

NOTA TÉCNICA Nº 10/2020/SEI/GHBIO/GGMON/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.917226/2020-44

Aspectos de hemovigilância relacionados ao uso de plasma convalescente para tratamento da COVID-19.

1. Relatório

1.1. Há vários estudos sendo realizados no Brasil e em vários países do mundo para avaliar opções terapêuticas para o tratamento para COVID-19. Uma dessas linhas de pesquisa é o uso de plasma de doadores convalescentes para tratamento experimental de pacientes com COVID-19. Autoridades regulatórias e instituições de saúde de alguns países têm emitido orientações a respeito.¹⁻⁶

1.2. Mesmo na ausência de evidências a favor da transmissão de COVID-19 por meio de transfusão de sangue ou hemocomponente, em 10 de fevereiro de 2020, Anvisa e Ministério da Saúde publicaram a Nota Técnica 5/2020 - CGSH/DAET/SAES/MS estabelecendo orientações para triagem clínica de candidatos à doação de sangue relacionados ao risco de infecção pelo SARS-CoV-2 (vírus causador da COVID-19), além de atualizar critérios relacionados a algumas arboviroses. Em 19 de março, os critérios relacionados ao COVID-19 foram atualizados pela Nota Técnica 13/2020 - CGSH/DAET/SAES/MS.^{7,8}

1.3. Em 03 de abril de 2020, foi publicada a Nota Técnica 21/2020 - CGSH/DAET/SAES/MS do Ministério da Saúde abordando a coleta e transfusão de plasma de convalescentes para uso experimental no tratamento de pacientes com COVID-19. Na mesma data, foi publicada, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, a Nota Técnica nº 19/2020/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA, abordando os aspectos regulatórios do uso de plasma de doador convalescente para tratamento da COVID-19, incluindo a necessidade de notificação dos eventos adversos relacionados ao ciclo do sangue à autoridade sanitária, conforme já regulamentado no Brasil.^{9,10}

1.4. Em complementação às Notas Técnicas anteriores, a presente Nota aborda aspectos de hemovigilância referentes ao uso de plasma de doador convalescente para tratamento da COVID-19 no Brasil, em atendimento à regulamentação vigente.^{11,12}

1.5. O objetivo desta nota é apresentar informações referentes à identificação e prevenção de possíveis eventos adversos conhecidos relacionados à transfusão de plasma, que são importantes face às manifestações clínicas da COVID-19. Além disso, esta nota visa orientar os procedimentos de notificação destes eventos, de modo a contribuir para a uniformidade e qualidade das notificações e, assim, facilitar a consolidação e o posterior uso dos dados.

1.6. Cabe, portanto, esclarecer que o objetivo desta não é orientar estudos de investigação do uso de plasma convalescente no tratamento da COVID-19.

2. Análise

2.1. Tendo em vista a semelhança entre o plasma rotineiramente transfundido em serviços de saúde e o de doadores convalescentes de COVID-19, que diferem apenas pela presença de anticorpos contra o vírus SARS-CoV-2, os riscos transfusionais esperados são os mesmos de uma transfusão de plasma, as quais incluem risco muito baixo de transmissão de infecções por transfusão, assim como de outras reações transfusionais como alérgica, sobrecarga circulatória associada à transfusão (TACO do inglês *Transfusion-Associated Circulatory Overload*) e lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI, do inglês *Transfusion Related Acute Lung Injury*). Desta forma, ressalta-se que em todos os processos, da doação à transfusão, devem ser observados os critérios estabelecidos pela regulamentação vigente, ainda que o uso do hemocomponente esteja em contexto de protocolo de pesquisa para tratamento de COVID-19.^{4,11-16}

2.2. Alguns autores citam um risco teórico de, na terapia com plasma convalescente, ocorrer transmissão do vírus SARS-CoV-2. Contudo é considerado teórico uma vez que o receptor já está previamente infectado e que até o momento, não há registro de transmissão deste vírus por via transfusional. Vale ressaltar que os protocolos para doação do plasma já preveem critérios específicos para minimizar este risco.¹³

