



Biovigilância no Brasil

Relatório de dados de eventos adversos
2015 a 2018

Brasília, 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
www.twitter.com/anvisa_oficial
Anvisa Atende: 0800-642-9782
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

Colaboração e apoio técnico

Bartira de Aguiar Roza
Cinthia Alt Cavada (*redação*)
Janine Schirmer
José Francisco Comenalli Marques Júnior
Maria Helena Costa Amorim

Agradecimentos

Daniel Roberto Coradi de Freitas
Isabel Menezes Carmo
Luiz Henrique Calazans

Antes de publicados, os dados deste relatório foram apresentados aos técnicos da Anvisa, do Ministério da Saúde e aos colaboradores na área de biovigilância para alinhamento das informações e compartilhamento de experiências.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BCTG	Banco de Células e Tecidos Germinativos
CGSNT	Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplantes
CPH	Célula Progenitora Hematopoiética
CTO	Célula, Tecidos e Órgãos
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare
FormSus	Formulário WEB do DATASUS
GGMON	Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária
GHBIO	Gerência de Hemo e Biovigilância e Vigilância Pós-Uso de Alimentos, Cosméticos e Produtos Saneantes
HTLV	Vírus Linfotrópico Humano das Células T
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase</i>
MS	Ministério da Saúde
Notivisa	Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária
RA	Reações Adversas
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SNT	Sistema Nacional de Transplantes
TMO	Transplante de Medula Óssea
UF	Unidade da Federação
Vigipós	Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Frequência absoluta das notificações de reações adversas decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o ano da notificação e o ano de detecção (n = 331). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	16
Figura 2	Frequência absoluta de notificações de reações adversas, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, por Unidade Federada, segundo o ano de notificação (n = 331). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	16
Figura 3	Frequência absoluta do número de transplantes anuais realizados no Brasil de 2015 a 2018. Brasil, 2019	19
Figura 4	Frequência relativa (%) das notificações originais e retificadas (n = 331). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	19
Figura 5	Distribuição de notificações de reações adversas, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, por cargo do notificador. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	20
Figura 6	Frequência relativa (%) das notificações de reações adversas, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, por indivíduo afetado (n = 331). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	20
Figura 7	Frequências relativas (%) de notificações de reações adversas decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o tipo de transplante (n = 331). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.....	22
Figura 8	Frequência relativa (%) das notificações de reações adversas, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, por gravidade (n = 331). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	24
Figura 9	Frequência absoluta e relativa (%) das notificações de reações adversas, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o grau de correlação com o procedimento (imputabilidade) (n = 331). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	24
Figura 10	Frequência absoluta das notificações de reações adversas, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, de acordo com a natureza do material biológico (células, tecidos e órgãos) (n = 331). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	25
Figura 11	Frequência absoluta e relativa (%) das notificações de reações adversas, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o material biológico por gravidade (n = 331). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	25
Figura 12	Frequência absoluta das notificações de reações adversas, decorrentes dos transplantes de órgãos, por tipo de órgão (n = 145). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	26
Figura 13	Frequência absoluta das notificações de reações adversas, decorrentes do uso terapêutico de células, por origem/tipo de células utilizadas (n = 110). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	27

Figura 14	Frequência absoluta das notificações de reações adversas, decorrentes do uso terapêutico de tecidos humanos, por tipo de tecido transplantado (n = 76). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	27
Figura 15	Frequência absoluta e relativa (%) das notificações por tipo de reação adversa confirmada, decorrente dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos (n = 144). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	30
Figura 16	Frequência absoluta e relativa (%) das notificações de reações adversas por infecções decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o tipo de agente infeccioso (n = 115). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	32
Figura 17	Frequência absoluta das notificações de reações adversas por infecção, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, informadas como “outras infecções”, segundo o resultado laboratorial (n = 17). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018 .	33
Figura 18	Frequência absoluta das notificações de reações adversas por infecções decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o agente viral envolvido (n = 24). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	35
Figura 19	Frequência absoluta das notificações de reações adversas por infecções decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o agente fúngico envolvido (n = 11). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	36
Figura 20	Frequência absoluta e relativa (%) das notificações de reações adversas decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o grau de correlação (imputabilidade) das infecções (n = 115). Brasil julho de 2015 a dezembro de 2018	37
Figura 21	Frequência absoluta e relativa (%) das notificações de reações adversas decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo a gravidade das infecções confirmadas (n = 57). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Número de transplantes de órgãos, córnea e transplante de medula óssea realizados por ano e Unidade Federativa no Brasil, 2015 a 2018. Brasil, 2019	18
Tabela 2	Características mais frequentes dos indivíduos afetados por reação adversa, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o perfil social. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	21
Tabela 3	Frequência absoluta e relativa (%) das notificações de reações adversas decorrentes dos transplantes de órgãos e uso terapêutico de células e tecidos humanos, por tipo de RA segundo o tipo de material biológico (n = 331). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	28
Tabela 4	Frequência absoluta e relativa (%) das reações adversas, decorrentes dos transplantes de órgãos e uso terapêutico de células e tecidos humanos, por tipo de RA ocorrida nos receptores segundo o tipo de material biológico (n = 320). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	29
Tabela 5	Frequência absoluta e relativa (%) das notificações de reações adversas confirmadas, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, informadas como “Outras” (n = 39). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	31
Tabela 6	Frequência absoluta das notificações das reações adversas por infecção, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o agente bacteriano envolvido (n = 65). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	34
Tabela 7	Agentes infecciosos envolvidos nas reações adversas por infecções confirmadas, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o ano de detecção e sua frequência absoluta e relativa (%). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	38
Tabela 8	Notificações das reações adversas por infecções confirmadas em receptores de órgãos, segundo agente infeccioso envolvido e a gravidade. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	39
Tabela 9	Notificações das reações adversas por infecção confirmadas em receptores de células progenitoras hematopoiéticas (CPH) por origem, segundo o agente infeccioso envolvido e a gravidade. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	39
Tabela 10	Notificações de reações adversas do tipo infecção em pacientes submetidos a transplante de medula óssea (TMO) autólogo de células obtidas por aférese, segundo o agente infeccioso envolvido, a gravidade e a correlação. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	40
Tabela 11	Notificações de reações adversas em doadores alogênicos segundo o tipo de procedimento, a natureza do material biológico (célula, tecido ou órgão), o tipo de reação adversa (RA), o agente infeccioso envolvido, gravidade e correlação. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	41
Tabela 12	Notificações de reações adversas em receptores decorrentes de transplantes de órgãos e uso terapêutico de células e tecidos humanos (CTO), informadas no Notivisa. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	42

Tabela 13	Notificações de reações adversas classificadas como “ <i>never event</i> ”, decorrentes do transplante de órgãos e uso terapêutico de células e tecidos humanos informadas no Notivisa. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	43
Tabela 14	Frequência absoluta e relativa (%) das reações adversas reportadas à Anvisa em comparação com os transplantes de medula óssea, córnea e órgãos realizados no país. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	44
Tabela 15	Frequência absoluta e relativa (%) das reações adversas em transplantes de órgãos reportadas à Anvisa em comparação com número de transplantes de órgãos realizados no Brasil. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	44
Tabela 16	Frequência absoluta e relativa (%) das reações adversas em transplante de medula óssea reportadas à Anvisa em comparação com número de transplantes de medula óssea realizados no país. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	44
Tabela 17	Frequência absoluta e relativa (%) das reações adversas em transplantes de córnea reportadas à Anvisa em comparação com o número de transplantes de córnea realizados no país. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018	44

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVO	10
3	BASES LEGAIS	10
4	FONTE DOS DADOS DE EVENTOS ADVERSOS PARA A BIOVIGILÂNCIA E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS	12
5	MÉTODO DE NOTIFICAÇÃO	14
6	NÚMERO DE PROCEDIMENTOS COM CTO NO SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES E REAÇÕES ADVERSAS NO SISTEMA NACIONAL DE BIOVIGILÂNCIA	15
7	RESULTADOS DA ANÁLISE QUANTITATIVA DAS NOTIFICAÇÕES	15
7.1	Reações adversas por transplante autólogo e alogênico	21
7.2	Reações adversas segundo a gravidade e a imputabilidade	22
7.3	Notificações segundo a natureza do material biológico	25
7.4	Notificações segundo o tipo de reação adversa	28
7.5	Notificações segundo o tipo de infecção	31
7.6	Infecções segundo o grau da correlação ou imputabilidade	36
7.7	Notificações informadas ao Sistema Notivisa	41
7.8	Notificações dos Sistemas Formsus e Notivisa comparadas aos dados do Sistema Nacional de Transplantes	43
8	DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	45
	REFERÊNCIAS	49

1. INTRODUÇÃO

Segundo dados do Ministério da Saúde – MS, o Brasil é referência mundial na área de transplantes e possui o maior sistema público de transplantes do mundo (BRASIL, 2018a). O número de transplantes cresceu significativamente nos últimos anos. Também têm sido maiores as possibilidades terapêuticas oferecidas pelos transplantes de órgãos, pelos implantes ou enxertias de tecidos e o uso terapêutico de células e tecidos humanos. Porém, esses procedimentos, embora possam trazer benefícios, não estão isentos de riscos para os receptores e para os próprios doadores vivos. (BRASIL, 2020a). Pesquisadores como Ison (2011) e Green *et al.* (2015) comentam sobre a baixa frequência do risco de transmissão de infecções, neoplasias ou outros eventos e reações adversas entre doador e receptor. Entretanto, quando ocorrem, provocam complicações graves e aumentam a mortalidade do paciente transplantado. Por outro lado, esses riscos podem ser controlados ou minimizados com medidas de segurança e de qualidade dos processos e serviços.

O processo doação-transplante de órgãos e o uso terapêutico de células e tecidos humanos, desde a seleção do doador até o implante final, é complexo e diferenciado. O registro de todas as etapas que envolvem esse processo requer vigilância de equipes de retirada, bancos de células e tecidos, centros de processamento celular, equipes de transplantes, entre outros profissionais de saúde. O Sistema Nacional de Vigilância Sanitária - SNVS, composto por equipes nacionais, estaduais e municipais, reforçam a vigilância desses processos permitindo a avaliação da qualidade e garantindo a sua rastreabilidade. (BRASIL, 2020a).

Biovigilância é 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 a sua ocorrência ou recorrência. Trata-se de uma ferramenta do gerenciamento de risco estabelecida para melhorar a segurança e a qualidade dos procedimentos e processos envolvidos no transplante de órgãos e no uso terapêutico de células e tecidos humanos (BRASIL, 2020a).

