, acompanhará a tomada de medidas corretivas e preventivas, articulará a interlocução entre os demais estabelecimentos envolvidos no evento adverso e atenderá à autoridade sanitária competente, quando necessário.

## **6. INVESTIGAÇÃO E AVALIAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS DO CICLO DE CÉLULAS, TECIDOS E ÓRGÃOS**

A investigação e a avaliação dos eventos adversos são atividades condicionadas à adequada e completa obtenção das informações necessárias para entendimento e análise do caso. As informações deverão ter por fontes registros hospitalares e prontuários dos doadores e dos pacientes, bem como base de dados de alguns sistemas de informação específicos.

A detecção de casos deriva da observação sistemática, análise de dados clínicos, microbiológicos, radiológicos e anatomopatológicos entre outros, do registro e revisão da documentação do processo de doação e do transplante bem como da situação clínica de pacientes e de doadores vivos.

Deve ser realizada uma avaliação inicial no serviço de saúde onde houve a identificação do evento ou reação adversa antes da realização da notificação do caso, envolvendo o profissional que identificou o evento quando for o caso, e o profissional responsável pela biovigilância na instituição, que concluirá ser um caso passível de notificação ou não.

A avaliação inicial deve ocorrer paralelamente com as demais ações de vigilância, com atenção a casos de doenças ou agravos de notificação compulsória, agentes etiológicos novos, desconhecidos ou incomuns, doenças com evolução grave ou sintomas incomuns, entre outros.

A investigação deve ser iniciada imediatamente após a notificação do caso, seja ele suspeito ou confirmado. Durante a investigação é muito importante a identificação de fatores de risco que possam determinar a ocorrência ou transmissão de uma doença a outras pessoas. Devem ser detectadas e controladas, o mais rápido possível, as ameaças à saúde de potenciais receptores, de receptores já submetidos ao transplante/enxertia/infusão, e de doadores, identificando formas de evitar, interromper a cadeia de transmissão e/ou minimizar os danos, como por exemplo, instituir rapidamente o tratamento terapêutico, propiciando maior probabilidade de sucesso.

A qualidade da informação depende da adequada coleta dos dados gerados no local onde ocorreu a reação adversa. É também nesse nível que os dados

devem primariamente ser tratados e estruturados, passando a ser um relevante instrumento, com capacidade para estabelecer um processo dinâmico de interpretação, avaliação, investigação e aprimoramento das ações.

Deve-se tentar identificar a fonte de infecção ou da doença transmissível e os modos de transmissão e fatores de risco (estabelecimento de uma relação causal), confirmar a quantidade de envolvidos e ocorrência de óbitos, resultados das avaliações clínicas e diagnósticos laboratoriais, e das medidas que já tenham sido empregadas.

Como resultado do preenchimento completo do formulário de notificação poderá ser definido se trata-se de um incidente ou de uma reação adversa.

Ao receber a notificação, a Anvisa, como coordenadora do Sistema Nacional de Biovigilância, realizará a verificação da qualidade das informações contidas no formulário, complementando com as informações necessárias e relevantes junto ao serviço que notificou, e se for o caso, junto aos demais serviços envolvidos, sempre em interlocução com os profissionais responsáveis pela biovigilância das instituições envolvidas. Todos os serviços deverão fornecer a informação relevante e necessária para a correta avaliação, como a situação clínica de receptores e resultados de testes diagnósticos. Ainda pode ser possível complementar a informação por outras fontes disponíveis.

No contexto da biovigilância, a retrovigilância é a investigação retrospectiva relacionada à rastreabilidade das demais células, tecidos ou órgãos de um mesmo doador relacionado com uma notificação realizada. Este termo também é aplicável em investigação de quadros infecciosos graves em receptores, com ou sem manifestação imediata, mas potencialmente imputados ao procedimento terapêutico associado com a célula, tecido ou órgão.

As investigações de retrovigilância podem ser bastante trabalhosas e complexas, considerando que um único doador de órgãos pode fornecer vários tipos de células e tecidos, e alguns destes podem ser utilizados de forma fracionada em muitos receptores, envolvendo desta forma, muitos profissionais e potenciais receptores afetados.

Quando um produto é identificado como contaminado, potencialmente infeccioso ou, de alguma forma, não conforme, as outras células, tecidos ou órgãos captados do mesmo doador ou processados no mesmo lote também serão suspeitos de estar afetados.

Os serviços de saúde, bem como os bancos de células e tecidos, devem considerar a possibilidade de contatar os familiares de doadores falecidos para orientações em relação à confirmação dos resultados laboratoriais, não deixando de informar aos envolvidos, ao mesmo tempo, sobre a maior possibilidade de obtenção de resultados falso-positivos em testes laboratoriais envolvendo doadores falecidos.

Para saber mais sobre notificação de resultados de testes positivos, bem como a investigação de retrovigilância e legislação correspondente, acesse o “**Guia de Inspeção em Bancos de Células e Tecidos – Boas Práticas em Células e Tecidos**” (Brasília: Anvisa, 2017).

Os eventos adversos poderão ser classificados quanto ao tipo (incidente, quase-erro e reação adversa), causa (falha na documentação, falha de identificação, falha de equipamento, falha de material, erro humano ou outras), relação com a fase do processo de doação, gravidade e impacto.

A reação adversa será definida quanto ao **tipo, correlação** com o processo doação-transplante/implante/enxerto, **gravidade e impacto**.

Na medida em que se dispõe de novos dados/informações, deve-se sempre proceder às análises parciais, a fim de se definir o passo seguinte até a conclusão da investigação e verificação da efetividade das medidas de controle adotadas até aquele momento, inclusive medidas de prevenção e intervenções terapêuticas consideradas pertinentes para os pacientes em risco e os pacientes afetados.

Deve-se também utilizar outras fontes de informações que estiverem disponíveis, como casos similares notificados às autoridades sanitárias competentes e já avaliados, que funcionam como uma excelente base de

aprendizagem e aquisição de conhecimento. A biblioteca Notify, apoiada pela Organização Mundial de Saúde, possui essa base de dados internacional, alimentada por especialistas de todo o mundo, disponível de forma gratuita para consultas por meio do portal eletrônico <https://www.notifylibrary.org/>, contendo registros de casos catalogados, relato de seguimento de pacientes transplantados e de doadores vivos.

A gravidade do evento representa um fator que condiciona a urgência no curso da investigação e na implementação de medidas de controle. Em determinadas situações, especialmente quando a fonte e o modo de transmissão já são evidentes, as ações de controle devem ser tomadas empiricamente, mesmo durante ou até mesmo antes da realização da investigação.

Os dados da investigação deverão ser consolidados em um relatório que inclua a descrição do evento (todas as etapas da investigação), destacando-se a causa da ocorrência, indicando inclusive se houve falhas dos serviços de saúde e quais providências foram adotadas para sua correção, se as medidas de prevenção implementadas em curto prazo estão sendo executadas, descrição das orientações e recomendações, a médio e longo prazos, a serem instituídas, realização de alerta aos integrantes da rede, como a CET por exemplo. Este relatório, após a conclusão do processo, deverá ser enviado aos profissionais dos serviços participantes da investigação. A retroalimentação deve ter como base, os resultados de investigação e a análise dos dados, de modo que a da informação seja útil e tenha a oportunidade desejada.

A participação ativa dos profissionais nas ações de avaliação e investigação nos serviços de saúde fortalece o sistema e evidenciam os resultados positivos que podem ser obtidos do trabalho em conjunto, permitindo que o risco possa ser monitorado por meio do registro adequado, levando ao acompanhamento de todo o processo, aumentando a segurança do doador e do receptor de células, tecidos e órgãos humanos. A frequência e agilidade de divulgação das informações analisadas são muito úteis ao aprimoramento dos serviços de saúde.

A investigação dos eventos adversos compreende uma série de atividades complexas e requer responsabilidades compartilhadas entre todos os atores

envolvidos no processo. Dessa forma, o comprometimento institucional, a disseminação de conceitos pelas equipes, lançando-se mão de ferramentas de investigação, são essenciais para a identificação e redução de riscos.

No escopo da gestão de risco, algumas ferramentas que auxiliam na identificação, análise e tratamento de riscos também podem ser utilizadas para a etapa de investigação, por exemplo, o *brainstorming*, diagrama de causa-efeito ou Diagrama de *Ishikawa* ou Espinha de peixe e a ferramenta dos 5 porquês.

## **7. NOTIFICAÇÃO E MONITORAMENTO DOS EVENTOS ADVERSOS DO CICLO DE CÉLULAS, TECIDOS E ÓRGÃOS**

A notificação e o monitoramento dos eventos adversos são realizados pelo profissional responsável designado para desenvolver as ações de biovigilância nos estabelecimentos de saúde, bancos de células e tecidos, bancos de tecidos e células germinativas e centros de processamento celular. Este profissional deverá possuir conhecimento para auxiliar na identificação dos possíveis eventos adversos, sendo o responsável pela realização da notificação e comunicações necessárias com os demais integrantes do sistema envolvidos no processo, atuando como interlocutor, inclusive perante a autoridade sanitária competente.

A notificação é o encaminhamento da informação à autoridade competente do SNVS, por meio do seu sistema informatizado, sobre a ocorrência de evento adverso relacionado aos produtos de interesse sanitário e aos procedimentos técnicos e terapêuticos em doadores e receptores, conforme definido em normas.

Por diversas vezes haverá a necessidade de comunicação com laboratórios, equipes médicas, profissionais de saúde de outras instituições envolvidas, profissionais dos núcleos de segurança do paciente, profissionais integrantes das comissões de controle de infecção hospitalar, núcleos de vigilância epidemiológica hospitalar, integrantes do Sistema Nacional de Transplantes como os integrantes das Comissões Intra-hospitalares de Doação e Transplantes e das Organizações de Procura e Órgãos, entre outros que podem ajudar na investigação.

Mesmo que outro profissional tenha identificado e notificado o incidente ou reação adversa, esta deverá ser comunicada ao profissional responsável de biovigilância, para que este dê o encaminhamento e tome as providências necessárias, como a elucidação de informações, o encaminhamento da investigação decorrente dos eventos adversos e pela aplicação de medidas corretivas e preventivas.

A responsabilidade pela notificação é do serviço de saúde onde ocorreu o incidente ou reação adversa, mas não exime os demais serviços envolvidos da notificação, se o primeiro não o fizer.