2.3. A resposta molecular e imunológica à infecção por SARS-CoV-2 ainda não está bem elucidada, no entanto, observações clínicas e epidemiológicas quanto às discrepâncias entre a manifestação e gravidade das doenças em diferentes regiões, sugerem a possibilidade de que pode haver um mecanismo biológico por trás em que os indivíduos que mais sofrem com a doença podem estar experimentando os efeitos do aprimoramento/potencialização dependente de anticorpos (*Antibody dependent enhancement* - ADE). Essa situação assume grande importância no caso do desenvolvimento de tratamentos e vacinas da COVID-19, pois caso se comprove a ADE como um mecanismo de patogênese, isso precisa ser levado em conta para que sua ocorrência seja evitada. Tal fato é percebido em modelos de estudos in vitro e com camundongos, verificando-se a exacerbação dos sintomas pulmonares e da gravidade da COVID-19, após transfusão de plasma com anticorpos anti-SARS-CoV-2 pela potencialização da infecção após exposição a outras cepas do coronavírus felinos, vírus HIV e dengue. Essa possibilidade é de grande interesse em regiões nas quais os coronavírus são endêmicos, sendo que a administração de plasma convalescente deve ser conduzida observando a possibilidade desse fenômeno especialmente nessas áreas, pois o ADE pode emergir como uma reação prejudicial em pacientes com infecção ativa, e se observado, é importante que seja informado à autoridade sanitária.^{4,13,17-20}

2.4. Em estudos que avaliaram o uso do plasma para tratamento de pacientes em estado crítico e em risco de morte por infecções por coronavírus, eventos adversos foram pouco frequentes, tendo sido relatada a possibilidade de TRALI e reação anafilática. Entretanto, são estudos com número reduzido de pacientes com condições clínicas variadas e recebendo diferentes tratamentos clínicos (antivirais, antibióticos e corticoides, por exemplo). TRALI é especialmente preocupante nos casos graves de COVID-19 dado ao potencial de acometimento pulmonar nessa infecção.^{1,9}

2.5. Embora a COVID-19 tenha espectro variado de manifestação de sintomas respiratórios, são indicadores de gravidade da doença: taquipneia acentuada (frequência respiratória ≥ 30 respirações por minuto), hipoxemia (saturação de oxigênio $\leq 93\%$; razão entre pressão parcial de oxigênio arterial e fração de oxigênio inspirado < 300) e infiltrados pulmonares à tomografia pulmonar ($> 50\%$ do campo pulmonar envolvido em 24 a 48 horas). Em caso do uso de hemotransfusão para pacientes nesse estágio, fatores como taquicardia, taquipneia e hipóxia podem dificultar a correlação de imediato com a transfusão, devendo-se considerar que, no caso de estar relacionado ao procedimento transfusional, pode ser observado piora destes sinais e sintomas frequentemente dentro de 6 horas após a conclusão da transfusão. Embora a vigilância de reações do tipo TACO e TRALI sejam as mais relevantes neste contexto, é importante considerar que outras reações transfusionais podem se manifestar como reação alérgica grau 3 (anafilática), reação por contaminação bacteriana do hemocomponente, além da necessidade de diagnóstico diferencial com síndrome do desconforto

respiratório agudo (SDRA).²¹⁻²³

2.6. Cabe esclarecer que a definição de caso de sobrecarga circulatória (TACO), que consta no “Marco conceitual e operacional de hemovigilância: guia para a hemovigilância no Brasil” para fins de notificação à autoridade sanitária, é “caracterizada pelo aparecimento de edema pulmonar durante a transfusão ou até seis horas após, apresentando pelo menos quatro das seguintes características... (vide lista de sinais e sintomas)”. Porém, uma nova definição de TACO, adotada por International Hemovigilance Network (IHN) em conjunto com a International Society of Blood Transfusion Working Party on Haemovigilance (ISBT) e com a American Association of Blood Banks (AABB) em 2018, estende o período de manifestação de TACO para até 12h após a transfusão. Desta forma, recomenda-se manter vigilância para o surgimento desse tipo de reação por esse período de 12h após a transfusão e realizar a devida notificação no Notivisa, caso aconteça a sobrecarga circulatória.^{14,24}