A biovigilância é uma aliada importante na identificação e tratamento dos riscos envolvidos em benefício dos doadores vivos e pacientes. O aprendizado por meio da

análise das falhas detectadas e a prevenção de novos incidentes incentivam a cultura de segurança em todas as fases do transplante de órgãos e do uso terapêutico de tecidos, células e órgãos humanos que, em conjunto com os cuidados relacionados à assistência à saúde, vêm ao encontro do que preconizam as normas de segurança do paciente. A adoção de práticas profissionais seguras previne a ocorrência de incidentes e contribui para assegurar processos de trabalhos alinhados às práticas de segurança a favor dos pacientes. O monitoramento dos incidentes e a detecção dos riscos no cuidado alertam e realinham procedimentos, aumentando a oportunidade de propor medidas corretivas e preventivas, de reduzir os riscos e, conseqüentemente, de melhorar a segurança do paciente (BRASIL, 2017a).

Sendo assim, como componente da vigilância pós-uso/pós-comercialização, a importância da Biovigilância se deve ao fato de que ela implica num fluxo contínuo de coleta de dados, análises e devolutiva das conclusões a todos os profissionais envolvidos, que, por sua vez, devem estar informados, devido à sua responsabilidade na prática do transplante de órgãos humanos e do uso terapêutico de células e tecidos (BRASIL, 2020a).

Conforme definido pelo Manual de Biovigilância de Células, Tecidos e Órgãos Humanos, aplica-se a biovigilância a todos os órgãos, tecidos, células e derivados de origem humana utilizados para fins terapêuticos e a todos os processos necessários para que sejam viáveis para a sua utilização em um receptor. Excetuam-se as ações de controle e monitoramento dos riscos relacionados a todo o ciclo do sangue, que são reguladas pela hemovigilância (BRASIL, 2020a).

Neste relatório, serão avaliadas as notificações de reações adversas ocorridas no ciclo de células, tecidos e órgãos humanos desde o início do processo de doação, incluindo retirada/coleta, processamento, acondicionamento, armazenamento e distribuição, até a implantação e o seguimento do receptor submetido ao procedimento de transplantes, enxertias e reprodução humana assistida.

Espera-se que o presente relatório, inédito no Brasil, seja útil tanto aos serviços de saúde e profissionais que realizam transplantes de órgãos e procedimentos terapêuticos com o uso de células e tecidos humanos como pelos entes do SNVS, para auxiliar na compreensão dos riscos inerentes as doações e aos transplantes/enxertias, no sentido de reduzi-los e preveni-los.

2. OBJETIVO

Este relatório disponibiliza as informações sobre eventos adversos decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos reportados à Anvisa no período de 2015 a 2018 com o objetivo de estabelecer um marco de referência para a implementação de ações de monitoramento nas instituições públicas e privadas e consequente fortalecimento das atividades de vigilância, a fim de garantir a segurança do paciente e processos e serviços de qualidade. Também visa incentivar o aumento das notificações de eventos adversos, retirando delas o caráter punitivo, e trazendo melhoria para os serviços, a fim de assegurar aos doadores e receptores processos adequados e seguros.

3. BASES LEGAIS

Além da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que cria a Anvisa e prevê a competência da União no âmbito do SNVS, fazem parte do arcabouço de legislações que regulamentam as ações de biovigilância a Portaria MS nº 1.660, de 22 de julho de 2009, que institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - Vigipós, e a Portaria MS nº 529, de 1º de abril de 2013, que institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente.

O Vigipós, como parte integrante do Sistema Único de Saúde - SUS, é responsável pelo monitoramento, pela análise e pela investigação dos eventos adversos e queixas técnicas relacionados aos serviços e produtos sob vigilância sanitária na fase de pós-uso ou pós-comercialização. No âmbito desse sistema, inclui-se o monitoramento e o controle de eventos adversos relacionados ao processo de doação-transplante de órgãos e ao uso terapêutico de células e tecidos humanos (BRASIL, 2020a).

A norma que instituiu o Sistema Nacional de Biovigilância e tornou obrigatória a notificação de eventos adversos sob escopo da biovigilância, Resolução de Diretoria Colegiada - RDC/Anvisa nº 339, de 20 de fevereiro de 2020, só foi aprovada para publicação no ano de 2020. Porém, ressalta-se que a compulsoriedade da notificação de eventos adversos decorrentes da prestação do serviço de saúde está determinada desde a publicação da RDC/Anvisa nº 36, de 25 de julho de 2013, que instituiu ações para a

segurança do paciente em serviços de saúde. As normas sanitárias vão ao encontro das diretrizes da Organização Mundial da Saúde, que incentivam o estabelecimento de sistemas de notificação como ferramenta de aprendizado para melhorar a segurança do paciente, bem como monitorar e subsidiar a tomada de decisões (BRASIL, 2017a).

A RDC/Anvisa nº55, de 11 de dezembro de 2015, que dispõe sobre as Boas Práticas de Tecidos Humanos, em seu art. 166 § 3º, assim como a Resolução que dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, a RDC/Anvisa nº 214, de 7 de fevereiro de 2018, em seu art. 187 § 3º, determinam que os eventos adversos devem ser notificados. Em ambas normativas, os bancos de células e tecidos devem seguir as determinações de acordo com o Vigipós ou as diretrizes específicas estabelecidas pelo Sistema Nacional de Biovigilância.

O Decreto nº 9.175, de 18 de outubro de 2017, que regulamenta a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997 (alterada pela Lei nº10.211, de 23 de março de 2001), mais conhecida como Lei dos Transplantes, trata da disposição de órgãos, tecidos, células e partes do corpo humano (excetuando-se sangue, espermatozoides e óvulos, já dispostos em outras legislações) para fins de transplante e tratamento. Em seu art. 2º, o decreto institui o Sistema Nacional de Transplantes - SNT como responsável pelo processo de doação, retirada, distribuição e transplante de órgãos, tecidos, células e partes do corpo humano para finalidades terapêuticas. São partes integrantes da estrutura do SNT:

I - o Ministério da Saúde;

II - as Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal;

III - as Secretarias de Saúde dos Municípios;

IV - as Centrais Estaduais de Transplantes - CET;

V - a Central Nacional de Transplantes - CNT;

VI - as estruturas especializadas integrantes da rede de procura e doação de órgãos, tecidos, células e partes do corpo humano para transplantes;

VII - as estruturas especializadas no processamento para preservação *ex situ* de órgãos, tecidos, células e partes do corpo humano para transplantes;

VIII - os estabelecimentos de saúde transplantadores e as equipes especializadas; e

IX - a rede de serviços auxiliares específicos para a realização de transplantes.

Esse mesmo decreto, em seu art. 9, item VI, determina que a CNT deve receber e difundir as notificações de eventos inesperados pertinentes à segurança dos receptores, nos transplantes de órgãos e outros enxertos por ela alocados.

Os Bancos de Células e Tecidos Germinativos - BCTG regulamentados pela RDC/Anvisa nº 23, de 27 de maio de 2011, conhecidos como clínicas de reprodução humana assistida, selecionam os doadores, coletam e processam células e tecidos germinativos, podendo armazenar e liberar material biológico para uso próprio ou doação para uso terapêutico de terceiros. No art. 60, item VIII, a Resolução determina que o BCTG deve manter um sistema de gestão de qualidade, o qual inclui procedimentos de detecção, registro, correção e prevenção de erros e não conformidades.

4. FONTE DOS DADOS DE EVENTOS ADVERSOS PARA A BIOVIGILÂNCIA E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

De 2013 até julho de 2015, período em que o marco conceitual de biovigilância estava sendo elaborado, a coleta de informações referentes as Reações Adversas - RA, sob a perspectiva de um projeto piloto, se dava por meio de formulário em formato Word. Por isso, essas notificações não serão consideradas neste relatório. A partir de julho de 2015, as reações adversas sob escopo da biovigilância passaram a ser notificadas pela ficha criada no formulário *online* do FormSus, as quais constituem o principal banco de dados da biovigilância na Anvisa.

Sendo assim, o presente relatório foi elaborado a partir das notificações de Reações Adversas extraídas do formulário FormSus de Biovigilância no período de julho de 2015 a dezembro de 2018. Dados relacionados a eventos de biovigilância que foram notificados no mesmo período nos formulários da hemovigilância e da assistência à saúde no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - Notivisa também foram extraídos para a análise deste relatório. Outra fonte de dados foram as fichas dos formulários FormSus de notificação de reação adversa grave decorrente da doação de sangue e de Células Progenitoras Hematopoiéticas. Esses dados, por terem estruturas diferentes do formulário de biovigilância, serão avaliados em tabelas e figuras à parte.

As informações extraídas do formulário de biovigilância estão organizadas por ano de notificação das RA. Esses dados estão consolidados para o Brasil e para as 27 Unidades da Federação - UF do país. Os dados de notificação por ano são apresentados para demonstrar a evolução da frequência de notificações e possibilitar o acompanhamento da curva de notificação, ano a ano, e a adesão dos profissionais de saúde à notificação.

A partir dos dados de transplante das células, tecidos e órgãos - CTO publicados pela CGSNT/DAET/SAES/MS, foram elaboradas figuras e tabelas relacionando o número de transplantes ocorridos no Brasil, no período de julho de 2015 a dezembro de 2018, com as RA notificadas (BRASIL, 2018a).

Como as notificações de biovigilância por meio do formulário FormSus iniciaram em julho de 2015, obteve-se diretamente da base de dados do Sistema Nacional de Transplantes - SNT os dados dos transplantes realizados no período de julho a dezembro deste ano.

Os dados de transplantes realizados do SNT apresentam o quantitativo de transplantes de córnea, não havendo apresentação de dados de transplantes de outros tecidos. Assim como não distingue quando os transplantes de medula óssea são realizados com células progenitoras hematopoiéticas - CPH de sangue periférico, de medula óssea ou de sangue de cordão umbilical e placentário.

Os dados de produção dos bancos de tecidos e dos centros de processamento celular não serão tratados neste relatório, nem utilizados para fins de cálculo de taxa de reações e análise estatística.

Os dados de reações adversas foram avaliados a partir do Banco de Dados do Sistema de Biovigilância gerenciados pela GHBIO/GGMON/Dire5/Anvisa. O relatório de transplantes publicado pela Coordenação Geral do SNT no Ministério da Saúde - CGSNT/DAET/SAES/MS tem como fonte as Centrais Estaduais de Transplantes - CET e o Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea - REDOME/TabWin. As análises foram realizadas por meio do programa Microsoft Office Excel© 2010.

Resumindo, como descrito anteriormente, existem várias “portas de entrada” para o sistema de biovigilância, objetivando o aumento da sua sensibilidade. E devido à ausência de padronização dos formulários, os resultados da análise quantitativa das notificações serão apresentados, neste relatório, de formas distintas.