Diante de certas situações e de evidências de gravidade não se deve aguardar a confirmação do caso para se efetuar a notificação, o que pode significar perda da oportunidade de adoção das medidas coletivas de prevenção e controle indicadas, devendo ser notificada a simples suspeita, enquanto se promove a avaliação e a investigação.

A notificação de um evento ou de uma reação adversa deverá realizar-se imediatamente quando existir outros pacientes em risco. Caso não haja pacientes em risco a notificação do incidente ou da reação adversa leve e moderada deve ser realizada até o 15º dia útil do mês seguinte à identificação do evento, exceto em caso de reação grave ou óbito que é de notificação imediata, ou seja, até 24 horas após a identificação do evento. (*vide as orientações sobre os prazos de notificação neste guia*)

A notificação da reação adversa para a Anvisa é realizada por meio de formulário padronizado, denominado “**Ficha de notificação individual de reações adversas em Biovigilância**”, disponível em

[http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=15682](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=15682) e que possui campos para as informações mínimas necessárias para a investigação e avaliação do caso, devendo ser preenchida completamente.

Após a realização da notificação e imediatamente em seguida da primeira avaliação, os demais estabelecimentos envolvidos devem se alertados, para que ações preventivas e terapêuticas possam ser realizadas em outros pacientes expostos a riscos ou afetados, além de ativar uma investigação coordenada.

Considera-se evento adverso toda e qualquer ocorrência adversa associada à etapa do ciclo de doação e transplante que possa causar risco para a saúde tanto do doador vivo quanto do receptor, tendo ou não como resultado uma reação adversa.

Para o Sistema Nacional de Biovigilância, os eventos adversos são classificados como:

- **Incidente:** desvio de procedimento operacional ocorrido durante ou após a doação, e antes, durante ou após transplantes/infusões/enxertias ou implantes de órgãos, tecidos e células, **que podem ou não levar a reações adversas.**

Podem ser classificados em dois tipos: os incidentes que provocam reações adversas e os que não as provocam.

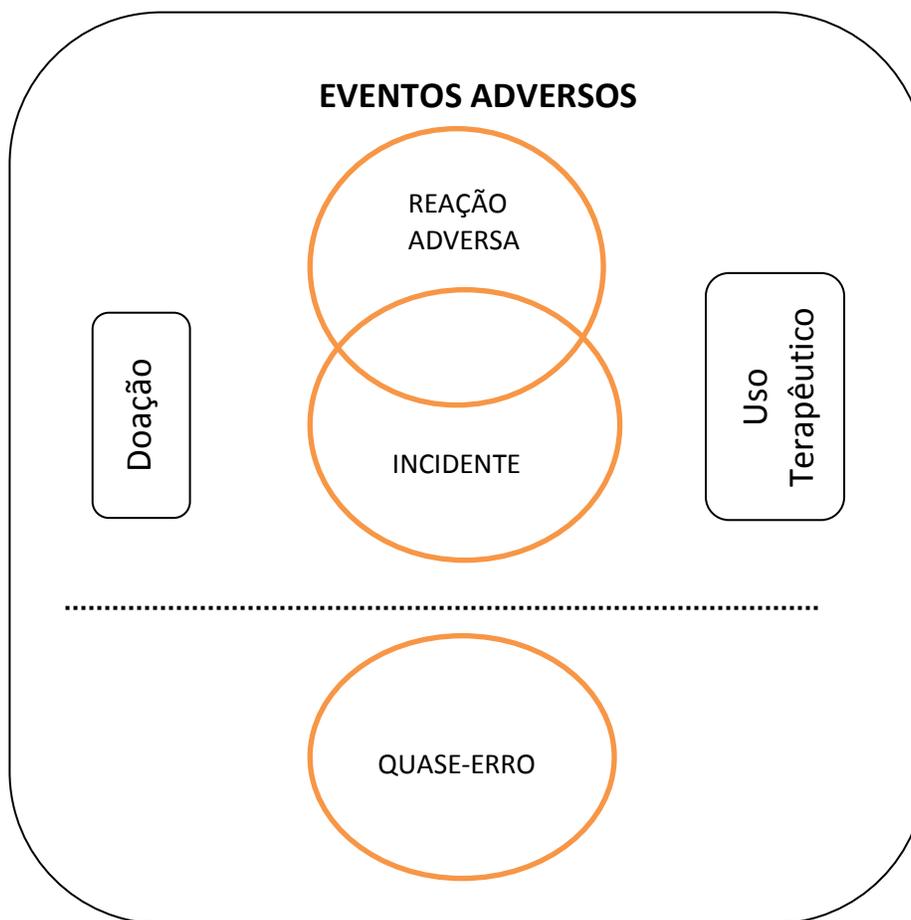
- **Quase-erro (*near-miss*):** Qualquer desvio de um procedimento padrão ou de uma política que **poderia levar** à obtenção, ao enxerto ou implante de células, tecidos ou órgãos de forma incorreta, inapropriado ou inútil, mas que **é detectado antes** do início da doação ou do procedimento. No caso dos transplantes, poderia resultar em troca do órgão, em uma rejeição hiperaguda ou até mesmo em reação adversa no doador vivo.

No Brasil, atualmente, os eventos adversos não caracterizados como reações adversas e que não resultaram em uma reação adversa – denominados de incidentes não graves ou quase erro – devem ser gerenciados no âmbito da gestão de risco e da garantia da qualidade ou no núcleo de segurança do serviço.

- **Reação adversa** à doação ou ao implante/infusão/enxerto/transplante: são **danos gerados, em graus variados**, que atingem os sujeitos dessas ações resultando em óbito ou risco de morte, invalidez ou incapacidade temporária ou permanente, ou que gere hospitalização ou enfermidades, ou, ainda, a prolongação do tempo de enfermidades ou de hospitalização. As reações adversas podem ou não resultar de um incidente.

A **Figura 2** abaixo faz uma representação esquemática dos tipos de eventos adversos adotados pelo Sistema Nacional de Biovigilância. Nela pode-se visualizar uma área de intersecção entre os incidentes e as reações adversas, representando os incidentes que deram origem às reações.

A diferenciação entre estas classificações é importante para o entendimento do fluxo de registro, comunicação e notificação dos eventos adversos descritos mais adiante.



Fonte: Modificado de International Society of Blood Transfusion - ISBT, 2011



**Reação (à doação ou ao transplante de órgãos ou uso terapêutico de células e tecidos):** danos, em graus variados, que ocorrem nos sujeitos dessas ações. Podem ou não resultar de um incidente do ciclo de células, tecidos e órgãos.

**Incidentes:** desvios evidenciados durante ou após a doação ou procedimento que resultam ou não em reações adversas à doação, ou ao transplante de órgãos ou ao uso terapêutico de células e tecidos.

**Quase-erro:** desvio de uma política ou de um procedimento padrão, evidenciado antes do início da doação ou transplante de órgãos, ou uso terapêutico de células e tecidos.

**Figura 2:** Tipos de Eventos Adversos nas diferentes etapas do ciclo de células, tecidos e órgãos.

O preenchimento da ficha deve ser muito cuidadoso, registrando-se, com o máximo de exatidão possível, as informações de todos os seus campos. O investigador poderá acrescentar novos itens que considere relevantes, ou seja, fazer a retificação da ficha sempre que for preciso, bastando acessar o último protocolo gerado após a gravação.

A força e o valor das informações inseridas na notificação dependem da qualidade e fidedignidade com que essa é gerada. Para isso, faz-se necessário que os responsáveis pela sua geração estejam bem preparados para identificar corretamente o caso, realizar uma boa avaliação inicial, e fazer registros claros e objetivos destes e de outros dados de interesse, para que possam refletir a realidade da forma mais verdadeira possível. A representatividade do dado gerado, em função do problema existente, também é outra característica que garante a sua qualidade.

A eficiência da notificação depende da contínua sensibilização dos profissionais, para que estes compreendam a importância da informação, o que deve refletir-se na consolidação de uma rede de notificação, com consequente melhoria da cobertura e da qualidade dos dados disponíveis.

A confiabilidade do sistema de notificação depende, em grande parte, da capacidade dos serviços locais de saúde - que são os responsáveis pelo atendimento dos casos - identificarem, corretamente, as doenças e agravos. Para isso, os profissionais deverão estar tecnicamente capacitados e dispor de recursos complementares para a confirmação da suspeita clínica.

A exposição de falhas através da notificação realizada deve permitir a aprendizagem e o aperfeiçoamento, não devendo ser utilizada como meio de culpabilização, de modo que os atores envolvidos, juntamente com a autoridade reguladora, promovam uma cultura de notificação.

Este guia informa quais reações adversas devem ser notificadas à autoridade sanitária competente, bem como os prazos e as ferramentas específicas para notificação.

A ausência de notificação pode estar permeada por falta de conhecimento, medo de punição e comunicação informal, gerando subnotificações. É preciso

melhorar a interação entre profissionais e a coordenação do Sistema, com ênfase na comunicação e prática educativa. O *feedback* ou retroalimentação regular aos profissionais de saúde, por sua vez, é essencial para estimular a continuidade da notificação dos eventos e das reações adversas. Todas as partes interessadas, as autoridades sanitárias, os bancos de células e tecidos e os profissionais de saúde devem promover uma cultura que incentive a notificação e a comunicação em um contexto não punitivo.

Monitorar a ocorrência de um evento adverso é papel de todos os componentes do SNB. O monitoramento das reações adversas nos doadores vivos e receptores afetados deve ocorrer tanto no serviço onde ocorreu o evento adverso bem como nos outros envolvidos, a depender da abrangência do processo de distribuição de células, tecidos e órgãos, que pode ocorrer nos âmbitos de atuação municipal, estadual e federal. Existem casos, principalmente em transplantes de órgãos, onde a lista única de espera pelo procedimento é estadual, e existem casos de priorização nacional em que os transplantes são realizados em estados diferentes de onde ocorreu a doação, com monitoramento ocorrendo em âmbito federal. O monitoramento no caso dos bancos de células e de tecidos, além de ocorrer em todos os âmbitos de atuação, possui a característica de alto volume de itens ou produtos para saúde/insumos utilizados. Neste caso, os profissionais de saúde devem ser alertados para que contatem seus pacientes, informando-os e avaliando-os para o monitoramento das potenciais reações adversas e, se for o caso, dar início às ações de retrovigilância.