2.7. Fatores de risco para TACO como comprometimento respiratório, cardiopatia e nefropatia também o são para COVID-19, reforçando a necessidade de realizar um cuidadoso manejo do balanço hídrico e da condição clínica do paciente.^{13,18}

2.8. Em um estudo de 10 pacientes graves que receberam 200 mL de plasma convalescente de COVID-19, foi relatada a ausência de reações adversas graves após a transfusão, tendo sido observada apenas a ocorrência de hiperemia facial (possível reação alérgica) em um único paciente.¹⁹

2.9. Outro estudo clínico em andamento, com objetivo primário de avaliar os eventos adversos do uso do plasma convalescente, propõe como estratégia a administração de 250 mL de plasma convalescente de COVID-19 e observação criteriosa dos pacientes e, se não ocorrerem eventos adversos, repetir a infusão 24 horas depois, mantendo-se o paciente sob observação atenta até 48 horas da segunda transfusão, com uma avaliação final ocorrendo no 14º dia.²⁵

2.10. Até o momento, não foi estabelecida uma dose padrão de transfusão de plasma convalescente e diferentes estudos para coronavírus descrevem uma administração desse hemocomponente que varia entre 200 e 500 mL em doses de esquema único ou duplo, já tendo sido observada a recomendação de administrar 3 mL / kg por dose em dois dias, o que favorece a opção de ter uma unidade padrão de plasma convalescente, com 250ml para distribuição no sistema de saúde.²⁰

2.11. Adicionalmente às orientações e procedimentos estabelecidos nos diferentes estudos e protocolos de ensaio, tem sido afirmada a necessidade de adotar as recomendações, requisitos técnicos e regulatórios atuais referentes às boas práticas em relação à coleta, testagem, processamento, armazenamento e distribuição de sangue e hemocomponentes, como previsto na Nota Técnica nº 19/2020/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA e a Nota Técnica 21/2020 - CGSH/DAET/SAES/MS.^{1,2,9,10,18}

2.12. Fazendo-se um paralelo ao conhecimento que se tem para minimizar a ocorrência de algumas reações transfusionais relacionadas às transfusões de plasma, cabe ressaltar alguns aspectos que podem minimizar a ocorrência ou o impacto de reações adversas ao uso de plasma convalescente para COVID-19: ^{4,6,11,13,18,26-28}

- a) infundir preferencialmente bolsas de doadores do sexo masculino ou de mulheres nulíparas visando à prevenção de TRALI e, nos locais em que houver possibilidade, realizar pesquisa de anticorpos HLA em caso de doadora com histórico gestacional;
- b) observar a compatibilidade ABO entre doador e receptor e, na impossibilidade de usar bolsas ABO compatíveis, titular os anticorpos anti-A e/ou anti-B;
- c) monitorar e registrar os sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura) do receptor no mínimo antes do início, aos 10 minutos de transfusão e ao término da mesma, conforme legislação vigente;
- d) intensificar a observação clínica do receptor do plasma convalescente de COVID-19 visando a detecção precoce de qualquer evento adverso;
- e) transfundir o plasma em etapas, com intervalo entre elas e, para pacientes com alto risco de ocorrência de sobrecarga circulatória, considerar aumento do intervalo entre as transfusões;
- f) interromper a transfusão caso ocorra algum evento adverso, e em caso de reação alérgica leve, pode-se retomar a transfusão em caso de melhora;
- g) monitorar os pacientes ao longo de sua recuperação clínica para verificação da presença de anticorpos que conferem imunidade em virtude da possibilidade de transferência de antígenos virais durante a transfusão de plasma convalescente;

3. Conclusão

3.13. O acima exposto leva à necessidade de reforçar a observação dos eventos adversos relacionados ao uso de plasma nos pacientes com diagnóstico de COVID-19, dentro e fora do contexto dos estudos clínicos em curso.

