



Nota Técnica n.º 008/2016/GSTCO/GGMED/DIARE/ANVISA

Referência	RDC nº 72, de 30 de março de 2016
Assunto	Critérios técnicos para o gerenciamento do risco sanitário de células, tecidos germinativos e embriões humanos para uso terapêutico frente aos casos de infecção por vírus Zika no Brasil.

1) Segundo dados do Ministério da Saúde (MS) o vírus Zika encontra-se amplamente distribuído pelo país, com casos confirmados por meio de testes laboratoriais¹. Além dos sinais e sintomas clássicos resultantes da infecção pelo vírus Zika (síndrome exantemática ou exantema maculopapular pruriginoso, febre intermitente, conjuntivite não purulenta, artralgia, mialgia, dor de cabeça, além de outros sinais e sintomas menos frequentes, tais como vômito, dor de garganta, tosse e hematospermia), a presença do vírus em gestantes tem sido associada ao aumento expressivo dos casos de microcefalia e óbitos de recém-nascidos no país. A existência de uma relação entre a infecção de gestantes pelo vírus e os casos de microcefalia em bebês, inédita na literatura nacional e internacional, bem como de outras manifestações neurológicas graves em pacientes de demais faixas etárias, é evidenciada pelo caráter neurotrópico do vírus²⁻³.

2) A investigação laboratorial para os casos suspeitos de infecção pelo vírus Zika inclui o diagnóstico inespecífico (por meio da realização de exames hematológicos, análise de diversos marcadores séricos, exames de imagem e oftalmológicos) e o diagnóstico específico o qual se baseia na detecção *in vitro* de material genético - RNA viral, por técnica de biologia molecular ou de anticorpos circulantes contra o vírus, a partir de amostra do paciente.

3) O principal modo de transmissão do vírus Zika é por meio da picada de mosquitos do gênero *Aedes*, incluindo *A. aegypti*. No entanto, evidências indicam que o vírus também é transmitido por via sexual⁴⁻⁹ e por meio de transfusão de sangue¹⁰⁻¹².

4) Com o objetivo de esclarecer, detalhar e orientar a aplicação de requisitos definidos na RDC nº 72/2016 e determinação para o gerenciamento de risco frente a microcefalia causada por vírus Zika, estabelece-se as seguintes orientações:

a. Em se tratando de pacientes que realizam procedimentos com células e tecidos germinativos para uso próprio:

a.1 para as pacientes mulheres, o BCTG deve providenciar/verificar a realização de teste laboratorial para detecção do anticorpo contra o vírus Zika (IgM) em amostra de soro ou plasma, de acordo com instrução do fabricante do conjunto diagnóstico. Caso o resultado seja reagente ou inconclusivo, a paciente deve repetir o teste sorológico (IgM) em prazo mínimo de 30 (trinta) dias após o primeiro teste, ou realizar, em prazo inferior ou conforme definido por protocolo do próprio BCTG, teste laboratorial por técnicas de biologia molecular para o vírus Zika. A partir de



resultado não reagente – ausência de anticorpo IgM- ou negativo - não detecção do RNA viral - e, da ausência de sinais e sintomas clássicos e neurológicos de infecção pelo vírus Zika, pode ser dado início aos procedimentos de estimulação ovariana e coleta oocitária;

a.2 para os pacientes homens, o BCTG deve providenciar/verificar a realização de teste para detecção do anticorpo contra o vírus Zika (IgM) em amostra de soro ou plasma, de acordo com instrução do fabricante do conjunto diagnóstico. Caso o resultado seja reagente ou inconclusivo, o paciente deve realizar, a qualquer momento após a testagem sorológica, o teste de biologia molecular para marcadores de infecção pelo vírus Zika em amostras de sêmen, segundo protocolos definidos pelo próprio BCTG e instruções de uso dos conjuntos diagnósticos adotados. O Banco pode decidir por providenciar/verificar a realização de teste de biologia molecular no primeiro momento sem antes realizar a pesquisa sorológica de IgM. Tal exigência se faz necessária devido à permanência do vírus Zika no sêmen, mesmo após seu desaparecimento da corrente sanguínea⁷. A partir de resultado não reagente ou negativo e, da ausência de sinais e sintomas clássicos de infecção pelo vírus Zika, pode ser dado início aos procedimentos de coleta e processamento seminal;