Para a coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância, monitorar e avaliar permanentemente estes dados é um trabalho de extrema importância, contribuindo para o conhecimento, planejamento efetivo e definição de políticas públicas. Também estará sempre atenta no intuito de prevenir, proteger e controlar a propagação internacional de doenças, em casos de necessidade de emissão de alertas internacionais, sempre proporcional e restrita aos riscos em saúde pública.

## 8. FLUXO DE NOTIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS DECORRENTES DO USO TERAPÊUTICO DE CÉLULAS, TECIDOS E ÓRGÃOS

A notificação da reação adversa deve ser feita à coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância por meio da Ficha de notificação individual de reações adversas em Biovigilância, devendo ser realizada pelo responsável designado pelas ações de biovigilância na instituição onde foi detectada a ocorrência. A coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância confirmará o recebimento da notificação ao profissional que enviou a notificação da reação adversa. Para os transplantes de órgãos e tecidos, o coordenador de transplantes local deve estar envolvido desde o início do processo de notificação para que, em determinadas situações de gravidade, ações imediatas sejam desencadeadas, principalmente quando se faz necessária a rastreabilidade da doação, identificação de receptores e doadores envolvidos. Da mesma forma, devem estar atentos os responsáveis técnicos pelos bancos de tecidos e células, centros de processamento celulares, assim como os responsáveis técnicos dos bancos de células e tecidos germinativos.

O estabelecimento do fluxo de notificação em biovigilância é essencial para que a comunicação de risco se torne eficiente, possibilitando que as informações circulem com rapidez, permitindo a realização de ações assistenciais com foco na prevenção e redução de possíveis danos à saúde, bem como ações operacionais visando a interrupção do processo sob risco. O envio do dado deverá ser suficientemente rápido para permitir o desencadeamento oportuno dessas ações, particularmente quando for necessário que estas sejam desenvolvidas por outro nível.

**Hospitais e clínicas** - responsáveis pela detecção de casos suspeitos de eventos ou reações adversas; pela notificação à coordenação do SNB; pela investigação e medidas locais adotadas para resolução dos problemas e para a prevenção de recorrências dos mesmos.

**Bancos de tecidos e células, centros de processamento celular e centros de reprodução humana assistida** – responsáveis pela notificação à coordenação do SNB quando detectado o evento adverso que tenha sido

desencadeado por falha de processo por ele diretamente executado; responsáveis pela realização de quarentenas e recalls de produtos quando relacionados com as notificações, realização e/ou participação nas investigações quando envolvidos com o evento.

**Coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância** - responsável pela análise, avaliação e gestão das notificações recebidas, emissão de comunicados e informações relevantes para os profissionais envolvidos do SNB. A gestão dar-se-á em articulação com o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. A **Anvisa**, como coordenadora do SNB, é responsável pela emissão de alertas nacionais e internacionais, publicação de relatórios, definição de políticas e recomendações conjuntas com o Ministério da Saúde.

Algumas situações requerem a realização de rápida comunicação nacional ou internacional, antes do início da investigação ou confirmação do caso, para facilitar ações urgentes, como um recall de produtos ou materiais críticos ou a quarentena de tecidos ou células.

Alertas rápidos só devem ser emitidos em situações excepcionais, como uma reação adversa de natureza potencialmente grave, risco potencial para outros indivíduos envolvendo bancos de tecidos, implicações abrangentes em saúde pública e necessidade de rápida intervenção.

A depender a abrangência do processo que gerou uma notificação e da gravidade da mesma, a emissão de alertas pode alcançar uma amplitude regional, nacional e até internacional. Os alertas internacionais podem ser desencadeados, principalmente, em casos em que ocorra a utilização terapêutica de células e tecidos para transplantes e reprodução humana assistida em que estes materiais biológicos tenham sido exportados. Não está prevista em nossa legislação a disponibilização de órgãos para transplantes para países no exterior.

Por meio de alertas rápidos, investigações adequadas, comunicação efetiva e compartilhamento de dados, a biovigilância representa uma importante oportunidade de aprendizagem dos envolvidos, tanto em nível local quanto em nível nacional, além de propiciar a redução dos custos dos processos por meio da minimização de erros e ineficiências.

O Fluxo de notificação se inicia quando ocorre a identificação de um incidente ou reação adversa que pode comprometer a qualidade da célula, tecido ou órgão, ou causar dano ao doador vivo ou ao receptor em algum dos seguintes processos:

- 1. Doação/retirada, acondicionamento e transporte da célula, tecido ou órgão;**
- 2. Processamento no banco ou centro de processamento celular, distribuição e transporte ao estabelecimento transplantador/implantador;**
- 3. Procedimento de transplante/enxertia/implante;**
- 4. Seguimento do doador vivo ou receptor.**

O profissional de saúde responsável pela Biovigilância, quando comunicado da ocorrência de um incidente grave ou reação adversa por parte do profissional que identificou o agravo, deve notificar à coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância, a qual, com ajuda da ficha de notificação, avaliará os dados para a prevenção das possíveis consequências para a saúde de outros pacientes, de modo que a análise da incidência ocorra e possa resultar na sua avaliação, interpretação, tomada de decisões e disseminação de informes/alertas aos bancos de células e tecidos ou centros de processamento celular, às coordenações de transplantes local, e demais profissionais envolvidos nos processos de doação-transplante/implante/enxerto de órgãos, tecidos e/ou uso de células.

A coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância confirmará o recebimento da notificação ao profissional que notificou o incidente ou a reação adversa, e ao coordenador de transplantes local, quando pertinente. Da mesma forma, juntamente com o estabelecimento que notificou e com as Visa estadual, distrital ou municipal, será responsável por tratar a informação com todas as entidades que possam estar envolvidas, preservando a confidencialidade da identificação do notificador.

## **1. Doação / retirada, acondicionamento e transporte da célula, tecido ou órgão**

O profissional responsável pela biovigilância do processo de doação é o responsável por investigar e notificar a coordenação do SNB sobre a ocorrência dos incidentes graves e as reações adversas relacionadas com o doador vivo ou à doação e retirada de células, tecidos e órgãos de doador falecido, assim como dos eventos que ocorrerem durante o acondicionamento e o transporte de células, tecidos e órgãos até o estabelecimento, entre eles os centros transplantadores, bancos de células, banco de tecidos ou centros de processamento celular.

A ficha de notificação deve ser enviada pelo responsável de biovigilância do estabelecimento à coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância, contendo a descrição da ocorrência (evento) e as medidas iniciais que tenham sido tomadas para diminuir o seu efeito. No caso em que o incidente grave ou a reação adversa detectada possa ter alguma repercussão imediata nas etapas posteriores, (processamento, distribuição e uso dos produtos), os responsáveis por estas etapas devem ser comunicados sobre o evento.

## **2. Processamento, distribuição e transporte ao estabelecimento transplantador/implantador.**

O profissional responsável pela biovigilância no banco de células, banco de tecidos, banco de células e tecidos germinativos ou no centro de processamento celular é o responsável por investigar e notificar os incidentes ou eventos adversos ocorridos, desde a recepção das células ou dos tecidos, durante os procedimentos executados, a disponibilização/distribuição, ou o transporte das células ou tecidos até o estabelecimento que fará uso do material biológico (centro transplantador, clínica de reprodução humana assistida, clínicas odontológicas, etc.). A ficha de notificação deve ser preenchida e enviada à coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância (Anvisa).

Também se inclui ao escopo de biovigilância qualquer alteração que comprometa a qualidade das células ou tecidos infundidos/implantados/enxertados

que possa ser atribuída às condições de transporte e acondicionamento, bem como aos erros na etiqueta de identificação ou nas instruções que façam referência à manutenção das células ou tecidos até o momento da infusão/implante/enxertia.

No caso em que o incidente grave ou a reação adversa detectada possa ter alguma relação com o processo de doação/coleta/retirada, ou possa ser causado pelo doador relacionado, e o evento detectado possa repercutir nos receptores de tecidos/células e órgãos provenientes deste doador, além de preencher e enviar a ficha de notificação, deve-se contatar o responsável do processo de doação/coleta/retirada para comunicar o acontecido de forma que se possa intervir oportunamente nas possíveis consequências.