3.14. A notificação de eventos adversos relacionados ao ciclo do sangue, da doação à transfusão, está regulamentada pela RDC 34, de 11 de junho de 2014 e pela Instrução Normativa nº 01, de 17 de março de 2015 (IN 01/2015).^{12,29}

3.15. A Nota Técnica nº 19/2020/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA já faz menção à possibilidade de eventos adversos à transfusão de plasma convalescente e cita a importância da notificação das suspeitas de reação adversa:⁹

“Recomenda-se, portanto, que profissionais responsáveis pela assistência direta ao paciente sejam lembrados sobre a necessidade de identificar e comunicar todas as suspeitas de reações adversas à transfusão ao serviço de hemoterapia produtor do hemocomponente para auxílio na investigação e demais condutas pertinentes, e, posteriormente, realizar a notificação de eventos adversos ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – SNVS, conforme regulamentação vigente.”

3.16. Tendo em vista que diversas instituições já iniciaram pesquisas relacionadas ao tema e que na realização desta terapêutica podem ser observadas reações adversas, ressalta-se que todas as reações transfusionais, independentemente da gravidade, devem ser notificadas ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – SNVS, por meio do sistema Notivisa, conforme prazos estabelecidos pela IN 01/2015, e seguindo definições constantes no “Marco conceitual e operacional de hemovigilância: guia para a hemovigilância no Brasil”.^{14,29}

3.17. Para fins de padronização, a notificação de reação transfusional após transfusão de plasma convalescente para COVID-19 deve seguir as seguintes recomendações:

- I - a notificação deve ser realizada por instituição de saúde cadastrada no sistema **Notivisa**. Caso ainda não esteja cadastrada, seguir orientações constantes em <http://portal.anvisa.gov.br/cadastro-de-instituicoes>;
- II - após *login* no sistema, selecionar em “Produto motivo da notificação” a opção 2.8 “Uso de sangue ou componente”. Em seguida, selecionar o tipo de evento adverso “reação transfusional” no campo 3.1. Dúvidas podem ser dirimidas por meio de consulta ao “Manual de Notificação Formulário para Notificação de Eventos Adversos do Ciclo do Sangue Reação Transfusional – Quase-erro – Incidente”;
- III - campo 3.2 “Descreva o evento adverso e, indique o tempo decorrido entre o início da transfusão e o surgimento dos

sinais/sintomas, a doença de base e a história clínica do receptor”: informar quadro clínico do receptor na data da transfusão, sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura) e saturação de oxigênio antes do início da transfusão, aos 10 minutos de transfusão, durante a reação transfusional e/ou ao final da transfusão; informar após quanto tempo após início da transfusão os sinais e sintomas atribuídos à reação adversa tiveram início; presença de comorbidades e, especialmente quando houver piora do quadro respiratório após a transfusão, especificar dados de balanço hídrico do receptor, tempo de infusão do hemocomponente, se a transfusão foi concomitante à infusão de outros fluidos endovenosos;

IV - campo 5.2 “Indicação da transfusão”: especificar que se trata de tratamento de COVID-19;

V - campo 6.2 “Tipo de hemocomponente”: selecionar a opção “Outro”. Será aberto um campo adicional 6.2.1 “Citar”. Descrever “plasma de doador convalescente”.