a.3 para os casais que se submeterão aos procedimentos de reprodução humana assistida e que utilizarem sêmen de doador armazenado em BCTG, a realização de triagem sorológica para o vírus Zika no paciente homem não é necessária, uma vez que seu material (sêmen) não será utilizado nas técnicas realizadas;

a.4 para os casais que se submeterão aos procedimentos de reprodução humana assistida que utilizarem oócito de doadora ou que forem realizar a transferência de embriões já congelados pelo BCTG, é necessária a triagem laboratorial para o vírus Zika, uma vez que a infecção das gestantes tem sido associada ao aumento expressivo dos casos de microcefalia e malformações congênitas em recém-nascidos¹³. Deve-se utilizar o algoritmo para testagem amostras de pacientes mulheres.

a.5 o prazo de validade dos exames de triagem laboratorial para a realização dos procedimentos de coleta do oócito ou do sêmen deve ser de, no máximo, até 30 (trinta) dias antes da respectiva coleta dos gametas. Durante esse período, entre o início dos procedimentos de estimulação ovariana e a coleta oocitária e seminal, o BCTG deverá intensificar o monitoramento dos pacientes, incluindo os sinais e sintomas clássicos e neurológicos da infecção pelo vírus Zika.

b. Em se tratando de potenciais doadores de gametas (espermatozoides e oócitos) e embriões:

b.1 o questionário de triagem clínica e epidemiológica do doador deve considerar a avaliação de sinais e sintomas clássicos e neurológicos referentes à infecção pelo vírus Zika;

b.2 os potenciais doadores de gametas e embriões deverão ser submetidos ao mesmo esquema de testes laboratoriais para detecção de infecção pelo vírus Zika



discriminado conforme algoritmo de testagem (III ou IV) detalhado no anexo desta nota;

b.3 Em caso de doação de oócitos à fresco, os resultados dos testes laboratoriais devem ser obtidos com prazo máximo de 5 (cinco) dias antes da coleta oocitária e com prazo mínimo imediatamente anterior à transferência do embrião à receptora. Idealmente, a data da coleta do sangue para a realização da triagem laboratorial deve ser a mais próxima possível da data da transferência do embrião. Este prazo visa minimizar a exposição da receptora ao risco de infecção pelo vírus Zika frente às limitações tecnológicas de detecção relacionadas ao período de janela diagnóstica.

b.4 De acordo com a Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) n^o 2.121/2015, que estabelece normas éticas para a utilização das técnicas de reprodução assistida, a doação de oócitos configura-se exclusivamente na situação identificada como doação compartilhada, em que doadora e receptora, participando como portadoras de problemas de reprodução, compartilham do material biológico. Neste caso, a potencial doadora deve se submeter a uma primeira triagem laboratorial como paciente (uso próprio) e, posteriormente, dentro do prazo explicitado no item b.3.

b.5 Para efetivação da doação, os potenciais doadores de gametas e embriões criopreservados, deverão ter seus testes laboratoriais para marcadores de infecções transmissíveis, incluindo a infecção pelo vírus Zika, repetidos em prazo igual ou superior a 180 (cento e oitenta) dias da primeira testagem.

b.6 recomenda-se que os potenciais doadores, com diagnóstico clínico ou laboratorial de infecção pelo vírus Zika, sejam considerados inaptos por um período de 180 (cento e oitenta) dias, contados da data do diagnóstico da infecção;

b.7 recomenda-se que os potenciais doadores que tiveram relação sexual nos últimos 30 (trinta) dias com homem que apresentou diagnóstico clínico ou laboratorial de infecção pelo vírus Zika neste mesmo período de tempo, sejam considerados inaptos por 180 (cento e oitenta) dias contados da data da triagem do potencial doador.