### **3. Transplante/Enxertia/Implante da célula, tecido e órgãos e seguimento do paciente**

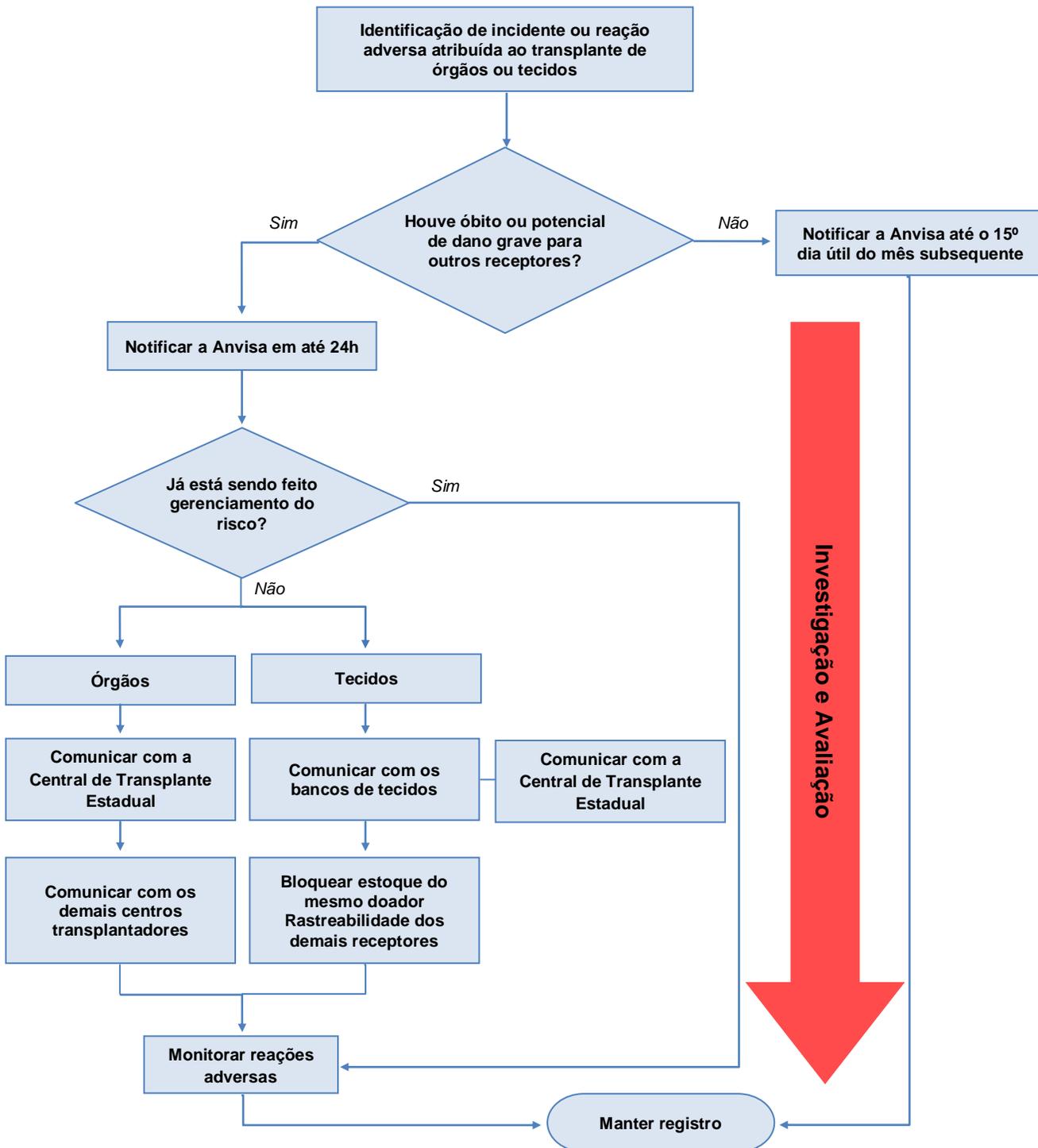
O responsável pela biovigilância do centro transplantador/implantador, da clínica de reprodução humana, ou das clínicas odontológicas, é o responsável em investigar e comunicar os incidentes que ocorram decorrentes com o uso das células, tecidos e órgãos aos estabelecimentos que os forneceram, e notificar as reações adversas, confirmadas ou suspeitas, ocorridas com o receptor à coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância (Anvisa ).

As reações adversas, confirmadas ou suspeitas, ocorridas no receptor e que possam ser atribuídas ao uso da célula, tecido ou órgão devem ser notificadas, tanto as que ocorrem imediatamente após o transplante/enxertia/implante como as que ocorram tardiamente, inclusive durante o período de seguimento do receptor.

No caso em que o responsável em biovigilância do centro transplantador/implantador, clínica de reprodução humana, clínica odontológica ou da equipe responsável pelo seguimento do receptor considere que a reação adversa detectada possa ser decorrente do processo realizado pela equipe de retirada ou pelo banco de células, banco de tecidos, banco de células e tecidos germinativos ou ainda pelo centro de processamento celular, deve-se contatar o responsável de biovigilância dos mesmos para comunicar os fatos.

Os fluxogramas apresentados na sequência (**Figuras 3, 4 e 5**) ilustram como as ações devem ser desencadeadas a partir da identificação do evento.

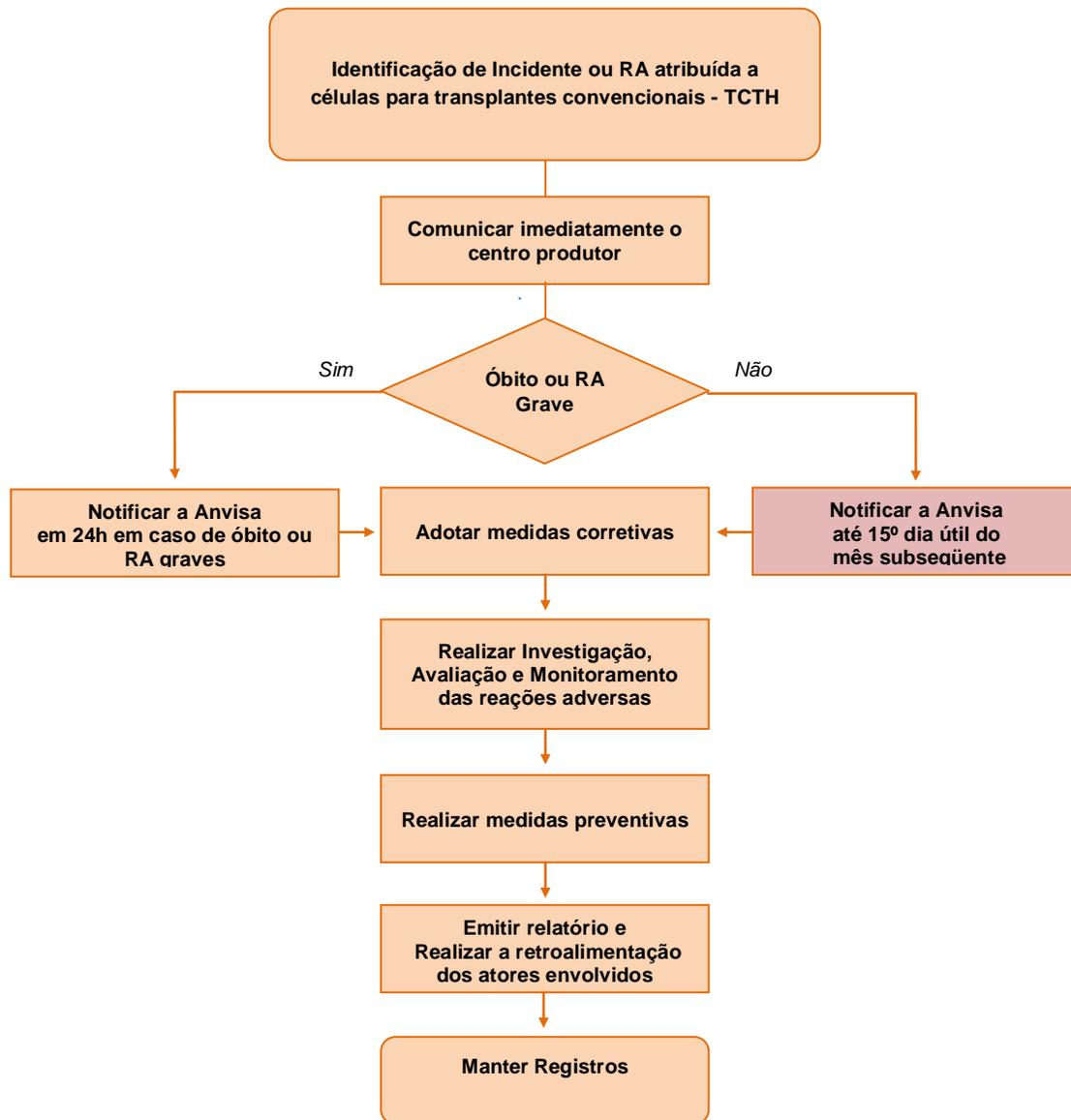
## Notificação em Biovigilância de tecidos e órgãos humanos



**OBS:** Todos os atores envolvidos deverão manter registros do caso, das ações tomadas e dos desfechos.

**Figura 3:** Fluxograma de notificação em Biovigilância de tecidos e órgãos humanos.

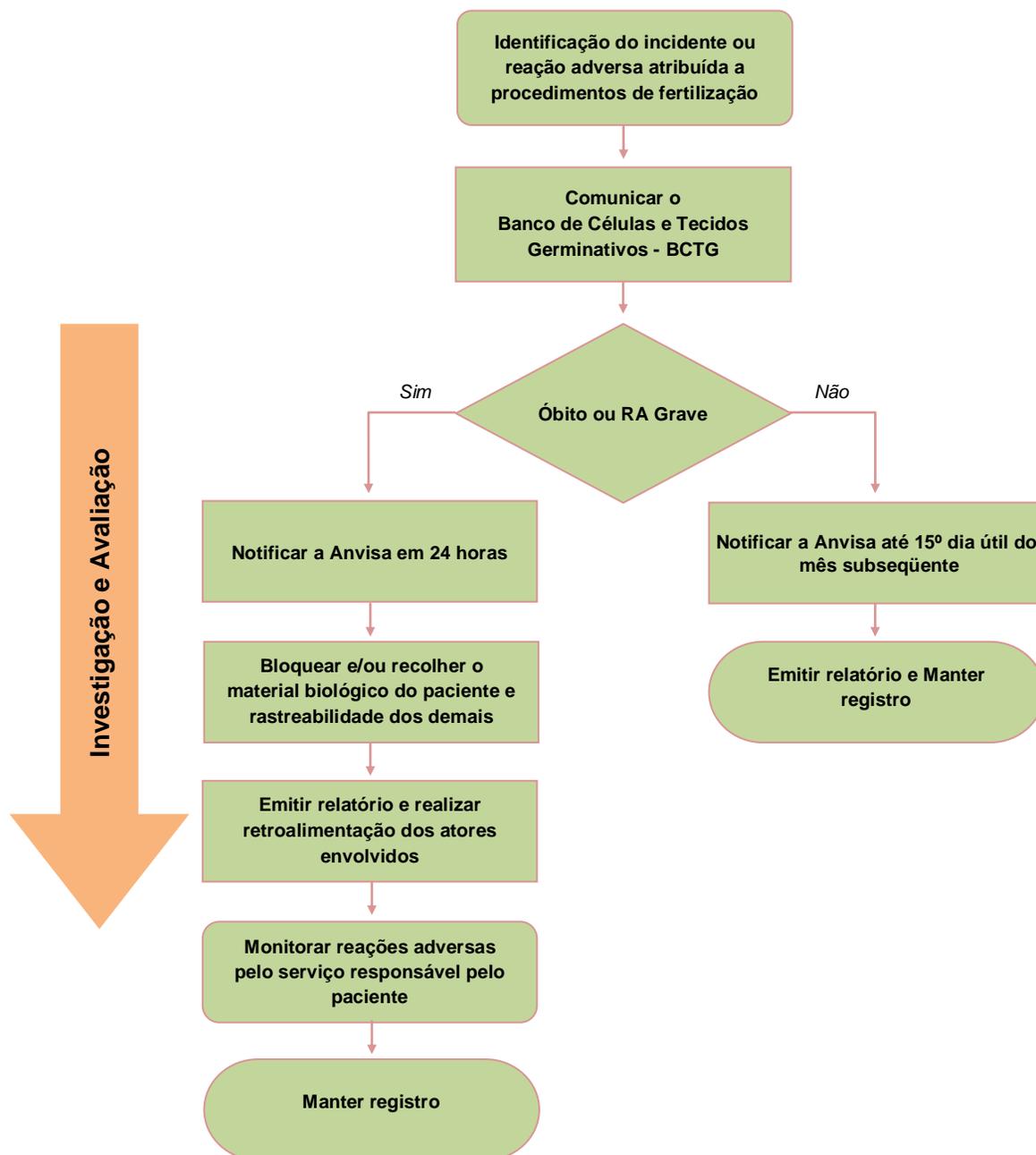
## Notificação em Biovigilância de células para transplantes convencionais



**OBS:** Todos os atores envolvidos deverão manter os registros do caso, das ações tomadas e dos desfechos.

**Figura 4:** Fluxograma de notificação em Biovigilância de células para transplantes convencionais.

## Notificação em Biovigilância de células e tecidos germinativos para reprodução assistida



**OBS:** Todos os atores envolvidos deverão manter registros do caso, das ações tomadas e dos desfechos.

**Figura 5:** Fluxograma de notificação em Biovigilância de células e tecidos germinativos para reprodução humana assistida.