5. MÉTODO DE NOTIFICAÇÃO

Os profissionais dos estabelecimentos de saúde envolvidos com as atividades relacionadas aos transplantes, implantes ou enxertos e reprodução humana assistida, bem como os técnicos dos órgãos integrantes do SNT preenchem e enviam o formulário de notificação individual de RA disponível *online* na página *web* da Biovigilância no portal eletrônico da Anvisa (http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=15682).

Esse formulário é padronizado e deve ser preenchido e enviado conforme as orientações e os prazos estabelecidos no Manual de Biovigilância, atualizado pela norma sanitária recentemente publicada, a RDC/Anvisa nº 339/2020. Segundo a norma vigente, além da definição legal de novos prazos, fica determinado que todo profissional da saúde deve estar apto a comunicar as reações e eventos adversos ao Sistema Nacional de Biovigilância (BRASIL, 2020a; 2020b).

Uma vez reportado na ficha de notificação, o caso pode ser retificado a qualquer momento pelo notificador, para inserção de informações complementares obtidas ao final da investigação, por exemplo.

A equipe de Biovigilância da GHBIO/GGMON/Dire5/Anvisa, após o recebimento e avaliação da coerência e completude dos formulários de notificação, solicita aos notificadores a complementação das informações por e-mail, quando necessário. Porém, após análise final, as notificações de RA não são reclassificadas.

São avaliadas de forma semelhante, pela Anvisa, as notificações de RA do escopo da biovigilância que são enviadas pelos formulários da hemovigilância e da assistência à saúde do Sistema Notivisa, além dos relatórios descritivos de investigação de “*never event*” (eventos que nunca deveriam ocorrer em serviços de saúde).

Outros tipos de eventos adversos, os quase-erros (*near-misses*) e os incidentes sem danos, do escopo da biovigilância, não são, por ora, objeto de comunicação à Anvisa, devendo ser registrados e analisados internamente pelos serviços onde ocorrem. Esses eventos, portanto, não serão tratados no presente relatório.

6. NÚMERO DE PROCEDIMENTOS COM CTO NO SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES E REAÇÕES ADVERSAS NO SISTEMA NACIONAL DE BIOVIGILÂNCIA

Os dados apresentados neste relatório são referentes ao período de julho de 2015 a dezembro de 2018. Nesse período, foram realizados no Brasil, conforme dados do SNT, 91.266 transplantes de células (CPH), tecidos (córnea) e órgãos. Por meio do formulário do FormSus de reações adversas da biovigilância, foram notificadas 331 reações adversas. Também foram reportados 12 eventos adversos pelo Notivisa, sendo 6 pelo Módulo da assistência à saúde (4 como “Never Event”) e 6 pelo formulário de hemovigilância. Além de 1 notificação pelo formulário FormSus de notificação de reação adversa grave decorrente da doação de sangue e de células progenitoras hematopoiéticas.

7. RESULTADOS DA ANÁLISE QUANTITATIVA DAS NOTIFICAÇÕES

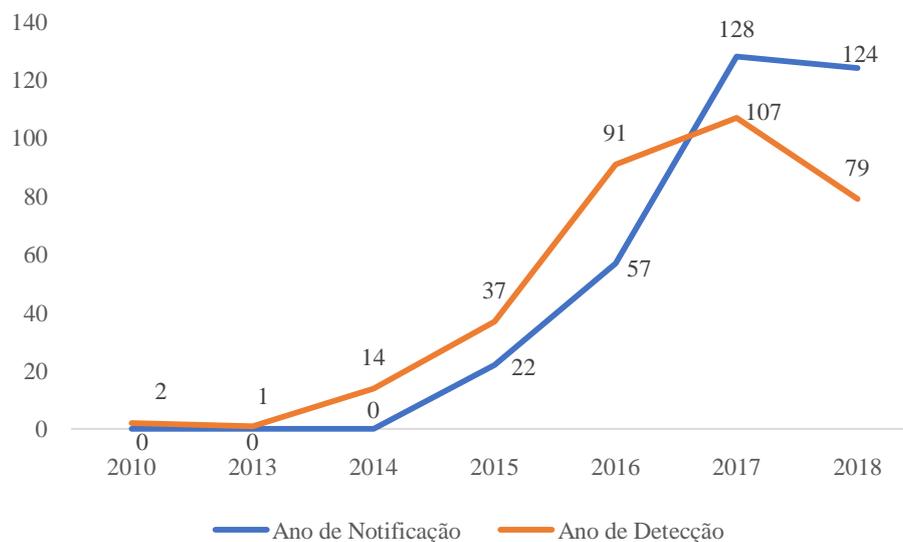
Para o período da análise, 56 estabelecimentos de saúde enviaram pelo menos uma notificação ao Sistema de Biovigilância, sendo 28 deles (50%) hospitais de alta complexidade que pertenciam à Rede Sentinela.

Salienta-se que os serviços odontológicos que usam tecido ósseo humano e as clínicas de reprodução humana assistida não entraram no cálculo nesse período de análise, pois apenas duas RA foram notificadas pelo mesmo serviço de odontologia e uma por BCTG.

As figuras e tabelas abaixo mostram o panorama referente às informações contidas nos formulários FormSus de RA da Biovigilância.

A Figura 1 mostra as curvas de frequência das RA ocorridas por ano de notificação e por ano de detecção desde o ano de 2010 até o ano de 2018.

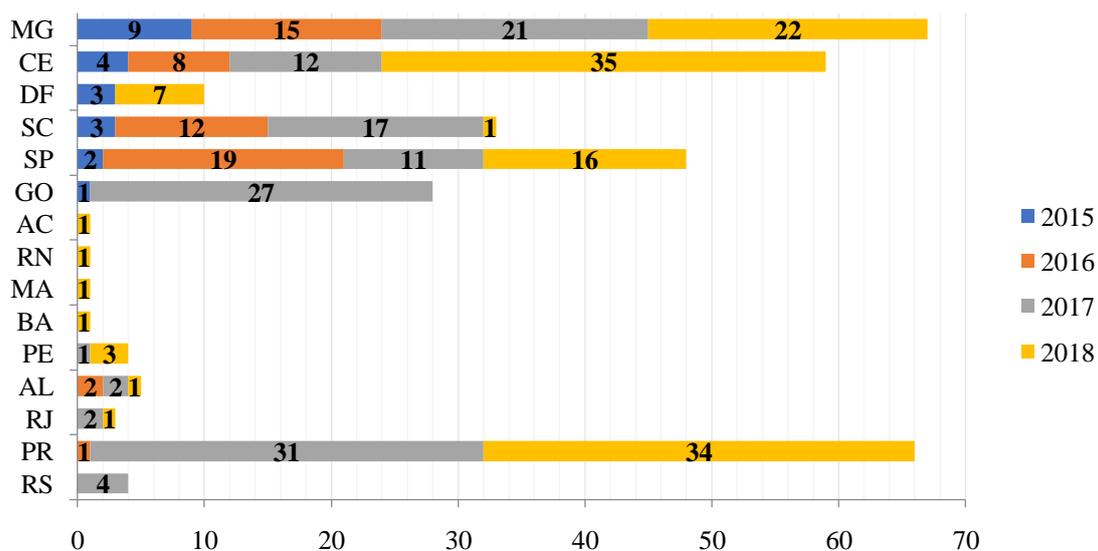
Figura 1: Frequência absoluta das notificações de reações adversas decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o ano da notificação e o ano de detecção (n=331). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.



Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

A Figura 2 apresenta a frequência de notificações de RA por ano de notificação para cada UF que tenha enviado pelo menos uma notificação durante o período.

Figura 2: Frequência absoluta de notificações de reações adversas, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, por Unidade Federada, segundo o ano de notificação (n=331). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.



UF que não notificaram no período: AM, AP, ES, MS, MT, PA, PB, PI, RO, RR, SE, TO.

Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

Observa-se que alguns estados apresentaram um aumento constante nas notificações ao longo dos anos, como Minas Gerais e Ceará, assim como estados que notificavam e deixaram de notificar como Santa Catarina e Goiás, e ainda estados que notificaram esporadicamente. Chama a atenção o fato de que alguns estados das regiões Centro-Oeste e Norte são silenciosos, sendo estas as UF que menos realizam transplantes, segundo os dados do SNT. Diante disso, há a necessidade de sensibilização constante dos serviços notificadores, bem como de verificação da ocorrência de rotatividade do quadro de pessoal dos serviços, com perda de profissionais já sensibilizados.

A Tabela 1 apresenta os dados do SNT de 2015 a 2018 relativos aos transplantes (órgãos, córnea e transplante de medula óssea - TMO) realizados no Brasil. Os estados de Roraima e Amapá não realizaram transplantes em todo o período. As UF da região norte são aquelas que menos realizam transplantes e as do sudeste realizaram o maior número de procedimentos, coincidindo com os estados que, respectivamente, menos e mais notificam no sistema de biovigilância. (Figura 2).

Tabela 1: Número de transplantes de órgãos, córnea e transplante de medula óssea realizados por ano e Unidade Federativa no Brasil, 2015 a 2018. Brasil, 2019.

UF	2015	2016	2017	2018	Total
SP	8368	8798	9650	9368	36184
MG	2096	1939	2196	2100	8331
PR	1727	2116	2116	2251	8210
RS	1724	1613	1709	1567	6613
CE	1400	1855	1498	1507	6260
PE	1343	1459	1790	1657	6249
RJ	1339	1208	1796	1791	6134
SC	1122	1082	1026	1000	4230
GO	878	910	1189	1006	3983
DF	719	795	608	612	2734
BA	576	759	936	873	3144
ES	458	472	482	410	1822
AM	261	282	179	178	900
PA	239	252	375	306	1172
RN	237	228	238	270	973
PI	210	157	190	158	715
MA	205	211	293	307	1016
MS	149	157	239	192	737
PB	148	184	186	218	736
MT	137	106	246	212	701
SE	133	141	166	212	652
AL	94	90	136	105	425
RO	66	101	121	135	423
AC	39	33	45	36	153
AP	0	0	0	0	0
RR	0	0	0	0	0
TO	0	12	64	47	123
Brasil	23.668	24.960	27.474	26.518	102.620

Fonte: CGSNT/DAET/SAES/MS, 2019.