c. Para fins de importação de gametas e embriões:

Considerando a RDC n^o81/2008, que dispõe sobre o regulamento técnico de bens e produtos importados ficam determinados os seguintes critérios para importação de gametas e embriões para doação:

c. 1 Para o material que foi coletado pelo BCTG após 30/03/2016 e que seja proveniente de áreas com infecção ativa do vírus¹³, a documentação comprobatória da realização da triagem laboratorial para o vírus Zika é necessária e será exigida para o deferimento e liberação sanitária das amostras importadas;

c. 2 Para o material que foi coletado pelo BCTG, após 30/03/2016, e que não seja proveniente de áreas com infecção ativa do vírus, apresentar para análise da



GSTCO/GGMED/DIARE/Anvisa, comprovação de realização da triagem clínica dos doadores, que contemple, dentre outros:

- se o indivíduo obteve diagnóstico clínico ou laboratorial do vírus de infecção pelo vírus Zika nos últimos 180 (cento e oitenta) dias;
- se foi avaliada a informação de que o indivíduo tenha residência ou viajou para áreas com transmissão ativa do vírus Zika nos últimos 180 (cento e oitenta) dias;
- se o indivíduo teve relação sexual, nos últimos 180 (cento e oitenta) dias, com homem proveniente de áreas com transmissão ativa do vírus Zika.

d. Para fins de monitoramento e notificação de eventos e reações adversas

d.1 intensificar o monitoramento de reações adversas nas gestantes, incluindo os sinais e sintomas clássicos e neurológicos da infecção pelo vírus Zika, nas duas semanas imediatas à gravidez;

- orientar os doadores sobre a importância de informar ao BCTG o aparecimento de qualquer sinal ou sintoma clássico do vírus Zika, até 15 (quinze) dias após a doação, a fim de que os serviços possam realizar o gerenciamento do risco sanitário dos materiais biológicos distribuídos ou ainda em estoque, bem como o acompanhamento dos eventuais receptores.

d.2 Os serviços de saúde, incluindo os BCTGs, devem notificar à Anvisa os casos identificados de transmissão do vírus Zika, suspeitos ou confirmados, por meio do formulário *on line* de notificação individual (caso a caso) de reações adversas relacionadas ao processo de Biovigilância, disponível no endereço eletrônico: http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=15682. As reações graves e os óbitos devem ser notificados à autoridade sanitária competente em até 72 (setenta e duas) horas após a detecção.¹⁸

e. Recomendações adicionais:

e.1 Os kits para a triagem laboratorial para o vírus Zika devem ser regularizados junto à Anvisa. Para verificar se um kit (conjunto diagnóstico) encontra-se regularizado junto à Anvisa, acessar o link

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Servicos/Consulta+a+Banco+de+Dados/Produtos+para+a+Saude>

e.2 Podem ser utilizados os denominados “testes rápidos” para a detecção de marcador de infecção pelo vírus Zika (IgM), ao invés do teste laboratorial convencional. Entretanto, conforme se lê, frequentemente, nas instruções dos fabricantes destes tipos de kit, resultados falso-positivos são comuns e passíveis de ocorrer devido às reações cruzadas com outros flavivírus, incluindo o vírus da Dengue. O BCTG que optar por executar o teste rápido em suas instalações físicas



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

deverá seguir a RDC nº 302, de 13 de outubro de 2005, a qual dispõe sobre o Regulamento Técnico para o funcionamento de Laboratórios Clínicos e possuir:

- um profissional legalmente habilitado para a realização dos ensaios;
- área específica para a preparação, análise e leitura dos resultados;
- sistemática de registro, revisão e liberação de resultados por profissional habilitado.

5) Informamos ainda que outras recomendações podem ser complementadas em nota técnica futura com base nas atualizações das informações epidemiológicas divulgadas.