## 9. MÉTODO DE NOTIFICAÇÃO

É essencial saber identificar e avaliar clinicamente o maior número de incidentes, reações adversas, erros ou quase erros com a finalidade de elaborar protocolos de investigação de causas e adotar medidas corretivas e preventivas.

Relatórios oportunos de eventos adversos graves decorrentes de transplantes de órgãos ou de tecidos, da utilização células em transplante convencional e de reprodução assistida, em que houve dano a um doador, dano a um receptor ou dano a uma criança nascida após a fertilização *in vitro*, ou onde um risco de dano grave foi detectado, devem ser identificados e relatados.

O registro dos eventos adversos relacionados ao uso de células, tecidos e órgãos, por meio das fichas de Biovigilância, é o ponto de partida de todo o Sistema de Biovigilância. Trata-se de um ato importante para a Saúde Pública, sendo pois essencial que o médico, cirurgião, odontólogo, biólogo, enfermeiro, farmacêutico e qualquer outro profissional de saúde registrem todos os eventos adversos vinculados à biovigilância.

Algumas situações requerem a realização de rápida comunicação nacional ou internacional para facilitar ações urgentes, como um recall de produtos ou materiais críticos, ou a quarentena de tecidos ou células.

A comunicação imediata permite, por exemplo:

- Romper a cadeia de contaminação, bloqueando imediatamente outras células, tecidos ou órgãos do mesmo doador.
- Calcular o risco residual.
- Localizar “focos geográficos pontuais” (interesse epidemiológico).
- Promover a retroalimentação ou *feed-back*: identificação da(s) falha(s) da cadeia e estabelecimento de medidas corretivas (melhoria da segurança e qualidade dos tecidos).

No entanto, devem-se identificar também os eventos de manifestação tardia (ex: desenvolvimento da doença de Creutzfeldt-Jakob em um receptor de tecido ósseo), além dos eventos de manifestação imediata.

Apresenta-se abaixo as ferramentas básicas para a comunicação dos eventos:

- Ficha de comunicação de incidente
- Ficha de notificação de reação adversa
- Orientação de preenchimento das fichas



### 9.1 Ficha de comunicação de incidente

É um formulário simples a ser elaborado pelo serviço e desenhado para uma coleta dos dados, registro e posterior comunicação dos incidentes aos profissionais responsáveis pela Biovigilância, conforme o grau de urgência, cujo intuito é iniciar, as medidas preventivas e corretivas oportunas no próprio estabelecimento. As ocorrências dos quase-erros e erros também podem ser registradas em fichas de formato semelhante.

A ficha de comunicação de incidente está disponível neste guia **apenas como modelo** de ficha a ser utilizado internamente pelos estabelecimentos. (*Vide modelo de ficha de comunicação neste guia*)

## 9.2 Ficha de notificação de reação adversa

É um formulário utilizado para uma coleta padronizada de dados, seu preenchimento e envio à coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância, para tratamento e análise das informações. (Vide “Orientações para preenchimento da ficha de notificação” disponível por hiperlink na ficha de biovigilância do FormSus/Datasus)

A Ficha de notificação individual de reações adversas em Biovigilância está disponível no endereço eletrônico: [http://formsus.datasus.gov.br/site/unidade.php?id\\_aplicacao=15682](http://formsus.datasus.gov.br/site/unidade.php?id_aplicacao=15682) ou acessível pela página web da coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância (<http://portal.anvisa.gov.br/notificacoes/biovigilancia>). Após seu preenchimento, a ficha deve ser enviada *online* pelo sistema Datasus.

A ficha se destina à notificação (confirmada ou suspeita) de Reações Adversas ocorridas em pessoas doadoras ou receptoras de células, tecidos ou órgãos (CTO) utilizados em procedimentos de transplantes, enxertos e/ou reprodução humana assistida.

A notificação deve ser feita mesmo que a correlação da reação adversa com os procedimentos envolvendo uso de CTO ainda não esteja confirmada (notificar na simples suspeita), e mesmo que nem todas as informações solicitadas estejam disponíveis no momento.

Dúvidas sobre o processo de biovigilância devem ser encaminhadas ao e-mail: [biovigilancia@anvisa.gov.br](mailto:biovigilancia@anvisa.gov.br)

## 9.3 Classificação das reações quanto a gravidade

**Grau 1 – Leve:** Ausência de perigo para a vida do doador e receptor.

**Grau 2 – Moderado:** Perigo, em longo prazo, para a vida do doador e receptor.

**Grau 3 - Grave:** Risco imediato para a vida do doador e receptor.

**Grau 4 - Óbito:** Morte do doador e receptor.

#### **9.4 Classificação das reações quanto a correlação com o Processo doação-transplante/implante/enxerto (*imputabilidade*)**

**Confirmada (Definitiva/Certa):** quando a investigação concluiu que há evidências claras (quadro clínico/laboratorial, vínculo temporal), sem qualquer dúvida acerca da correlação do evento adverso com o procedimento de transplantes/enxertos/reprodução humana assistida.

**Provável:** quando a investigação já concluída, ou ainda em curso, apresenta evidências (quadro clínico/laboratorial, vínculo temporal) que indicam a correlação do evento adverso com o procedimento, mas há dúvidas para sua confirmação.

**Possível:** quando a investigação já concluída, ou ainda em curso, apresenta evidências (quadro clínico/laboratorial/ evolução e vínculo temporal) que indicam a correlação dos sinais e sintomas a outras causas, mas a correlação com o procedimento de transplantes/enxertos/reprodução humana assistida não pode ser descartada.

**Improvável:** quando a investigação já concluída, ou ainda em curso, apresenta evidências (quadro clínico/laboratorial, vínculo temporal) que indicam a correlação dos sinais e/ou sintomas a outra(s) causa(s), mas há dúvidas para a sua exclusão.

**Descartada:** quando a investigação já concluída apresenta evidências (quadro clínico/laboratorial, vínculo temporal) que indicam claramente a correlação dos sinais e sintomas à outra(s) causa(s) e não ao procedimento de transplantes/enxertos/reprodução humana assistida.

**Inconclusiva:** quando a investigação já concluída não encontrou evidências (quadro clínico/laboratorial, vínculo temporal) suficientes para confirmar ou descartar a correlação com o procedimento de transplantes/enxertos/reprodução humana assistida.

#### **9.5 Prazos para notificação**

A notificação deverá realizar-se imediatamente após sua identificação quando existam outros pacientes em risco.

Todo profissional da saúde deve estar alerta e apto a **comunicar** o quanto antes os eventos adversos detectados ao responsável pela biovigilância no serviço

onde ocorreu. O profissional designado pelas atividades de biovigilância deve **notificar** as reações adversas e óbitos à Coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância por meio da Ficha de notificação individual de reações adversas disponível na página web da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/notificacoes/biovigilancia/profissionais>).

Os prazos para o envio da ficha específica de notificação à Coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância na Anvisa são:

- **Óbitos e Reações adversas graves** – A comunicação deve ser feita pelo estabelecimento de saúde onde ocorreu o evento em até 24 horas da ocorrência à autoridade sanitária competente, à todos os atores envolvidos e aos bancos ou centros fornecedores do material biológico envolvido no processo, quando houver, pela via mais rápida, incluindo telefone, fax, meio eletrônico, meio físico ou outra via. A notificação deve ser feita por meio de preenchimento e envio da ficha de notificação de biovigilância à Anvisa em até 24 horas da ocorrência.
- **Reações adversas moderadas e leves** – A comunicação deve ser feita aos profissionais responsáveis pela biovigilância do estabelecimento de saúde onde ocorreu o evento, de acordo com protocolos internos, e aos fornecedores dos insumos envolvidos no processo, quando pertinente. A notificação deve ser feita à Anvisa, pelo estabelecimento de saúde onde ocorreu, em até o 15º dia útil do mês subsequente à identificação do evento.
- **Incidentes** A comunicação deve ser feita aos profissionais responsáveis pela biovigilância do estabelecimento de saúde onde ocorreu o evento, de acordo com seus protocolos internos, e aos fornecedores dos insumos envolvidos no processo, quando pertinente. A notificação deve ser feita, pelo estabelecimento de saúde onde ocorreu, na ficha de notificação individual de reações adversas específica, em até 24 horas, à Anvisa somente quando da identificação de incidentes graves que provocarem uma reação adversa com evolução para óbito.

Todos os eventos adversos (incidentes, reação adversas, erros, quase-erros) quando identificados, independente da gravidade, devem ser registrados pelo serviço onde ocorreu, de acordo com os protocolos internos, em modelos propostos definidos internamente pelos serviços. Os registros devem ser colocados à disposição da autoridade sanitária e das equipes de auditorias internas e externas.

Os bancos de células ou tecidos, bancos de células e tecidos germinativos ou centros de processamento celular, devem ser igualmente comunicados para a tomada de ações corretivas ou preventivas adequadas a cada caso.