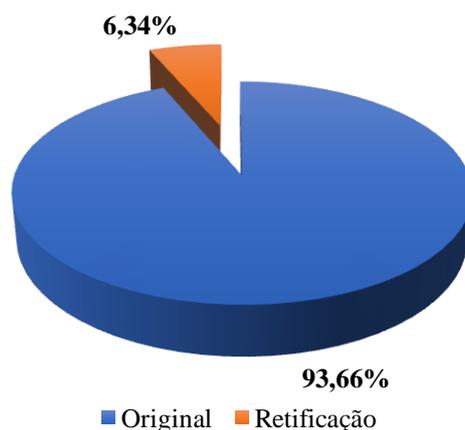
A Figura 3 demonstra o aumento do número de transplantes no Brasil até o ano de 2017, com leve decréscimo em 2018, reflexo da diminuição dos transplantes de córnea.

Figura 3: Frequência absoluta do número de transplantes anuais realizados no Brasil de 2015 a 2018. Brasil, 2019.



Fontes: CGSNT/DAET/SAES/MS, 2019.

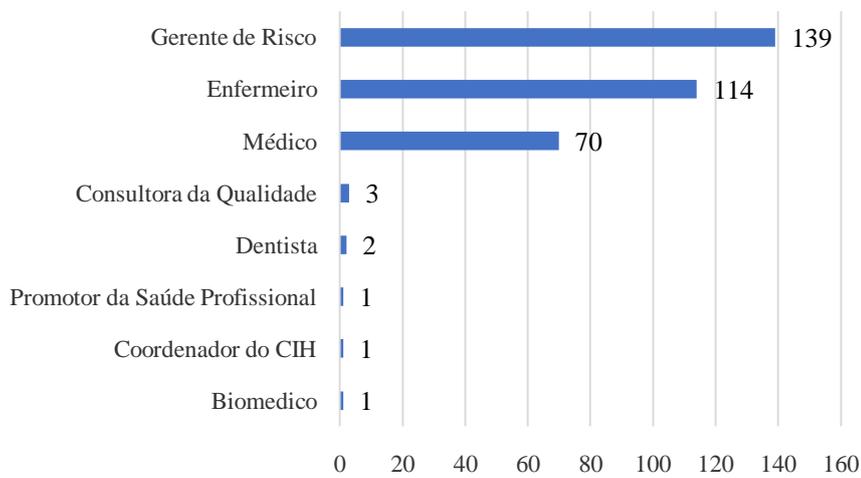
Figura 4: Frequência relativa (%) das notificações originais e retificadas (n=331). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.



Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

Na análise do banco de dados, verificou-se que a ocorrência das retificações, segundo a Figura 4, é pouco frequente. Em 2017, a GHBIO/GGMON/Dire5/Anvisa expediu 19 solicitações de retificação, porém, apenas 13 foram atendidas, ou seja, houve 68,4% de resposta.

Figura 5: Distribuição de notificações de reações adversas, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, por cargo do notificador. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.

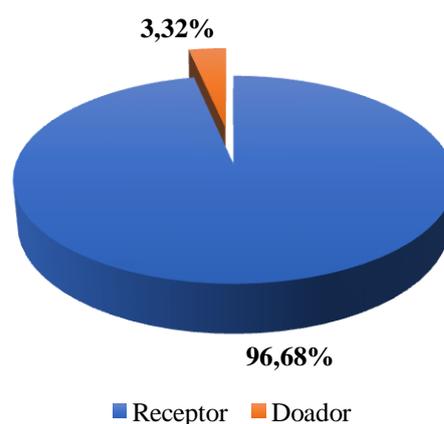


CIH = Comissão de infecção hospitalar

Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

O cargo dos notificadores que mais informaram RA no período é de Gerente de Risco (Figura 5), porém diante dos dados, não se pode afirmar qual a profissão, entre as apresentadas, a que mais prevalece neste cargo.

Figura 6: Frequência relativa (%) das notificações de reações adversas, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, por indivíduo afetado (n=331). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.



Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro. 2019

A Figura 6 demonstra que a maioria das RA informadas no período através do formulário FormSus de Biovigilância ocorreu nos receptores. Em dados absolutos foram 320 receptores e 11 doadores, destes 9 doadores vivos e 2 doadores falecidos.

A Tabela 2 identifica, segundo os formulários do FormSus, o perfil dos pacientes receptores ou doadores acometidos pelos agravos notificados. Entre os envolvidos, 62,5% eram do sexo masculino, 50,7% da raça/cor branca e 48,9% da faixa etária de 40 a 69 anos.

Tabela 2: Características mais frequentes dos indivíduos afetados por reação adversa, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o perfil social. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.

Perfil do indivíduo afetado	%
Sexo masculino	60,42
Raça/cor branca	50,75
Faixa etária (40 a 69 anos)	48,90

Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

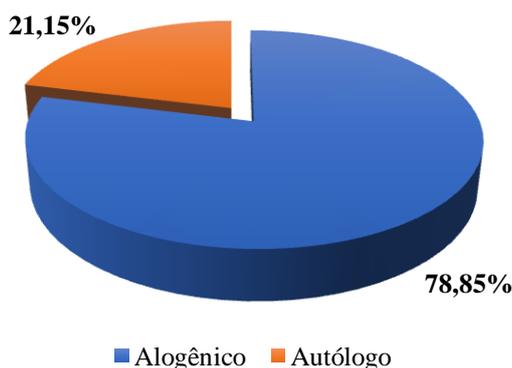
Segundo a análise dos formulários, as RA ocorreram em 60% dos homens e 40% das mulheres receptoras e em 73% e 27% nos doadores, respectivamente. No entanto, como os dados do SNT publicados não informam as características dos indivíduos que realizaram os transplantes não é possível determinar se os resultados obtidos são os esperados, considerando o universo de doadores e receptores no período.

7.1 Reações adversas por transplante autólogo e alogênico

A Figura 7 demonstra que as RA informadas ao Sistema de Biovigilância ocorreram na maioria em transplantes alogênicos (78,85% dos casos relatados ou 261 casos em números absolutos). Em 21,15% (70 casos) das RA informadas ocorrem nos transplantes autólogos. Destes, 88,60% (62 casos) ocorreram nos procedimentos com CPH coletada por aférese ou transplantes realizados com medula e aférese. Esse dado não pode ser avaliado isoladamente sem levar em consideração o número de TMO realizados por aférese (dado não informado pelo SNT) e os riscos intrínsecos ao procedimento autólogo. Ademais, nos transplantes autólogos, o doador e o paciente preenchem o mesmo binômio.

Nos demais 8 casos notificados, observou-se incoerência das informações referidas pelo notificador como, por exemplo, 2 casos relacionados a transplante autólogo de órgão em receptores de rim.

Figura 7: Frequência relativa (%) de notificações de reações adversas, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o tipo de transplante (n=331). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.



Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

7.2 Reações adversas segundo a gravidade e a imputabilidade

No Sistema Nacional de Biovigilância, adotam-se as seguintes definições para classificar a gravidade e a imputabilidade das RA, conforme constam no Manual de Biovigilância de Células, Tecidos e Órgãos Humanos (BRASIL, 2020a):

Classificação da RA segundo 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.

Classificação da RA segundo 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.

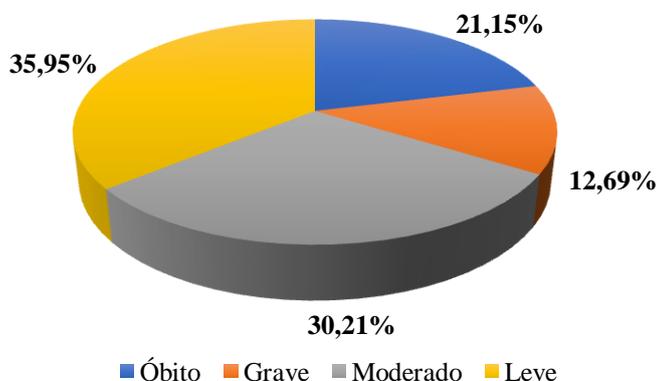
Improvável: quando a investigação já concluída, ou ainda em curso, apresenta evidências (quadro clínico/laboratorial, vínculo temporal) que indicam a correlação dos sinais e/ou sintomas a outra(s) causa(s), mas há dúvidas para a sua exclusão.

Descartada: quando a investigação já concluída apresenta evidências (quadro clínico/laboratorial, vínculo temporal) que indicam claramente a correlação dos sinais e sintomas a 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.

Observa-se, na Figura 8, a predominância da notificação das reações de Grau 1 e 2, com uma frequência relativa de 66,16% de reações leves e moderadas, sendo que as reações de Grau 3 e 4 (RA graves e as que levaram o paciente a óbito) têm menor representatividade (33,84%). No entanto, ainda que se desconsidere as RA notificadas como descartadas, as reações de Grau 3 e 4 correspondem a 33,1% (13,24% e 19,86% respectivamente), relativamente alto quando comparado a Sistemas de Biovigilância de outros países. Ressalta-se que o Sistema brasileiro, principalmente por ser recente, além de poder ter um elevado grau de subnotificação, pode ter também uma sensibilidade maior para a notificação de casos graves e óbito em relação aos leves e moderados.

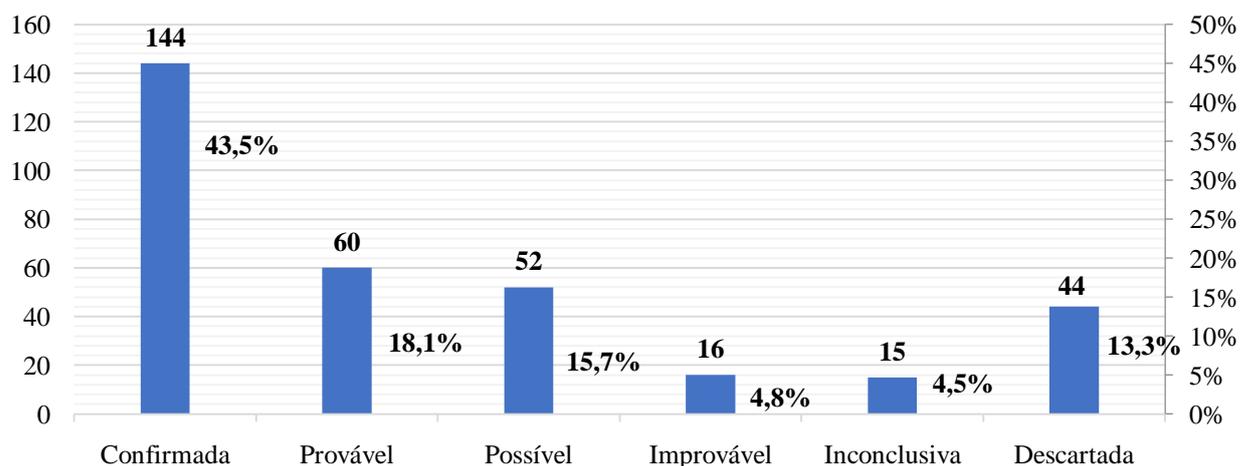
Figura 8: Frequência relativa (%) das notificações de reações adversas, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, por gravidade (n=331). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.



Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

Segundo a Figura 9, das 331 RA notificadas ao Sistema de Biovigilância, 144 (43,50%) foram classificadas como confirmadas pelos notificadores.

Figura 9: Frequência absoluta e relativa (%) das notificações de reações adversas, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o grau de correlação com o procedimento (imputabilidade) (n=331). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.

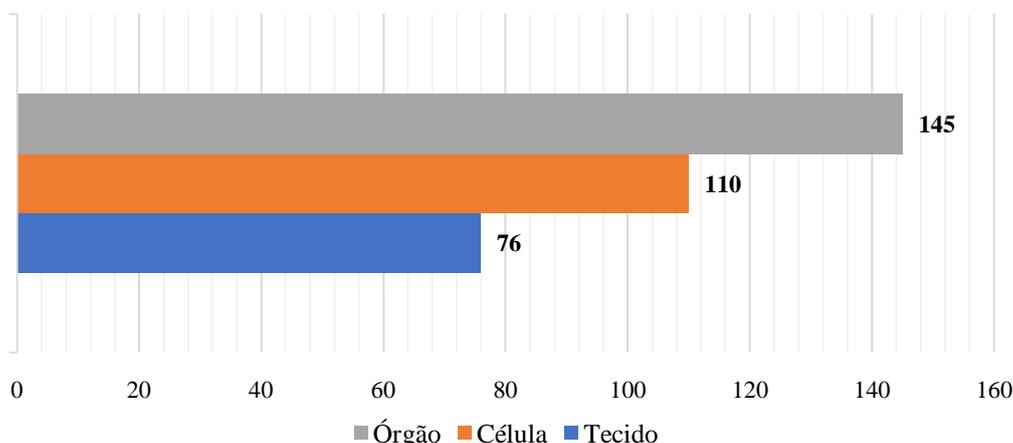


Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

7.3 Notificações segundo a natureza do material biológico

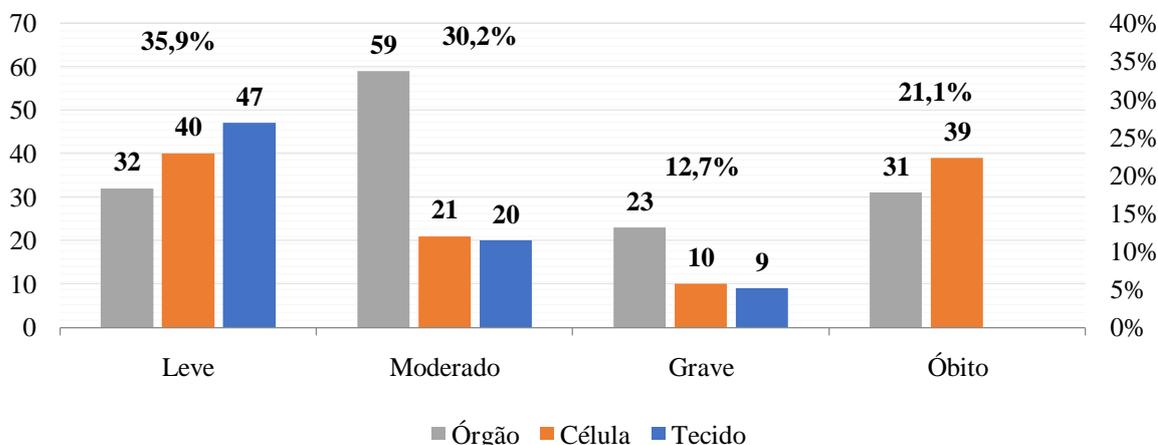
A Figura 10 demonstra que o maior número de RA reportadas foi atribuído aos transplantes de órgãos (145), ou seja, 43,8% das 331 notificações. Os transplantes de órgãos, segundo a Figura 11, foram mais relacionados à ocorrência de RA graves e moderadas, enquanto a maior ocorrência de óbito atribuiu-se aos transplantes de células. A maioria das reações de grau leve foi relacionada ao transplante de tecidos.

Figura 10: Frequência absoluta das notificações de reações adversas, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, de acordo com a natureza do material biológico (células, tecidos e órgãos) (n=331). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.



Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

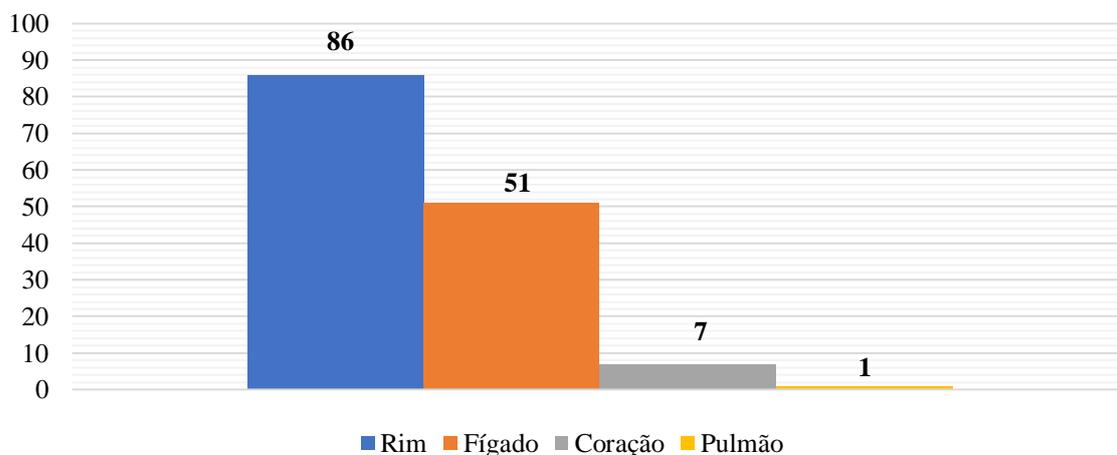
Figura 11: Frequência absoluta e relativa (%) das notificações de reações adversas, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o material biológico por gravidade (n=331). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.



Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

De julho de 2015 a dezembro de 2018, foram realizados, segundo dados do SNT 91.266 transplantes. Destes, 29.512 foram transplantes de órgãos. No mesmo período, ocorreram 145 notificações de RA atribuídas aos transplantes de órgãos (0,49%), sendo que a maioria delas foi detectada em transplantes renais (86 ou 0,29%) seguida pelos transplantes hepáticos (51 ou 0,17%). No entanto, deve-se ressaltar a possibilidade da ocorrência de RA de 2015 a 2018, que tenham sido notificados após esse período.

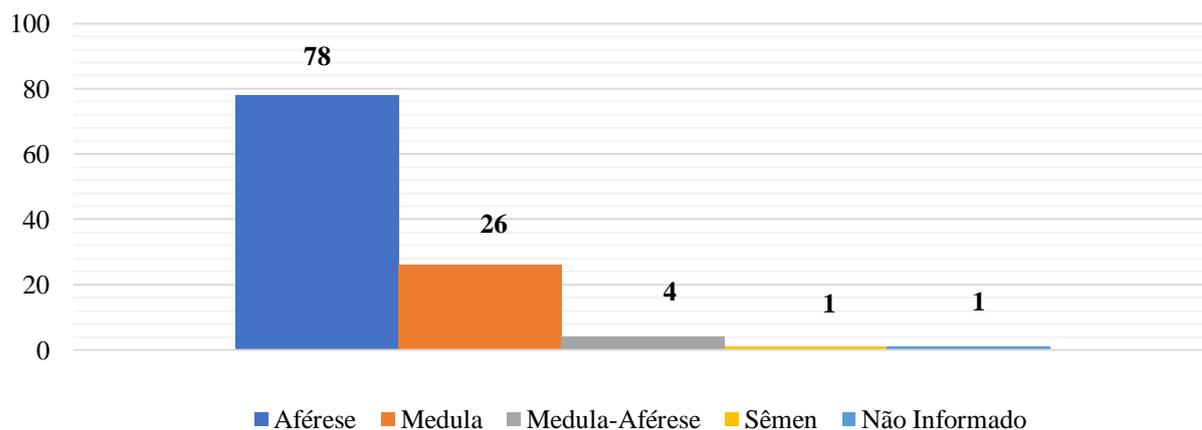
Figura 12: Frequência absoluta das notificações de reações adversas, decorrentes dos transplantes de órgãos, por tipo de órgão (n=145). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.



Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

Baseando-se nos mesmos cálculos, de julho de 2015 a dezembro de 2018, observou-se que, das 8.683 infusões de CPH em TMO realizadas, foram reportadas 110 (1,27%) RA atribuídas ao uso de células, sendo 78 (0,90%) em transplantes de células obtidas por aférese (Figura 13). Foi reportado apenas um caso de RA atribuída ao uso de célula reprodutora (sêmen), o qual será discutido no seguimento deste relatório.

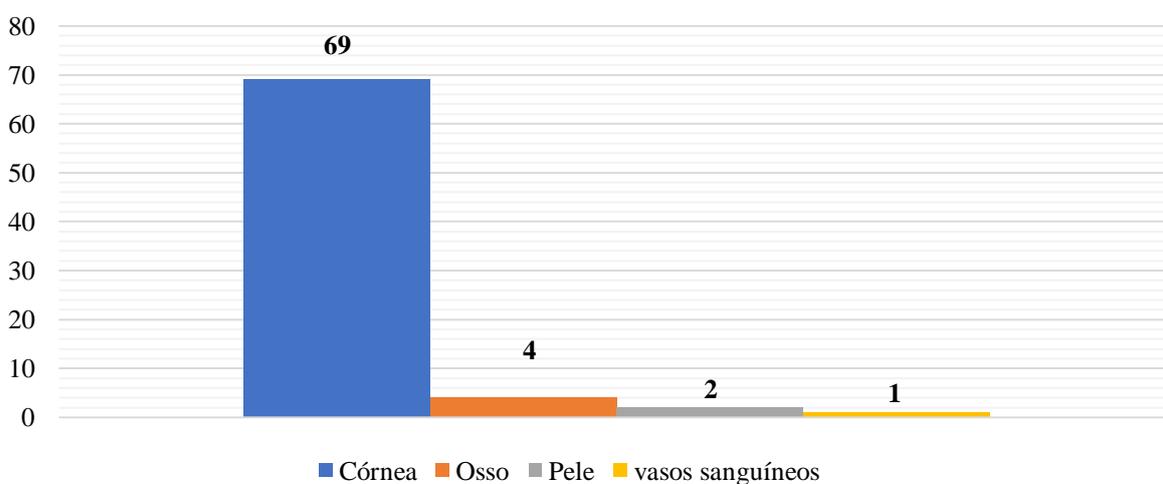
Figura 13: Frequência absoluta das notificações de reações adversas, decorrentes do uso terapêutico de células, por origem/tipo de células utilizadas (n=110). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.



Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

Conforme citado anteriormente, o SNT, quando informa seus dados sobre tecidos, refere-se apenas a córneas, sendo que 53.071 transplantes de córneas foram realizadas no período analisado. Portanto, das 76 notificações de RA relacionadas à tecidos, 69 foram relacionadas aos transplantes de córnea, ou seja, houve RA em 0,13% dos transplantes de córnea realizados, como demonstrado na Figura 14. Em adição a isso, deve-se ressaltar a possibilidade da ocorrência de RA de 2015 a 2018, que tenham sido notificadas após esse período.

Figura 14: Frequência absoluta das notificações de reações adversas, decorrentes do uso terapêutico de tecidos humanos, por tipo de tecido transplantado (n=76). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.



Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

7.4 Notificações segundo o tipo de reação adversa

O Manual de Biovigilância de Células, Tecidos e Órgãos Humanos descreve, com base na taxonomia internacional, os tipos de RA passíveis de notificação à Anvisa, devendo ser levado em consideração o tipo de material biológico envolvido e o indivíduo afetado (BRASIL, 2020a). Entre elas estão a “**infecção**” (virais, bacterianas, fúngicas, parasitárias, priônicas ou outros); as “**neoplasias**”; o “**enxerto nunca funcionante**” (rejeição hiperaguda; incompatibilidade ABO; reação hemolítica aguda imunológica); as “**complicações perioperatórias**” (hemorragias ou infecções em sítio cirúrgico, por exemplo, em doador vivo de órgãos e células); “**alterações genéticas**” (transmissão doador-receptor em transplantes de órgão, CPH ou prole originária de uso de células e tecidos germinativos) e “**outras**”.

A Tabela 3 apresenta a distribuição das notificações por tipo de RA informada para os doadores e receptores (n=331). O maior número de notificações, segundo o tipo de reação adversa, foi informado como “outras” (42,90%), seguido das “infecções” (34,74%), “complicações perioperatórias” (13,60%) e “enxerto nunca funcionante” (6,34%).

Tabela 3: Frequência absoluta e relativa (%) das notificações de reações adversas decorrentes dos transplantes de órgãos e uso terapêutico de células e tecidos humanos, por tipo de RA segundo o tipo de material biológico (n=331). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.

Tipo de RA	Célula	Tecido	Órgão	Total	%
Infecções	35	17	63	115	34,74
Complicações perioperatórias	4	4	37	45	13,60
Enxerto nunca funcionante	3	10	8	21	6,34
Neoplasia	4	0	3	7	2,11
Alterações genéticas	0	0	1	1	0,30
Outras	64	45	33	142	42,90
Total geral	110	76	145	331	100

Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

Analisando os formulários, se observa que parte das RA referidas como “outras” poderiam ter sido classificadas nas demais RA disponíveis no formulário. Essa situação pode ter acontecido devido à grande variedade de tipos de reações ocorridas e à dificuldade por parte do notificador em agrupar esses diversos tipos de eventos, ou até mesmo falha nas orientações de preenchimento. Como exemplo das RA informadas como “outras” houve 24 (16,9%) por rejeição, 12 casos (8,45%) referidos como falência e 5 (3,52%) por disfunção de enxerto. Para as neoplasias reportadas atribuídas a

transplantes de órgãos (transmissão doador-receptor) observou-se que a doença no doador foi detectada durante a revisão da história clínica após o transplante realizado. Já, nos casos atribuídos ao uso de CPH, houve o desenvolvimento de segunda neoplasia em pacientes submetidos a TMO (allogênico e autólogo) associados a quimioterapia ou imunossupressor, não se configurando uma reação adversa em biovigilância.

A Tabela 4 apresenta os tipos de reações ocorridas apenas nos receptores (N=320). Os tipos de RA reportadas como ocorridas nos doadores serão avaliadas posteriormente (Tabelas 10 e 11).

Observa-se que, como demonstrado na Tabela 4, o maior percentual de RA ocorrido em receptores foi causado por infecção (33,75%) seguida das complicações perioperatórias (13,44%) e enxerto não funcionante (6,56%).

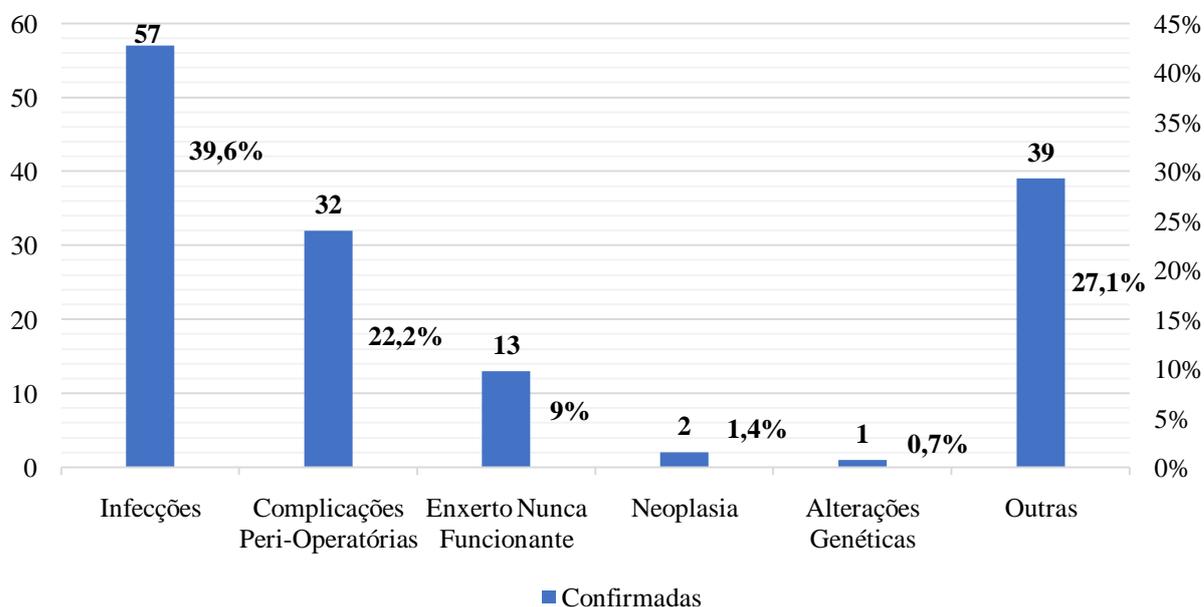
Tabela 4: Frequência absoluta e relativa (%) das reações adversas, decorrentes dos transplantes de órgãos e uso terapêutico de células e tecidos humanos, por tipo de RA ocorrida nos receptores segundo o tipo de material biológico (n=320). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.

Tipo de RA - Receptor	Célula	Tecido	Órgão	Total	%
Infecções	29	17	62	108	33,75
Complicações perioperatórias	3	4	36	43	13,44
Enxerto nunca funcionante	3	10	8	21	6,56
Neoplasia	4	0	3	7	2,19
Alterações genéticas	0	0	1	1	0,31
Outras	63	44	33	140	43,75
Total geral	102	75	143	320	100

Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

Conforme a Figura 15, das 144 RA notificadas como **confirmadas**, 57 casos (39,58%) foram por “infecção”, 32 casos (22,23%) foram por “complicações perioperatórias”, 13 casos (9,03%) por “enxerto nunca funcionante”. Dos 7 casos de “neoplasias” notificados, em apenas 2 casos (1,39%) a correlação foi confirmada pelo notificador e atribuídas ao uso de CPH originadas de aférese em transplante de medula óssea. Ambos os casos foram associados à recaída da doença de base não sendo evidenciada a correlação com as células infundidas e, portanto, a ocorrência de transmissão de neoplasia não pode ser afirmada.

Figura 15: Frequência absoluta e relativa (%) das notificações por tipo de reação adversa confirmada, decorrente dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos (n=144). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.



Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

A Tabela 5 estratifica as RA **confirmadas** informadas como “outras” (27,1%) pelo notificador. Observa-se que em 15 (38,49%) casos as RA informadas como “outras” poderiam ter sido classificadas conforme rol de eventos disponíveis no formulário de biovigilância.

Tabela 5: Frequência absoluta e relativa (%) das notificações de reações adversas confirmadas, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, informadas como “Outras” (n=39). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.

Outras	Total	%
Rejeição	9	23,1
Hipertermia	6	15,38
Enxerto não funcionante	4	10,26
Insumo não conforme	3	7,7
Reação febril não hemolítica	3	7,7
Infecção	2	5,13
Reação alérgica	2	5,13
AVC hemorrágico e PPT	1	2,56
Expulsão lente intra-ocular	1	2,56
Falência	1	2,56
Febre/leucopenia/plaquetopenia	1	2,56
Hipertensão arterial	1	2,56
Hemangioma hepático	1	2,56
Evento decorrente de imunossupressor	1	2,56
Queimação e plenitude gástrica	1	2,56
Reação hemolítica aguda	1	2,56
Úlcera no enxerto por triquiase	1	2,56
Total geral	39	100

AVC = Acidente vascular cerebral; PPT = Púrpura trombocitopênica trombótica

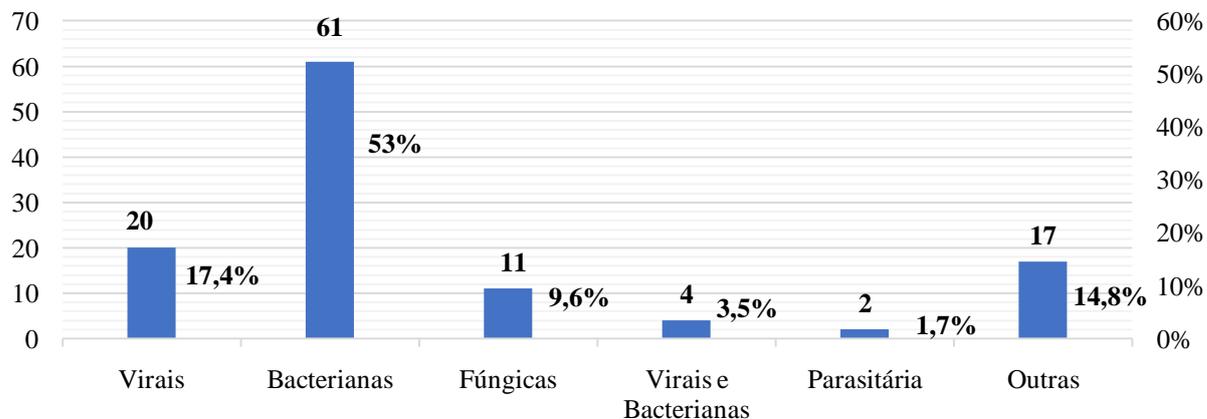
Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

7.5 Notificações segundo o tipo de infecção

A Figura 16 demonstra a frequência absoluta e relativa (%) das RA por tipo de infecção. Observa-se que a maioria das RA por infecção atribuída ao uso de CTO é de origem bacteriana (53,04% do total e em 54,63% em receptores), seguidas pelas virais (17,39% e 14,82%) e fúngicas (9,57% e 9,26%).