Brasília, 19 de maio de 2016

RENATA MIRANDA PARCA

Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária
GSTCO/GGMED/DIARÉ/ANVISA

De acordo, aprovo a Nota Técnica e solicito a publicação às Vigilâncias Sanitárias e aos Bancos de Células e Tecidos Germinativos.

Brasília, 19/05/2016.

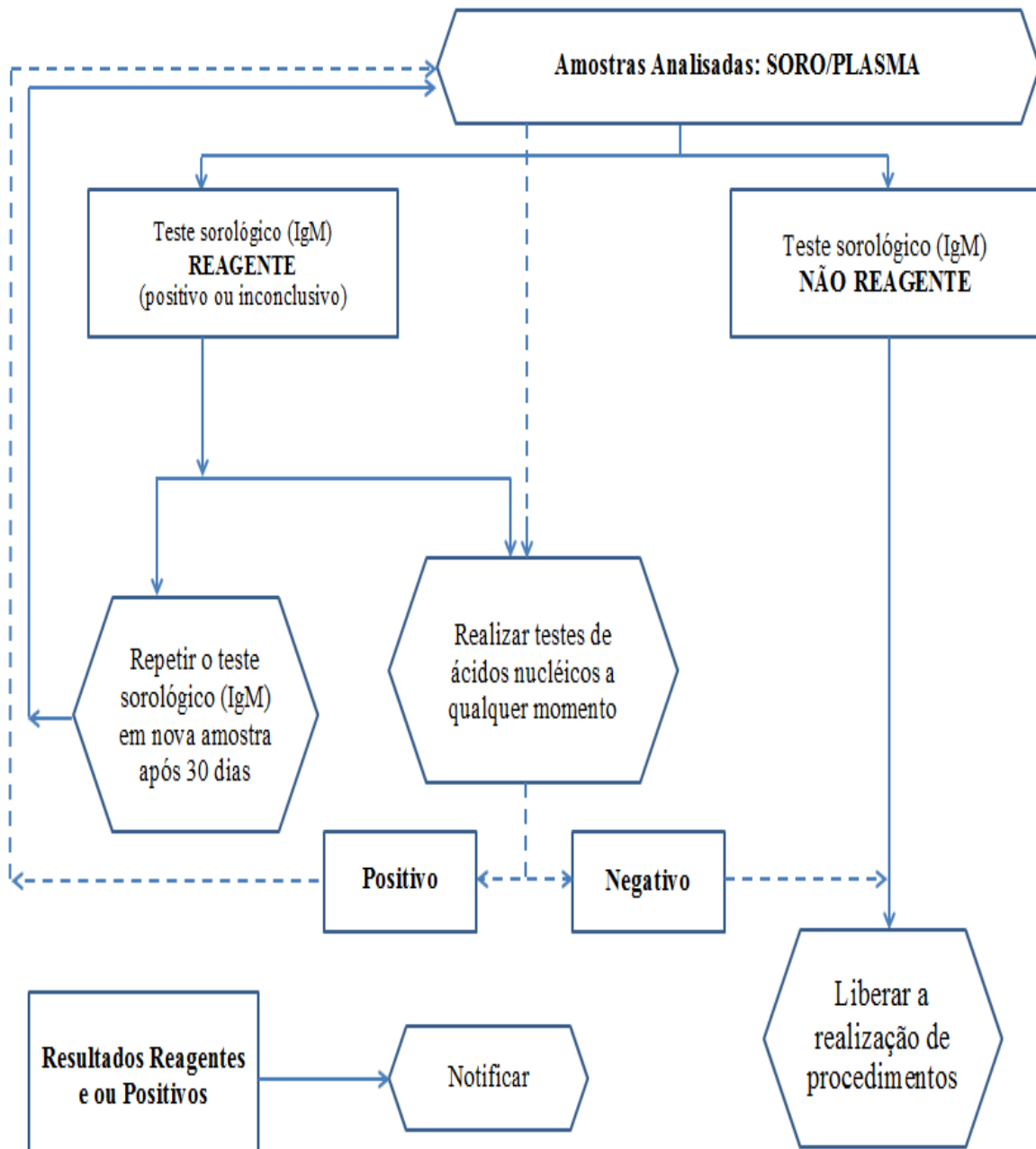
RENATA ZAGO DINIZ FONSECA

Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - Substituta
GGMED/DIARE/ANVISA