## ANEXO 1

### Orientações para o registro, comunicação e notificação dos eventos adversos do ciclo de células, tecidos e órgãos.

#### O QUE REGISTRAR?

**O que:**

- Todos os eventos adversos

**A quem:**

- Registros internos

**Quando:**

- Quando detectados

**Como:**

- Definido internamente pelo estabelecimento

#### O QUE COMUNICAR?

**O que:**

- Eventos adversos graves

**A quem:**

- Equipes de coleta/retirada/transplante
- Estabelecimento fornecedor (insumos/material biológico)
- Autoridade sanitária local

**Quando:**

- **até 24h** da ocorrência

**Como:**

- Fax, telefone, meio eletrônico

#### O QUE NOTIFICAR?

**O que:**

- Incidentes que levaram à ocorrência de Reação Adversa com **evolução para óbito**
- Reações Adversas (**independente da gravidade**)

**A quem:**

- À coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância na Anvisa

**Quando**

- **até 24h** da ocorrência (Óbitos e Reações Adversas Graves)
- 15º dia útil do mês subsequente

**Como**

- Ficha de notificação individual de Reação Adversa de Biovigilância

## ANEXO 2

<b>MODELO – FICHA DE COMUNICAÇÃO DE INCIDENTES</b>						
INSTITUIÇÃO: _____				Data: ____/____/____		
CIDADE/UF: _____						
1. Pessoa que comunica						
1.1 Identidade Nome completo: _____ Cargo: _____ Setor: _____				1.2 Dados de contato Telefone: _____ E-mail: _____ Endereço: _____		
2. Tecido, células, órgão ou outro produto relacionado envolvido						
2.1 Natureza do enxerto ou do produto em contato com o enxerto						
Órgão: _____ Célula: _____				Tecido: _____ Produto relacionado: _____		
2.2 Número de identificação (referência ou número de lote): _____						
3. Descrição do incidente						
3.1 Data de detecção do incidente: ____/____/____						
3.2 Tipo de incidente (descrição): _____ _____ _____						
3.3 Classificação do incidente: _____						
FASE EM QUE OCORREU O INCIDENTE	CAUSA DO INCIDENTE					
	Falta/falha de documentação	Falta/falha de identificação	Falta/falha de equipamento	Falta/falha de material	Falha humana	Outros (especificar)
Seleção do doador						
Retirada/Coleta						
Triagem laboratorial						
Transporte						
Processamento						

Armazenamento						
Distribuição/ disponibilização						
Outros (especificar)						
<b>4. Análises. Ações corretivas e preventivas</b>						
4.1 Investigação e conclusões: _____						
4.2 Descrição das ações realizadas : _____						
4.3 Data de comunicação: ____/____/____						

## ORIENTAÇÕES PARA O PREENCHIMENTO DA FICHA DE INCIDENTES

### 1. Pessoa que comunica

Os dados do profissional que declara o incidente deverão ser preenchidos com a finalidade de facilitar todas as investigações posteriores que possam ser necessárias.

**1.1** Identidade pessoal do profissional que declara o incidente: nome, sobrenome, cargo, setor que trabalha.

**1.2** Os dados de contato do profissional: telefone, fax, e-mail e endereço, quando este for diferente ao local onde identificou o incidente.

### 2. Células, tecidos, órgãos ou outro produto relacionado implicado

**2.1** Natureza do enxerto ou do produto colocado em contato com o enxerto: trata-se da especificação da natureza do produto associado ao incidente: célula, tecido, órgão ou outro produto relacionado direta ou indiretamente com as células, tecidos ou órgãos, como por exemplo, o líquido de preservação.

**2.2** Número de identificação associada à célula, tecido, órgão ou produto relacionado, indispensável para estabelecer a rastreabilidade. No que se refere a um produto relacionado se aconselha a descrição da referência ou número de lote e datas de vencimento ou quantos dados de identificação possam interessar.

### 3. Descrição do incidente

**3.1** Data de detecção do incidente

**3.2** Tipo de incidente: descrição detalhada e efetiva do incidente ocorrido, indispensável para estabelecer a temporalidade, previsibilidade, gravidade e correlação

entre o incidente e as fases dos processos aos quais as células, tecidos e órgãos são envolvidos.

**3.3** Classificação do incidente: trata-se da identificação do momento ou fase do processo de doação – transplante/enxertia/implante em que ocorreu o incidente e sua causa. Deve-se assinalar a fase correspondente.

#### **4. Análises. Ações corretivas e preventivas**

**4.1** Investigação e conclusões: Refere-se à descrição dos processos de investigação, resultados e às conclusões sobre as causas e/ou situações possíveis que tenham motivado e/ou favorecido a ocorrência do incidente informado.

**4.2** Descrição das ações realizadas: Refere-se ao relato das medidas em andamento ou adotadas pelo profissional que reporta o ocorrido com vistas a minimizar os riscos individuais e coletivos, assim como as medidas para evitar a recorrência do incidente.

**4.3** Data de comunicação: Data em que o incidente é comunicado à pessoa responsável pela Biovigilância no estabelecimento.

## ANEXO 3

### Ficha de Notificação Individual de Reações Adversas em Biovigilância

A ficha de notificação é um dos instrumentos de vigilância e deve possuir as informações necessárias para a comunicação, investigação e avaliação dos eventos.

O instrumento determinado pela Anvisa para a notificação de reações adversas em biovigilância é a “**Ficha de notificação individual de reações adversas em Biovigilância**”, criado no formulário FormSus/Datasus.

A Ficha de notificação individual de reações adversas em Biovigilância está disponível no endereço eletrônico: [http://formsus.datasus.gov.br/site/unidade.php?id\\_aplicacao=15682](http://formsus.datasus.gov.br/site/unidade.php?id_aplicacao=15682) ou acessível pela página eletrônica da coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância ( <http://portal.anvisa.gov.br/notificacoes/biovigilancia> ) . Após seu preenchimento, a ficha deve ser enviada *online* pelo sistema Datasus.

As orientações de preenchimento da ficha de notificação podem ser acessadas na própria ficha de biovigilância (em hiperlink) ou na página eletrônica da Anvisa.

## 10. O QUE DEVE SER COMUNICADO?

### **Possíveis incidentes e quase-erros que devem ser comunicados**

Os eventos detectados em uma etapa posterior ou na mesma fase onde tenham sido produzidos, mas que ocorram em momento posterior, quando as células, tecidos e órgãos já tenham sido distribuídos/disponibilizados a terceiros, devem ser considerados como incidentes ou reação adversa em função da transcendência que apresentem. Esta situação deve ser registrada e comunicada porque se supõe que houve um erro no controle da qualidade da etapa onde tenha ocorrido o incidente. Deve-se notificar a Anvisa por meio da Ficha de notificação individual de reações adversas quando identificados incidentes graves que provocarem danos graves ao doador/receptor que evolua para óbito.

#### **10.1 Incidentes que devem ser comunicados sempre que detectados quando células, tecidos e órgãos já tenham sido disponibilizados/distribuídos (lista não exaustiva)**

##### a) Durante o processo de doação, retirada/coleta e atividades dos bancos de tecidos e centros de processamento celular

- História médica: antecedentes não avaliados na seleção, hábitos, erros de valoração na avaliação clínica que poderiam desqualificar o doador como tal.
- Erro de laboratório: ex. Falso negativo para uma sorologia.
- Culturas microbiológicas positivas de amostras coletadas do doador que podem comprometer a viabilidade da célula ou tecido.
- Resultados anatomopatológicos anormais.
- Procedimentos inadequados ou incorretos na retirada/coleta de células, tecidos e órgãos.
- Falhas na identificação do doador ou nos dados do formulário de retirada/coleta. ex: Data de retirada, hora de retirada, nome do doador.
- Não realização de um exame sorológico para doenças transmissíveis em áreas de risco.

- Utilização de insumos inadequados, vencidos, que podem pôr em perigo a qualidade ou a segurança das células, tecidos e órgãos: equipamentos, embalagens, líquidos de preservação.
- Qualquer circunstância, acontecimento ou erro que ponha em perigo a qualidade e/ou a segurança dos enxertos e leva a perda e/ou descarte destes.
- Documentação incompleta ou inexistente que deve acompanhar as células, tecidos ou órgãos encaminhados ao estabelecimento.
- Erros na documentação relativa ao doador que deve acompanhar as células, tecidos ou órgãos.
- Documentação incompleta/falta de identificação nas embalagens que contém células, tecidos ou órgãos / falta de correlação entre documentação as embalagens/rotulagens.
- Falhas de manutenção em instalações de armazenamento com risco de perda ou deterioramento dos tecidos ou células armazenados. Ex: descongelamento de células e tecidos por falha em dispositivos de armazenamento. (**Reação Adversa** para doador/receptor por perda de material nobre insubstituível em procedimento de reprodução assistida ou transplante de medula óssea é passível de notificação).
- Não identificação de amostras para testes de qualificação do doador.
- Transporte em temperatura incorreta àquela que foi validada.
- Erro na identificação ou a leitura da temperatura durante o processamento, o armazenamento ou a distribuição/disponibilização.

b) Etapa prévia ao transplante/enxertia/implante das células, tecidos ou órgãos

- Defeitos nas embalagens que contém as células, tecidos ou órgãos encaminhados ao centro cirúrgico/odontológico, detectados antes do procedimento de transplante/infusão/enxertia/implante.
- Alterações anatômicas do tecido ou órgão que dificultem ou invalidem a implantação.

- Falta de correlação entre as células, tecidos ou órgãos solicitados e o material fornecido pelo banco ou equipe de retirada.
- Documentação incompleta / falta de identificação nas embalagens que contém células, tecidos ou órgãos / falta de coerência entre documentação e etiquetagem.
- Resultados positivos do cultivo prévio ao transplante.
- Distribuição de órgãos inadequados
- Perda do órgão ou busca e retirada inadequada
- Caracterização inadequada do doador ou órgão

## 11. O QUE DEVE SER NOTIFICADO?

**Possíveis reações adversas que devem ser notificadas (*lista não exaustiva*)**

### 11.1 Reações adversas em doadores vivos de células\*, tecidos e órgãos

- ♦ Óbito relacionado à doação
- ♦ Complicação cirúrgica ou não cirúrgica
  - Hemorragias
  - Infecção em sitio cirúrgico
  - Internação ou reinternação

\*= se Células Progenitoras Hematopoiéticas-CPH vide item específico abaixo

### 11.2 Reações adversas em receptores de células, tecidos e órgãos

#### a) Reações adversas comuns a qualquer tipo de tecido ou órgão

1. Problemas cirúrgicos gerais relacionados com o implante
  - Incisão sem implante.
  - Mau posicionamento ou mobilidade do implante.
  - Enxerto de tamanho inadequado.
  - Ruptura ou desprendimento do enxerto.