É importante salientar que o risco de transmissão de doenças infecciosas via doador-receptor aumenta caso o doador seja portador de agente infeccioso, porém assintomático ou que, antes da doação, não tenha apresentado sintomas clínicos da infecção. Ademais, outro risco de transmissão está relacionado ao intervalo de tempo entre a exposição ao patógeno e o momento de detecção do marcador específico, mais conhecido como janela imunológica. Infecções agudas ou latentes no doador podem ser transmitidas ao receptor, resultando em aumento da morbidade ou da mortalidade. Portanto, uma triagem adequada do doador pode reduzir o risco de contaminação ou mitigá-lo por meio de monitoramento e de ações profiláticas no receptor (EDQM, 2018).

Figura 16: Frequência absoluta e relativa (%) das notificações de reações adversas por infecções decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o tipo de agente infeccioso (n=115). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.



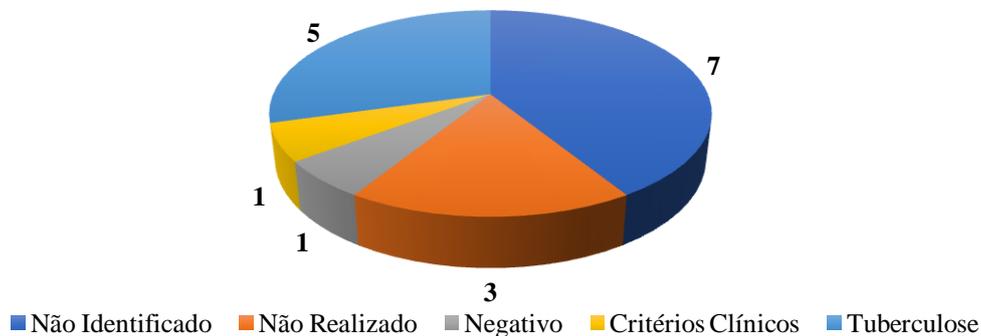
Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

Como o maior número de notificações enviadas no período refere-se às RA ocorridas em receptores (n=320), os dados analisados sobre infecção serão apresentados pela totalidade dos indivíduos afetados.

A Figura 17 apresenta o que foi classificado como “outras infecções” em receptores, segundo resultado laboratorial. Verifica-se que 5 notificações foram reportadas como “outras infecções” com a descrição do resultado laboratorial positivo para a tuberculose.

Infecções latentes por micobactérias são críticas para os receptores. Segundo a European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare - EDQM (2018), órgãos de doadores com tuberculose disseminada não podem ser doados para transplantes. Porém, caso os doadores tenham histórico de êxito no tratamento por pelo menos 6 meses, quando o órgão é aceito para transplantes, a realização de profilaxia nos receptores deve ser considerada.

Figura 17: Frequência absoluta das notificações de reações adversas por infecção, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, informadas como “outras infecções”, segundo o resultado laboratorial (n=17). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.



Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

Conforme a Tabela 6 o agente bacteriano envolvido nas RA por infecção mais reportado é a *Klebsiella pneumoniae* (24,6%), seguida da *Escherichia coli* (16,4%). Porém, em 18 casos (29,5%), o agente bacteriano não foi identificado (todos em receptores). Já, nas infecções bacterianas identificadas em doadores (2 casos), os agentes *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* aparecem como agentes causadores de RA. Ambos foram identificados nas amostras pré e pós-criopreservação da unidade de CPH, porém o notificador não apontou uma relação causal da RA com alguma etapa específica na coleta do material biológico.

Salienta-se que foram apontados 6 casos com cultura positiva para *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC - *Klebsiella pneumoniae carbapenemasi*. Também foram notificados 4 casos relacionados à presença de bactérias produtoras de Beta-lactamase de Espectro Estendido – ESBL, 2 com identificação de *Escherichia coli* e 2 com *Klebsiella pneumoniae*. Notificar a transmissão a partir do doador, em especial as bactérias multirresistentes, e comunicar para todas as equipes envolvidas é essencial para o sucesso do transplante, pois oferece a oportunidade de melhorar a escolha dos antibióticos e auxilia o acompanhamento dessas infecções.

Tabela 6: Frequência absoluta das notificações das reações adversas por infecção, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o agente bacteriano envolvido (n=65). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.

Agente bacteriano	Total
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15
<i>E.coli</i>	10
<i>Pseudomonas aeroginosas</i>	4
<i>Klebsiella oxitoca</i>	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1
<i>Micobacterium tuberculosis</i>	3
<i>Staphylococcus epidermides</i>	3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	1
<i>Klebsiella e Serratia</i>	1
<i>Neisseria sicca, streptococcus sp e K. pneumonia</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	1
<i>Staphilococcus aureus</i>	1
Não identificado	18
Total geral	65

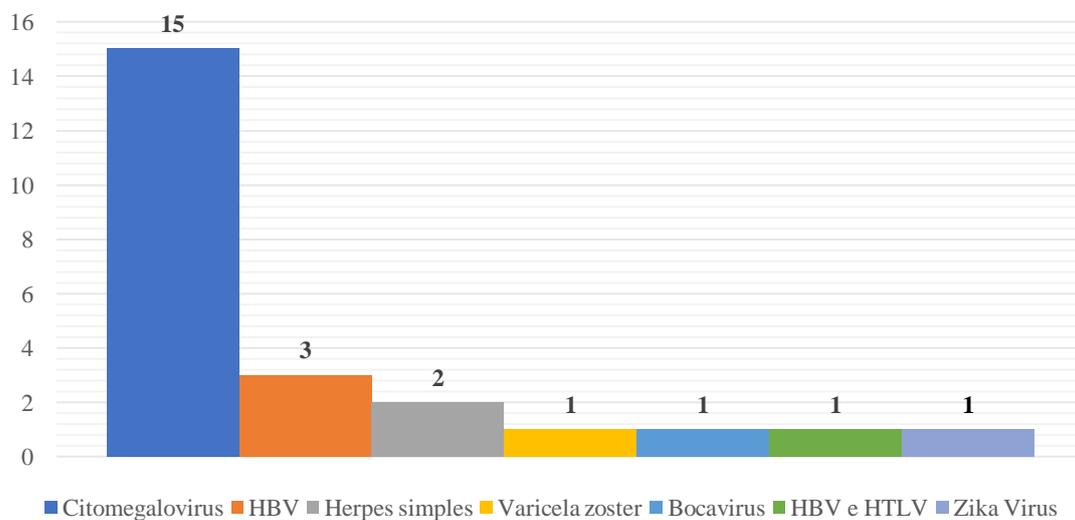
Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

Os agentes virais envolvidos nas RA por infecção mostrados, na Figura 18, foram notificados como ocorridos em receptores. Em doadores autólogos foram notificados casos confirmados envolvendo o vírus da hepatite B - HBV e o Zika vírus.

Entre as 24 RA notificadas por infecções virais, 15 são por citomegalovírus - CMV.

A decisão de usar CTO procedente de doadores na presença de infecções como o CMV, HBV ou vírus da hepatite C - HCV pode ser considerada para alguns receptores e é amparada em legislação (BRASIL, 2009b). O risco aceitável de morbidade e mortalidade deverá ser minimizado pelo monitoramento e ações profiláticas. Há casos em que infecções latentes no doador acabam sendo transmitidas ao receptor e se tornam ativas, se este estiver imunologicamente comprometido. Nessas circunstâncias, caso o receptor não esteja imunoprotegido previamente contra o patógeno, a gravidade do comprometimento poderá ser ainda maior. Sendo assim, para mitigar as consequências da transmissão, os profissionais envolvidos devem manter um fluxo de comunicação sistemática e, em tempo oportuno, ter ciência da presença do agente infeccioso, assim como proposto pelas ações de biovigilância (EDQM, 2018).

Figura 18: Frequência absoluta das notificações de reações adversas por infecções decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o agente viral envolvido (n=24). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.

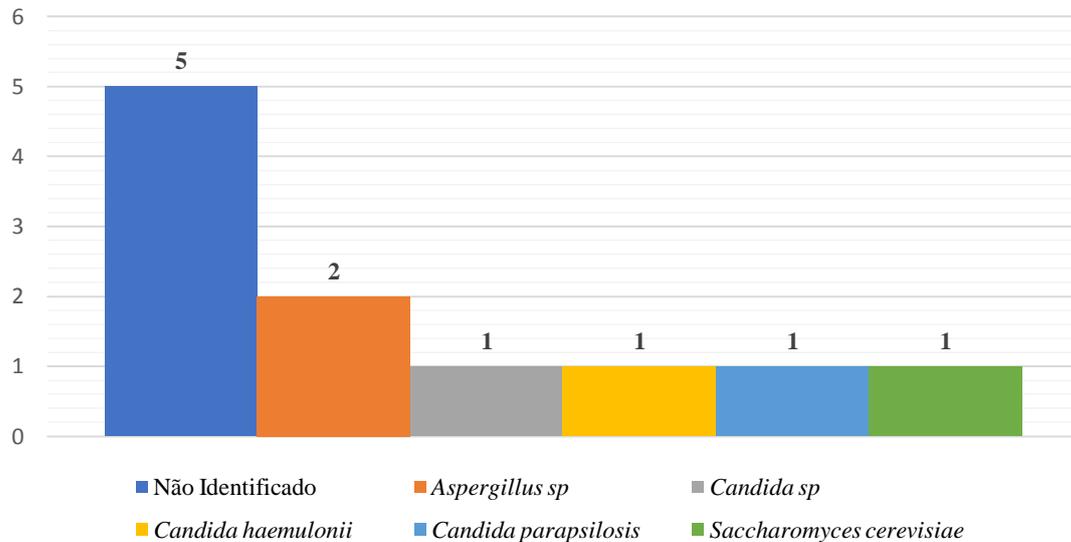


Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro. 2019

Dos agentes fúngicos referidos na Figura 19 como agente atribuído nas RA, apenas o *Saccharomyces cerevisiae* foi notificado como tendo sido o causador de reação em um doador. Os demais (90,9%) foram reações notificadas em receptores que evoluíram para retransplante por rejeição ou complicações pós-transplante, embora a relação causal (com doador ou processo) não tenha sido relatada, mesmo que classificadas como confirmadas.