3.18. Caso seja observada alguma reação adversa grave à doação de sangue ou hemocomponente, ressalta-se que a notificação também é obrigatória, conforme prazo estabelecido pela IN 01/2015 e seguindo definições constantes no “Marco conceitual e operacional de hemovigilância: guia para a hemovigilância no Brasil”.^{14,29}

3.19. A notificação ao SNVS deve ser feita no **Formulário de notificação de reações adversas graves decorrentes da doação de sangue/hemocomponentes**, conforme padronização a seguir:

h) não é necessário cadastro prévio do serviço de hemoterapia para realizar a notificação;

i) o formulário está disponível no portal da Anvisa em <http://portal.anvisa.gov.br/notificacoes/sangue/profissionais> ou diretamente no link http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=16440;

j) no campo 38 “Descrição da reação adversa, incluindo sinais/sintomas, tempo de duração da reação e evolução do doador”, especificar que se trata de reação adversa grave após doação de plasma convalescente para tratamento de COVID-19.

3.20. Para dirimir dúvidas relacionadas ao conteúdo desta Nota Técnica, basta entrar em contato pelo correio eletrônico hemovigilancia@anvisa.gov.br ou por meio de formulário eletrônico disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/contato>.

4. Referências

- BRASIL, Ministério da Saúde. Diretrizes Para Diagnóstico e Tratamento Da COVID-19. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/18/Diretrizes-Covid19.pdf>
- União Europeia, European Commission. Um programa da União Europeia para coleta e transfusão de plasma coalescente de COVID-19 (An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion). Disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/guidance_plasma_covid19_en.pdf
- Estados Unidos, Food and Drugs Administration (FDA). Recomendações para o uso investigacional de plasma convalescente de COVID-19 (*Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma*) Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>
- Filipinas, Grupo de Trabalho Técnico de Terapia com Plasma Convalescente do Hospital Geral da Universidade das Filipinas (UP-PGH). Guia para o uso compassivo da terapia com plasma convalescente para COVID-19 (*Guide on the compassionate use of convalescent plasma therapy for COVID-19*). Disponível em: https://isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Deonne_Thaddeus_V_Gauran_Philippines.pdf
- The International Society of Blood Transfusion (ISBT). COVID-19 resources. Disponível em: <https://isbtweb.org/covid-19resources/covid-19-convalescent-plasma-document-library/>
- PAHO. Regulatory considerations on authorization of the use of convalescent plasma (PC) to address the COVID-19 emergency. Disponível em: <https://www.paho.org/en/file/63413/download?token=i2xF6S0p>
- BRASIL. Ministério da Saúde. NOTA TÉCNICA No 05/2020-CGSH/DAET/SAES/MS. 2020. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/0/SEL_MS+-+0013484477+-+Nota+T%C3%A9cnica.pdf/4b9b836e-b5d7-4a0d-b1e5-4ee6befc8589
- BRASIL. Ministério da Saúde. NOTA TÉCNICA No 13/2020-CGSH/DAET/SAES/MS. 2020. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/2857848/5624592/SEL_MS+-+0014052636+-+Nota+T%C3%A9cnica+13.pdf/eb3aad9b-2ddb-4c15-b979-8aec2a6e331b
- BRASIL. Anvisa. NOTA TÉCNICA No 19/2020- GSTCO/DIRE1/ANVISA. 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Nota+Te%C2%B4cnica+Anvisa+Uso+Plasma+Convalescente+COVID+19.pdf/2d0db2be-482a-47e3-91c4-0b835e86eabb>
- BRASIL. Ministério da Saúde. NOTA TÉCNICA No 21/2020-CGSH/DAET/SAES/MS. 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Nota+Conjunta+MS+Anvisa+Orientacoes+Plasma+convalescente+COVID+19.pdf/aed6438d-8e44-4611-add9-82be10652b2f>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação MS-GM nº 5, de 28 de setembro de 2017. Anexo IV – Do sangue, componentes e derivados. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0005_03_10_2017.html
- BRASIL. Anvisa. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 34, de 11 de junho de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue, 2014. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2867975/%281%29RDC_34_2014_COMP.pdf/ddd1d629-50a5-4c5b-a3e0-d9ab782f44a
- Bloch, Evan, Shoham, Shmuel et al. (2020). Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *Journal of Clinical Investigation*. 10.1172/JCI138745. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI138745>.
- BRASIL. Anvisa. Marco conceitual e operacional de hemovigilância: guia para a hemovigilância no Brasil. Brasília: Anvisa, 2015. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/404938/Marco+Conceitual+e+Operacional+de+Hemovigil%C3%A2ncia+-+Guia+para+a+Hemovigil%C3%A2ncia+no+Brasil/495fd617-5156-447d-ad22-7211cddb8a7>
- Clinical Investigator’s Brochure for Use of Convalescent Plasma to Treat Coronavirus-19 (COVID-19) Disease. Disponível em: <https://www.uscovidplasma.org/pdf/IB%20COVID-19%20Plasma.pdf>
- Expanded Access to Convalescent Plasma for the Treatment of Patients with Covid-19. Disponível em: <https://www.uscovidplasma.org/pdf/COVID-19%20Plasma%20EAP.pdf>
- Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses?. *Microbes Infect*. 2020;22(2):72-73. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.02.006>