2. Infecções (infecções imputáveis ao enxerto e/ou associadas ao procedimento do implante).

- Infecção por bactérias, fungos, vírus ou outros agentes parasitários e/ou príons.
- Quadro séptico.
- Infecção transmitida do doador ou contaminação cruzada entre enxertos ou produtos relacionados.

3. Outras

- Neoplasia de qualquer localização não esperada pelas características do receptor.
- Transtornos autoimunes.
- Transtornos degenerativos ou genéticos.
- Rejeição hiperaguda.

#### b) Reações adversas por tipo de tecido

1. Tecido ocular

- Falência do transplante por rejeição do enxerto
- Abscesso orbitário.
- Endoftalmite ou outra infecção oftálmica grave.
- Ceratocone.
- Malignidade possivelmente atribuída ao tecido transplantado.
- Infecção sistêmica possivelmente atribuída ao tecido transplantado.

2. Tecidos cardiovasculares

- Infecção arterial ou venosa do segmento enxertado.
- Ruptura do enxerto.
- Trombose do enxerto vascular.
- Aneurisma do enxerto ou da zona de implante.

3. Valvas cardíacas

- Endocardite.

- Ruptura valvular
- Mau posicionamento (insuficiência) do enxerto.
- Gradiente obstrutivo.
- Rejeição do enxerto.

#### 4. Tecido musculoesquelético

- Osteomielite
- Infecções articulares ou da cápsula.
- Reabsorção / não-integração do enxerto observada fora do período evolutivo habitual.
- Qualquer infecção aguda do enxerto.
- Fadiga mecânica da zona observada fora do período evolutivo habitual.
- Possibilidade de transmissão de doenças infecciosas ou não infecciosas por parte do doador.
- Outras reações adversas que, a critério do profissional que faz o procedimento de enxerto/implante e o que realiza o seguimento do receptor, possam ser atribuíveis ao enxerto.

#### 5. Pele

- Celulite do enxerto.
- Necrose do enxerto.

#### c) Reações adversas por tipo de célula

##### 1. Células Progenitoras Hematopoiéticas (**Receptor**)

- ♦ Reação Hemolítica Aguda ou Tardia
- ♦ Reação Febril não Hemolítica.
- ♦ Reação anafilática relacionada com a infusão.
- ♦ Doença do Enxerto contra Hospedeiro (GVHD - sigla em inglês);
- ♦ Toxicidades relacionadas ao acondicionamento (ao DMSO, por exemplo);

- ♦ Transmissão de Doenças Infecciosas ou não Infecciosas (genética, neoplásica);
- ♦ Rejeição do enxerto.
- ♦ Falha do enxerto por insuficiência de celularidade ou por outro motivo.

## 2. Células Progenitoras Hematopoiéticas (**Doador**)

A descrição da vigilância dos eventos adversos ocorridos na doação durante a coleta de CPH está contemplada no capítulo sobre a Hemovigilância do Doador no **Marco Conceitual e Operacional de Hemovigilância: Guia de Hemovigilância no Brasil**, publicado pela Anvisa em 2015.

Ressalta-se que, a partir da publicação da Resolução de Diretoria Colegiada da Anvisa, RDC/Anvisa nº 339, de 20 de fevereiro de 2020, as diretrizes para o monitoramento desses eventos passam a ser regradas pela Biovigilância.

Sendo assim, as reações adversas decorrente da **doação** de CPH passarão a ser notificadas à Anvisa na ficha disponível no seguinte endereço:

[http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=15682](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=15682)

- ♦ Reação a doação de CPH de sangue periférico
  - Relacionadas à mobilização celular pelo G-CSF
  - Relacionadas ao acesso venoso periférico ou central
  - Relacionada a coleta por aférese (ex: toxicidade, embolia gasosa, etc)
- ♦ Reação a doação de CPH de Medula Óssea
  - Relacionada ao procedimento cirúrgico (ex: hipovolemia, anemia aguda, embolia gordurosa, etc)
  - Relacionada ao procedimento anestésico
- ♦ Complicação cirúrgica ou não cirúrgica
  - Hemorragias
  - Infecção em sítio cirúrgico
  - Internação ou reinternação

### 3. Células Germinativas

- ♦ Complicações peri-operatórias como hemorragias, infecção sítio cirúrgico, outras (doador/receptor)
- ♦ Infecções por bactérias, fungos, agentes virais ou parasitários
- ♦ Síndrome de hiperestimulação ovariana com repercussões graves à paciente
- ♦ Alteração de natureza genética (prole)
- ♦ Doença hemolítica perinatal (prole)

A descrição dos eventos adversos relacionados à Reprodução Humana Assistida seguirá manual específico disponibilizado pela Anvisa .

### 4. Outras Células

- ♦ Transmissão de doenças infecciosas (agentes: bactérias, fungos, vírus, príons ou parasitários)
- ♦ Transmissão de doenças não infecciosas (natureza genética, neoplásica).
- ♦ Reação Hemolítica Aguda ou Tardia;
- ♦ Toxicidades relacionadas ao acondicionamento (ao DMSO, por exemplo);
- ♦ Rejeição hiperaguda

## GLOSSÁRIO

**Ação corretiva:** atividade realizada para eliminar a causa de uma não conformidade existente ou outra situação indesejável, a fim de prevenir recorrência.

**Ação preventiva:** ação tomada para reduzir o potencial de não conformidades ou outras situações indesejáveis.

**Alerta:** Informação recebida ou emitida cujo conteúdo apresenta um carácter de gravidade potencial ou provado que requer a aplicação, em urgência, de ações corretivas ou preventivas. Por extensão, se denomina alerta a situação em que estas ações ou a investigação permanecem pendentes de confirmação diagnóstica ou de encerramento definitivo.

**Amostras biológicas:** sangue, células, fragmentos de tecidos, esfregaços, lavados, entre outros – provenientes de doadores, de receptores, de células coletadas ou de tecidos retirados –, que serão destinados à realização de exames laboratoriais ou testes de controle de qualidade.

**Aplicação:** Qualquer atividade que implique o uso de células ou tecidos em um receptor humano e/ou em aplicações extracorpóreas (se incluem as atividades de implantar, infundir, enxertar ou transplantar).

**Armazenamento:** Manutenção das células ou tecidos sob condições controladas e apropriadas até a sua disponibilização/distribuição.

**Banco de Células e Tecidos Germinativos:** estabelecimento destinado a selecionar, coletar transportar, registrar, processar, armazenar, descartar e liberar células, tecidos germinativos e embriões, para uso próprio ou em doação para procedimento de reprodução humana assistida.

**Banco de tecidos:** estabelecimento que, com infraestrutura física, equipamentos, técnicas e recursos humanos, tem como competências a busca de doadores, entrevista familiar ou com o próprio doador, triagem clínica, social, física e laboratorial de doadores, retirada, identificação, transporte de tecidos para o banco, avaliação, processamento, acondicionamento, armazenamento e disponibilização de um ou mais tipos de tecidos de origem humana para uso terapêutico, podendo ainda fornecer tecidos para pesquisa, ensino, treinamento, controle de qualidade ou validação de processos.

**Biovigilância:** conjunto de ações de monitoramento e controle que abrange todo o ciclo de células, tecidos e órgãos humanos desde a doação até a evolução clínica do receptor e do doador vivo com o objetivo de obter e disponibilizar informações sobre riscos e eventos adversos, a fim de prevenir sua ocorrência ou recorrência,

melhorando a qualidade dos processos e produtos e aumentando a segurança do doador e receptor.

**Células:** Células individuais de origem humana ou os grupos celulares de origem humana quando não estejam unidos por nenhuma forma de tecido conectivo.

**Células germinativas:** gameta masculino (espermatozóide) e gameta feminino (ovócito ou oócito) que podem ser utilizados para a reprodução humana assistida.

**Centro de Processamento Celular:** estabelecimento que possui infraestrutura física, equipamentos, técnicas e recursos humanos, podendo ter como atribuições a captação e seleção de doadores, incluindo a triagem clínica, social, física e laboratorial, a coleta, identificação, transporte, avaliação, processamento, acondicionamento, armazenamento e disponibilização de células de origem humana ou produtos de terapias avançadas para uso terapêutico, podendo ainda fornecer células ou produtos de terapias avançadas para pesquisa, ensino, treinamento, controle de qualidade ou validação de processos.

**Ciclo de células, tecidos e órgãos humanos:** processo sistemático que abrange as atividades de identificação, seleção e notificação do doador, coleta de amostras, triagem clínica, social, física e laboratorial, coleta/retirada de células, tecidos e órgãos humanos, avaliação, processamento, acondicionamento, armazenamento, transporte, disponibilização/distribuição, uso terapêutico e de seguimento dos receptores e doadores vivos de células, tecidos e órgãos humanos;

**Contaminação:** Inclusão acidental ou crescimento de microrganismos nocivos, tais como bactérias, fungos, vírus, príons, protozoários ou suas toxinas e subprodutos. Contaminação é diferente da colonização, que é a presença natural e biológica de microrganismos.

**Comunicação:** é o ato de transmitir uma informação sobre a ocorrência de uma não conformidade/desvio e suas consequências, por telefone, fax, meio eletrônico, meio físico ou outra via mais rápida, aos entes interessados e que necessitem iniciar ações corretivas ou preventivas.

**Cultura de segurança:** conjunto de valores, atitudes, competências e comportamentos que determinam o comprometimento com a gestão da saúde e da segurança, substituindo a culpa e a punição pela oportunidade de aprender com as falhas e melhorar a atenção à saúde.

**Dano:** comprometimento da estrutura ou função do corpo e/ou qualquer efeito dele oriundo, incluindo doenças, lesão, sofrimento, incapacidade ou disfunção e morte.