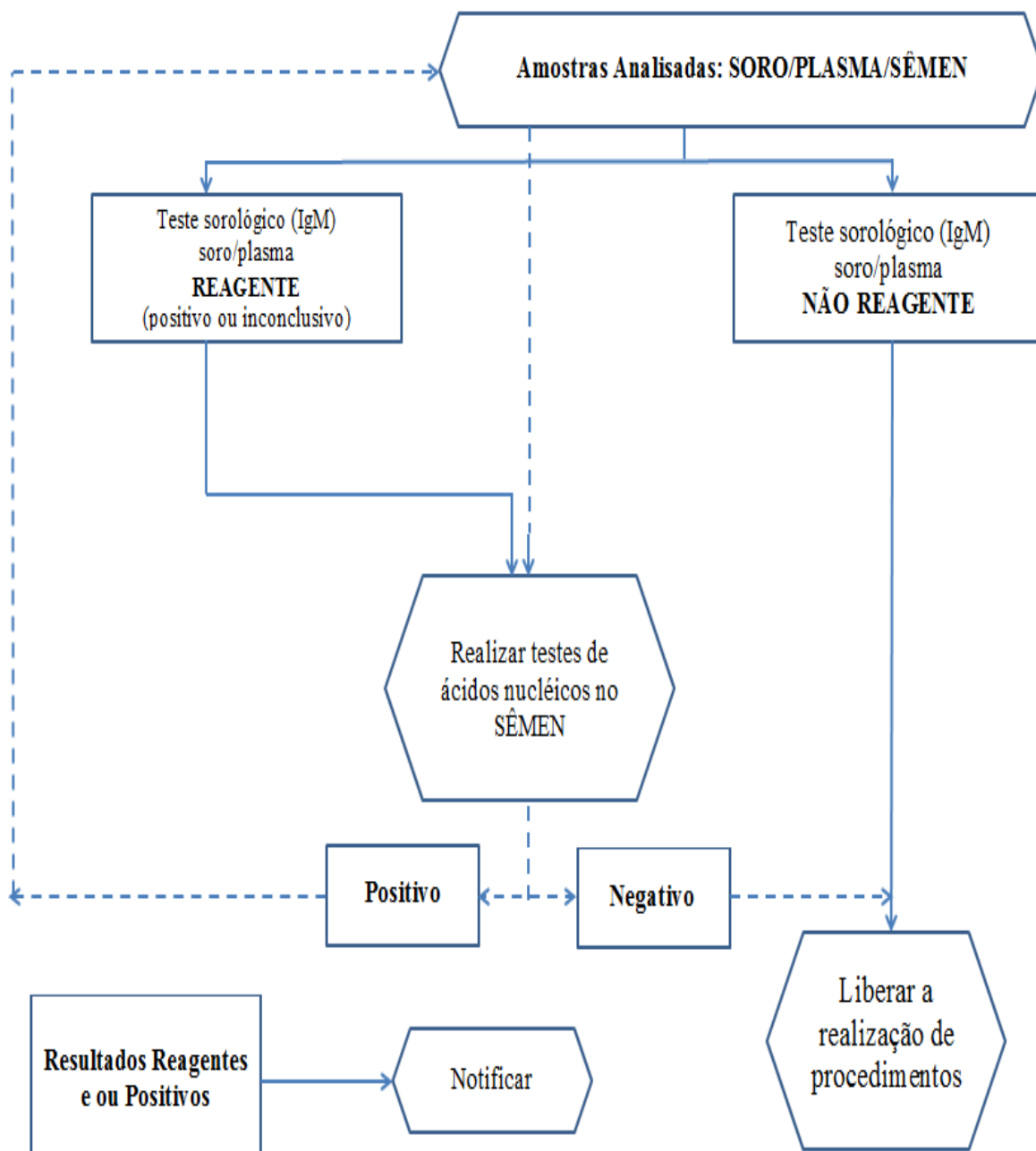
ANEXO – ALGORITMOS

Algoritmo I - Testagem de Zika Vírus em Amostras de Pacientes MULHERES em Reprodução Humana Assistida