18. Epstein & Burnouf (2020). Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma. Vox Sanguinis (Accepted Articles). Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vox.12939>
19. Duan K et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2020 Apr 6; 202004168. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
20. Rojas M, Rodriguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. Autoimmun Rev. 2020 May 4:102554. (In Press, Corrected Proof) Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102554>
21. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19 (Review). N Engl J Med. 2020 Apr 24. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcp2009249>
22. Roubinian N. TACO and TRALI: biology, risk factors, and prevention strategies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;2018(1):585-594. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.585>
23. Rodrigues CT, Marques LM, Faria JR. Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI): revisão da literatura. Rev. Med. de Minas Gerais [Internet]. 2017 [Acesso em 2018 mar 14];27:58-62. Disponível em: file:///C:/Users/johna_000/Downloads/v27n1a10.pdf
24. ISBT, IHN, AABB. Transfusion-associated circulatory overload (TACO) Definition (2018). Disponível em: https://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/TACO_2018_definition_March_2019.pdf
25. USA, National Library of Medicine (NLM). Safety in Convalescent Plasma Transfusion to COVID-19 - A Study Record. Disponível em : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333355>
26. WHO Blood Regulators Network (BRN) Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus. Disponível em: https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf
27. BRASIL. Ministério da Saúde. Aspectos hemoterápicos relacionados a Trali (Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão): medidas para redução do risco. Disponível em: http://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/aspectos_hemotrapicos_relacionados_trali.pdf
28. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Hemovigilância: manual técnico para investigação das reações transfusionais imediatas e tardias não infecciosas. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/404938/Manual+%C3%A9cnico+de+Hemovigil%C3%A2ncia+-+Investiga%C3%A7%C3%A3o+das+rea%C3%A7%C3%B5es+transfusionais+imediatas+e+tardias+n%C3%A3o+infecciosas/01e2c5fe-9f84-44fc-8832-075ffe76bc33>
29. BRASIL. Anvisa. Instrução Normativa da Anvisa 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. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2867325/%281%29IN_01_2015_COMP.pdf/ba78885b-22f4-414a-8c76-92e45b9f212b



Documento assinado eletronicamente por **Ana Paula Coelho Penna Teixeira, Gerente de Hemo e Biovigilância e Vigilância Pós-Uso de Alim., Cosm. e Prod. Sanenantes Substituto(a)**, em 12/05/2020, às 17:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Cejana Brasil Cirilo Passos, Gerente-Geral de Monitoramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária Substituto(a)**, em 12/05/2020, às 18:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1011896** e o código CRC **0337B35E**.