**Doador:** indivíduo vivo ou falecido cujo corpo é a fonte de obtenção células, tecidos e órgãos humanos.

**Doação:** ato voluntário de doar células, tecidos ou órgãos humanos destinados a aplicação no ser humano.

**Doação autóloga:** coleta prévia de células ou tecidos de uma pessoa para uso próprio em procedimento implante/enxerto programado, ou seja, doador e receptor são o mesmo indivíduo.

**Doação alogênica ou homóloga:** a doação ocorre entre indivíduos da mesma espécie, porém doador e receptor são indivíduos diferentes.

**Equipes de retirada/coleta:** profissionais prévia e expressamente autorizados pelo Sistema Nacional Transplantes - SNT/Ministério da Saúde para realizarem a atividade de retirada e/ou transplante e/ou enxerto/implante de células, tecidos ou órgãos humanos em estabelecimento de saúde, unidade hospitalar ou qualquer outra instituição em todo o território nacional.

**Erro:** Um erro ou falha em executar uma ação planejada conforme pretendido ou aplicação de um plano incorreto que pode ou não causar danos aos pacientes.

**Estabelecimento implantador:** Estabelecimento de saúde, unidade hospitalar ou qualquer outra instituição que realize atividades de uso terapêutico de células, tecidos ou órgãos humanos em humanos. Estes deverão possuir autorização prévia por meio do Sistema Nacional de Transplantes - SNT/Ministério da Saúde quando se tratar de atividades de transplantes.

**Evento Adverso:** Qualquer ocorrência desfavorável relacionada à doação, retirada/coleta, avaliação, processamento, armazenamento, distribuição e ao procedimento de uso terapêutico de células, tecidos e órgãos, em um receptor ou doador, podendo ou não levar à transmissão de uma enfermidade, risco à vida, deficiências ou incapacidades ou hospitalização ou, ainda, a prolongação do tempo de enfermidades ou hospitalização e morte.

**Gestão de Risco:** Aplicação sistêmica e contínua de políticas, procedimentos, condutas e recursos na identificação, análise, avaliação, comunicação e controle de riscos e eventos adversos que afetam a segurança, a saúde humana, a integridade profissional, o meio ambiente e a imagem institucional.

**Imputabilidade:** Avaliação da correlação de uma reação adversa num doador ou receptor com o processo de doação ou uso terapêutico ou a um aspecto da segurança ou qualidade dos tecidos, células e órgãos aplicados.

**Incidente:** Ocorrência de desvio dos procedimentos operacionais ou das políticas de segurança do indivíduo no estabelecimento de saúde relacionada à doação, coleta/retirada, avaliação, processamento, armazenamento e distribuição de células, tecidos e órgãos detectados durante ou após a doação ou ao transplante/infusão/enxerto/implante que podem ou não levar à transmissão de uma enfermidade, morte, risco à vida, deficiências ou incapacidades ou hospitalização ou, ainda, a prolongação do tempo de enfermidades ou hospitalização, em um receptor ou doador vivo.

**Não conformidade:** falha em atingir requisitos previamente especificados.

**Notificação:** ato obrigatório de informar à autoridade sanitária competente do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, por meio de um sistema informatizado, sobre a ocorrência de eventos adversos relacionados ao ciclo de células, tecidos e órgãos humanos.

**Notificação imediata:** Comunicação obrigatória realizada em até 24 horas, a partir do conhecimento da ocorrência de eventos adversos graves e óbitos relacionados ao ciclo de células, tecidos e órgãos humanos, à autoridade sanitária competente do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e aos demais entes que necessitem iniciar ações corretivas ou preventivas imediatas, pela via mais rápida, incluindo telefone, fax, meio eletrônico, meio físico ou outra via.

**Obtenção/Retirada:** Processo pelo qual se obtém as células, tecidos e/ou órgãos humanos com a finalidade de utilização e os produtos derivados destes para aplicação no ser humano.

**Órgão:** Parte diferenciada e vital do corpo humano formada por diferentes tecidos, que mantém sua estrutura, vascularização e capacidade para desempenhar funções fisiológicas com um nível de autonomia considerável.

**Preservação:** Utilização de agentes químicos, alteração das condições do meio ambiente ou aplicação de outros meios durante o processamento de tecidos ou células, a fim de impedir ou diminuir a velocidade de deterioramento biológico ou físico do mesmo.

**Processamento:** Operação ou operações que implicam na preparação, manipulação, preservação e acondicionamento dos tecidos e células destinadas para aplicação no ser humano.

**Quase erro:** Qualquer desvio de um procedimento padrão ou de uma política que **poderia levar** à obtenção, ao uso ou implante de células, tecidos ou órgãos de forma incorreta, inapropriado ou inútil, mas que **é detectado antes** do início da doação ou do procedimento.

**Queixa técnica:** qualquer notificação de suspeita de alteração ou irregularidade de um produto ou empresa relacionada a aspectos técnicos ou legais, independentemente da ocorrência de dano à saúde individual e coletiva.

**Rastreabilidade:** Capacidade para buscar, localizar e identificar as células, tecidos ou órgãos em qualquer passo do processo desde a doação a obtenção, o processamento, a avaliação, o armazenamento e a distribuição até chegar ao receptor ou até serem destinados e/ou destruídos, e, conseqüentemente, a capacidade de identificar o doador, o estabelecimento, as instalações que recebem, processam ou armazenam os tecidos ou células, assim como a capacidade de identificar o receptor(es) em que sejam aplicados o material biológico. A rastreabilidade abrange, da mesma forma, a capacidade de localizar e identificar qualquer dado relevante dos produtos e materiais que estejam em contato com as células, os tecidos e/ou os órgãos.

**Reação adversa:** tipo de evento adverso caracterizado por **uma resposta inesperada observada** no doador vivo ou no receptor, levando a dano(s), em graus variados, incluindo doenças transmissíveis, relacionadas à doação ou ao uso terapêutico de células, tecidos e órgãos humanos **que resultem em** óbito ou risco de morte, invalidez ou incapacidade temporária ou permanente, ou que gere hospitalização ou enfermidades, ou, ainda, a prolongação do tempo de enfermidades ou de hospitalização.

**Recall:** Remoção do uso de tecidos ou células específicos armazenados ou distribuídos, suspeitos ou conhecidos como potencialmente nocivos.

**Receptor:** indivíduo que recebe o transplante, infusão, enxertia ou implante de células, tecidos, órgãos ou seus produtos derivados.

**Registro:** Procedimento administrativo que mantém informações acessíveis e rastreáveis sobre os atos técnicos a que foram submetidos doadores, receptores e os produtos de interesse sanitário, com ou sem previsão em normas.

**Retrovigilância:** trata-se da investigação retrospectiva relacionada à rastreabilidade de tecidos, células ou órgãos provenientes de um doador que apresentou viragem de um marcador (soroconversão) ou de um receptor que veio a apresentar marcador positivo para uma doença transmissível. Também pode ser aplicável em casos de detecção de positividade em análises microbiológicas e investigação de quadros infecciosos bacterianos em receptores, sem manifestação imediata, mas potencialmente imputados ao implante, transplante ou enxerto.

**Segurança do paciente:** redução, a um mínimo aceitável, do risco de dano desnecessário associado à atenção à saúde.

**Tecido:** Toda parte constituinte do corpo humano formada por células unidas por algum tipo de tecido conectivo.

**Tecido germinativo:** tecido de origem ovariana ou testicular, contendo células germinativas que podem ser utilizados para a reprodução humana assistida.

**Uso alogênico:** Processo no qual as células ou tecidos são extraídos de uma pessoa e aplicados em outra.

**Uso autólogo:** Processo no qual as células ou tecidos são extraídos e aplicados na mesma pessoa.

**Uso direto:** Qualquer procedimento no qual as células são obtidas e usadas sem que haja nenhum tipo de processamento ou armazenamento prévio.

**Uso terapêutico:** é a transferência de células, tecidos, órgãos humanos ou seus produtos em um mesmo indivíduo (uso autólogo) ou entre indivíduos de uma mesma espécie (uso alogênico) com o objetivo de obter propriedades terapêuticas, sendo sinônimo de transplante, infusão, enxertia ou implante.

**Validação:** ato documentado que fornece evidências que provem que, com um elevado nível de garantia, um determinado procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente funciona de forma consistente e reprodutível a um determinado produto que cumpre os requisitos e atributos que se tenha predeterminado. Um processo é validado com o objetivo de provar a sua efetividade para um uso determinado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 30 de outubro de 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde - SUS. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 23 de julho de 2009.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 23, de 27 de maio de 2011 Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 30 de maio de 2011.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 63, de 25 de novembro de 2011. Dispõe sobre os Requisitos de Boas Práticas de Funcionamento para os Serviços de Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 28 de novembro de 2011.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 26 de julho de 2013.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 51, de 29 de setembro de 2014. Dispõe sobre a Rede Sentinela para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 01 de outubro de 2014.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 55, de 11 de dezembro de 2015. Dispõe sobre as Boas Práticas em tecidos humanos para uso terapêutico. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 14 de dezembro de 2015.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 01, de 17 de março de 2015. Dispõe sobre os procedimentos, normas e diretrizes do sistema nacional de hemovigilância citados na Resolução da Diretoria Colegiada nº 34, de 11 de junho de 2014, que dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 18 de março de 2015.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Marco Conceitual e Operacional de Hemovigilância: Guia para a Hemovigilância no Brasil**, 2015. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/hemovigilancia> (acesso em 30/10/2018).

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 214, de 02 de fevereiro de 2018, que dispõe sobre as Boas Práticas em Células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 22 de fevereiro de 2018.

\_\_\_\_\_ Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 339, de 20 de fevereiro de 2020, que dispõe sobre a instituição do Sistema Nacional de Biovigilância. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 26 de fevereiro de 2020.

\_\_\_\_\_ Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Inspeção em Bancos de Células e Tecidos. Boas Práticas em Células e Tecidos. Parte II. A Garantia da Qualidade**, 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/sangue/publicacoes> (acesso em 25/10/2018).

COUNCIL OF EUROPE. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). **Guide to the quality and safety of organs for transplantation**. 7th Edition, 2018.

COUNCIL OF EUROPE. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). **Guide to the quality and safety of tissues and cells for transplantation**. 4th Edition, 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **The Notify Guide on Vigilance and Surveillance - Vigilance and Surveillance (V&S) of Medical Products of Human Origin (MPHO)**. WHO Press; 2017.