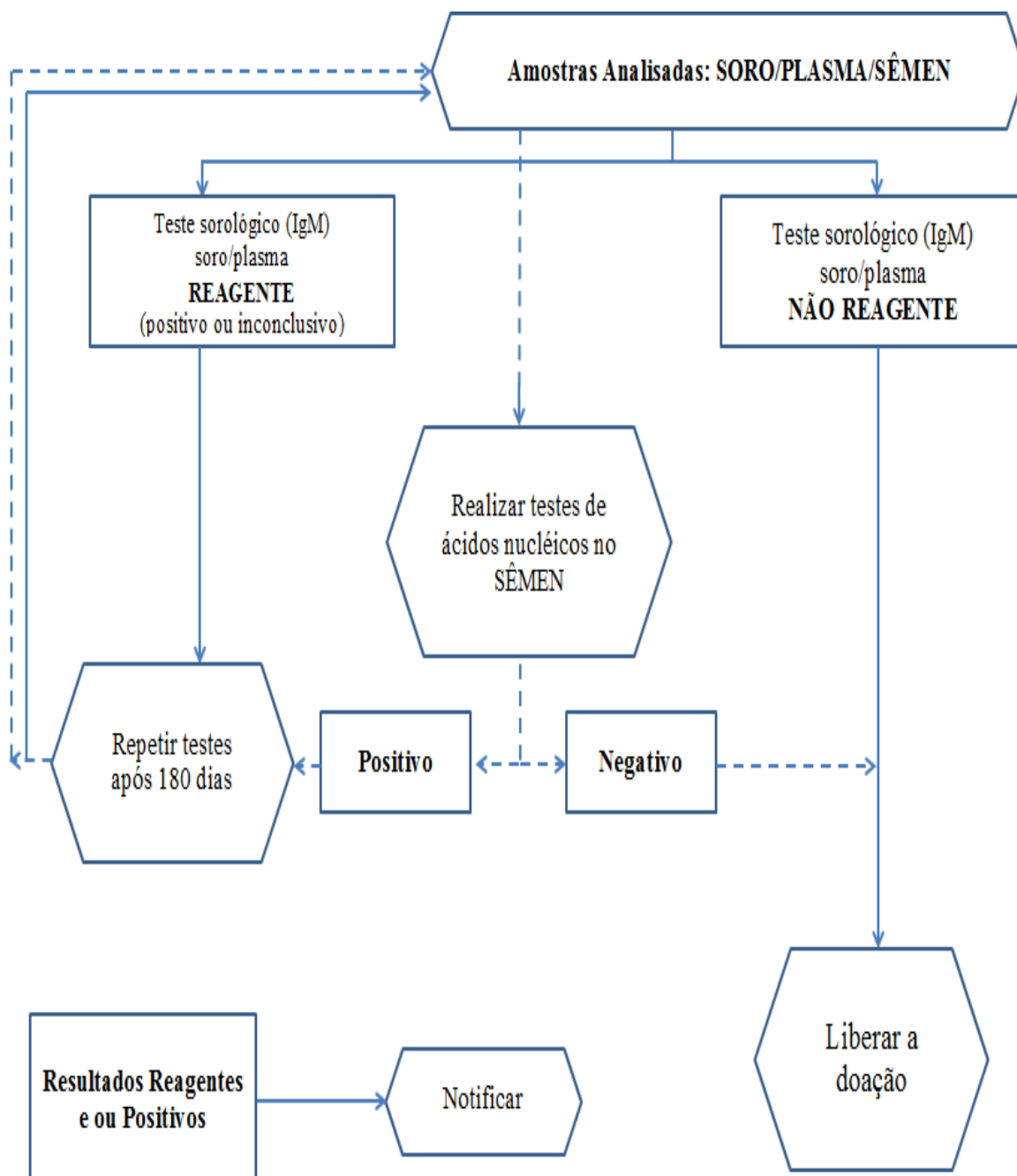


Algoritmo II - Testagem de Zika Vírus em Amostras de Pacientes HOMENS em Reprodução Humana Assistida



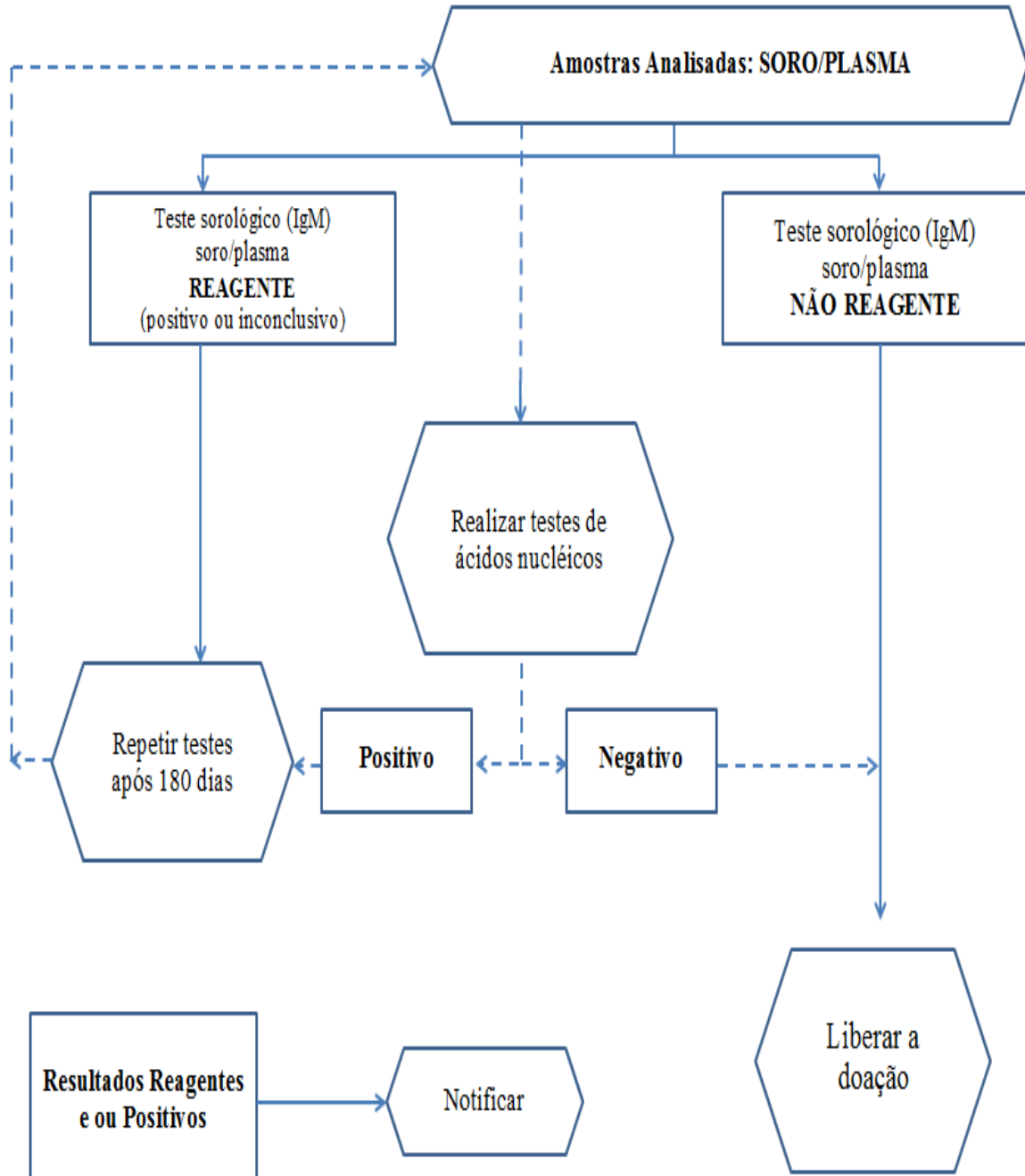


Algoritmo III - Testagem de Zika Vírus em DOADOR DE SÊMEN para Reprodução Humana Assistida





Algoritmo IV - Testagem de Zika Vírus em DOADORA DE OÓCITO para Reprodução Humana Assistida





Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Febre do Zika Vírus. Portal da Saúde, 2015. <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/zika>
2. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Zika e microcefalia: uma relação que exige ações e cautelas. 15 de dezembro de 2015. Disponível em: <http://sbmt.org.br/portal/zika-e-microcefalia-uma-relacao-que-exige-acoes-e-cautelalas/>
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. Plano Nacional de Enfrentamento à Microcefalia no Brasil. Versão 1.2, de 09/12/2015. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/09/Microcefalia---Protocolo-de-vigil--ncia-e-resposta---vers--o-1---09dez2015-8h.pdf>
4. Estados Unidos. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration – FDA. Center for Biologics Evaluation and Research - CBER. Guidance for Industry. Donor Screening Recommendations to Reduce the Risk of Transmission of Zika Virus by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products. March 2016.
5. Estados Unidos. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission — Continental United States, 2016. March 2016. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6508e2.htm>
6. Atkinson, B, Hearn, P, Afrough, B, Lumley, S, Carter, D, Aarons, EJ, Simpson, AJ, Brooks, TJ, Hewson, R, Detection of Zika virus in semen [letter]. Emerg Infect Dis, 2016. 22(5). http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/5/16-0107_article
7. Musso, D, Roche, C, Robin, E, Nhan, T, Teissier, A, and Cao-Lormeau, VM, Potential sexual transmission of Zika virus. Emerg Infect Dis, 2015. 21(2): p. 359-61. 21.
8. Besnard, M, Lastere, S, Teissier, A, Cao-Lormeau, V, and Musso, D, Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. Euro Surveill, 2014. 19(13)
9. Foy, BD, Kobylinski, KC, Chilson Foy, JL, Blitvich, BJ, Travassos da Rosa, A, Haddow, AD, Lanciotti, RS, and Tesh, RB, Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. Emerg Infect Dis, 2011. 17(5): p. 880-2.
10. Estados Unidos. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). U.S. Department of Health & Human Services. Atlanta, 2015. Disponível em: <http://www.cdc.gov/zika/index.html>
11. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, Shan Yan A, Cao-Lormeau VM, Broult J. Potential for Zika vírus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, Euro Surveill. 2014 Apr 10; 19(14):November 2013 to February 2014.
12. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica Conjunta nº001/2015 CGSH/GGPBS/GGMON. Critérios técnicos para gerenciamento do risco sanitário no uso de hemocomponentes em procedimentos transfusionais frente à situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional por casos de infecção por vírus Zika no Brasil. 22/12/2015. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/a49173804b39dcb889d8afc9eb767343/NOTA+T%C3%89CNI>



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

[CA+CONJUNTA+001_2015+CGSH_GGPBS_GGMON+%28ZIKA+TRANSFUS%C3%83O%29.pdf?MOD=AJPERES](#)

[13. Organização Mundial da Saúde. Situation Report: Zika vírus disease, yellow fever and ebola virus disease. 28/04/2016. Disponível em:](#)

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205686/1/WHOSitrep_28Apr2016_eng.pdf?ua=1