Com relação às infecções parasitárias, foram notificados 2 casos em investigação de transmissão doador-receptor, um por *Leishmania chagasi* e outro por *Strongyloides stercoralis*, como agentes prováveis causadores de RA.

Figura 19: Frequência absoluta das notificações de reações adversas por infecções decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o agente fúngico envolvido (n=11). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.



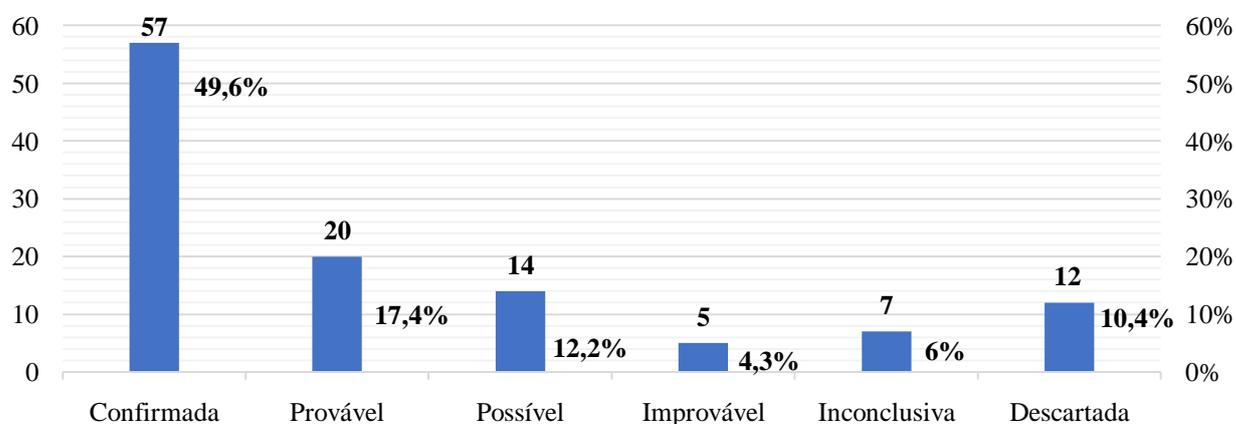
Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

7.6 Infecções segundo o grau de correlação ou imputabilidade

Segundo a Figura 20, 57 casos (49,57%) de RA por infecção tiveram suas correlações classificadas como confirmada pelo notificador. Destas, de acordo com a classificação de gravidade apresentada na Figura 21, ocorreram 11 casos graves (19,3%) e 15 óbitos (26,3%).

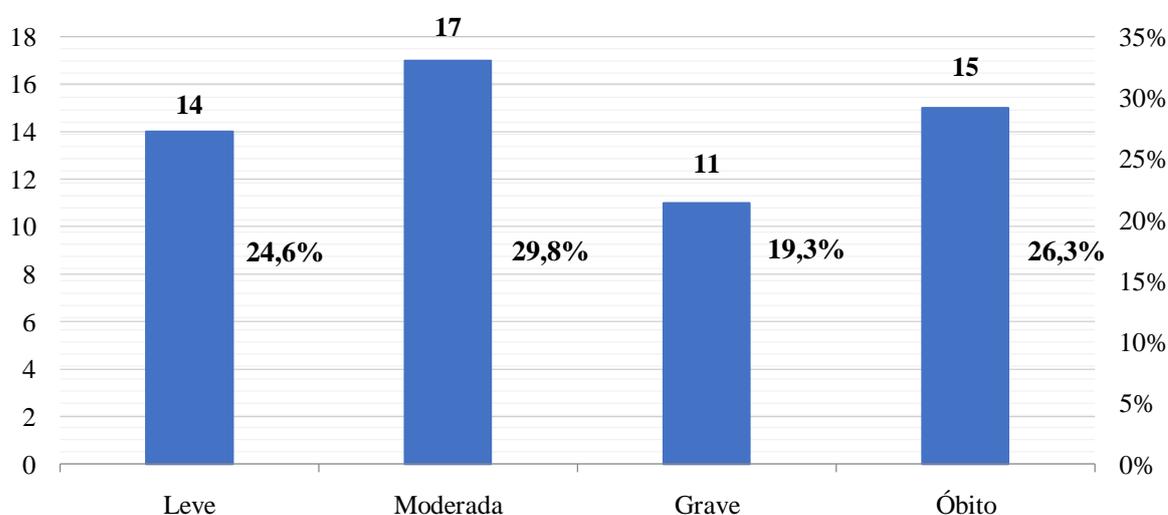
É importante ressaltar que, a correlação ter sido **confirmada** pelo notificador significa que este concluiu a investigação da reação adversa com evidências (quadro clínico/laboratorial, vínculo temporal) que indicam, sem qualquer dúvida, que a ocorrência da RA é atribuída ao procedimento de transplantes de órgãos, ou ao uso terapêutico de células ou tecidos humanos.

Figura 20: Frequência absoluta e relativa (%) das notificações de reações adversas decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o grau de correlação (imputabilidade) das infecções (n=115). Brasil julho de 2015 a dezembro de 2018.



Fonte: Banco de dados Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

Figura 21: Frequência absoluta e relativa (%) das notificações de reações adversas decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo a gravidade das infecções confirmadas (n=57). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.



Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

A Tabela 7 demonstra o ano de detecção dos agentes infecciosos envolvidos nas RA por infecção em valores absolutos e relativos daquelas notificações que tiveram a correlação da RA confirmada pelo notificador. Dos 61 agentes bacterianos envolvidos nas RA notificadas, 28 (45,9%) foram confirmados, enquanto nas infecções virais 70% dos casos diagnosticados foram confirmados. As RA por infecções por ambos os agentes (vírus-bactéria) foram confirmadas em 50% dos casos, enquanto as RA por

infecções fúngicas tiveram o menor percentual de confirmação de 54,5%. Entre as 7 RA por infecção confirmada, cujos agentes foram notificados como “outros”, encontram-se casos de perda de enxerto por micobacteriose, adenovírus e por agentes não identificados, como descrito nas Tabelas 8 e 9.

Tabela 7: Agentes infecciosos envolvidos nas reações adversas por infecções confirmadas, decorrentes dos transplantes de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos, segundo o ano de detecção e sua frequência absoluta e relativa (%). Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.

Agente infeccioso	2014	2015	2016	2017	2018	Total	CONFIRMADAS		
							Relativo (%)		
							n	%	% Por agente
Bactéria	6	7	19	20	9	61	28	49,12	45,9
Vírus	0	1	6	5	8	20	14	24,56	70
Vírus e bactéria	0	0	2	2	0	4	2	3,51	50
Fungos	2	1	2	4	2	11	6	10,53	54,5
Parasitas	0	0	0	1	1	2	0	0,00	0
Outro	0	1	6	6	4	17	7	12,28	41
Total geral	8	10	29	38	24	115	57	100,00	-

Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

Nas notificações de RA por infecção confirmadas nos transplantes de órgãos (Tabela 8), foram descritos 8 casos graves (3 transplantes hepáticos e 5 renais) e 5 óbitos (3 transplantes hepáticos e 2 renais). Nas notificações por infecção em que o agente etiológico foi notificado como “outro”, houve um caso grave (transplante hepático), cujo agente causador foi identificado como *M. tuberculosis* sem ter sido retificada como bacteriana, enquanto nos dois óbitos (1 transplante renal e 1 transplante hepático), a classificação se baseou em critérios clínicos de infecção.

Tabela 8: Notificações das reações adversas por infecções confirmadas em receptores de órgãos, segundo agente infeccioso envolvido e a gravidade. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.

Infecção	Agente	Gravidade	
		Grave	Óbito
Bacteriana	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0
Viral	Citomegalovirus	1	0
Fúngica	<i>Candida albicans</i>	1	0
Bacteriana	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0
Bacteriana	<i>Escherichia coli</i>	1	1
Bacteriana	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	1
Bacteriana	Não Identificado	0	1
Outro	-	1	2
Total	-	8	5

Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

Com relação às RA por infecção atribuídas ao transplante de CPH (Tabela 9), *Streptococcus pneumoniae* foi o agente mais correlacionado com a gravidade óbito (33,33%). Dois óbitos em que a RA por infecção foi notificada como “outra”, não tiveram os agentes infecciosos identificados pelos notificadores.

Na única RA por infecção atribuída ao transplante de tecidos (córnea) e classificada como grave confirmada, o agente infeccioso também não foi identificado.

Tabela 9: Notificações das reações adversas por infecção confirmadas em receptores de células progenitoras hematopoiéticas (CPH) por origem, segundo o agente infeccioso envolvido e a gravidade. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.

Origem	Infecção	Agente	Gravidade	
			Grave	Óbito
Célula - aférese	Bacteriana	<i>Escherichia coli</i>	1	0
Aférese	Bacteriana	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0
Medula	Bacteriana	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	1
Aférese	Bacteriana	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	1
Medula- aférese	Bacteriana	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	1
Aférese	Bacteriana	<i>Escherichia coli</i>	0	1
Aférese	Bacteriana	<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	1
Aférese	Fúngica	<i>Aspergillus sp.</i>	0	1
Medula	Fúngica	Não Identificado	0	1
Aférese	Outra	-	0	1
Medula- aférese	Outra	-	0	1
Total	-	-	2	9

Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

As Tabelas 10 e 11 apresentam as notificações de RA ocorridas em doadores. Na Tabela 10 encontra-se a relação das RA em pacientes submetidos à TMO autólogo. As notificações referem-se à identificação dos agentes infecciosos nos resultados laboratoriais da etapa de processamento celular, tratados pela biovigilância como risco potencial de dano para o pós-transplante.

Ao analisar a descrição dos eventos ocorridos em pacientes submetidos à TMO autólogo, verificou-se uma RA notificada como complicação perioperatória, na qual o paciente evoluiu a óbito, com correlação possível, atribuído ao uso de dimetilsulfóxido - DMSO utilizado para criopreservação de células na ausência de grau farmacêutico.

Em relação à notificação com doador de sêmen “para uso próprio” no procedimento de reprodução humana assistida, não foi reportado se o material coletado com agente infeccioso detectado (Zika vírus) foi utilizado ou se foi bloqueado ou até mesmo descartado. Essa reação adversa foi classificada como leve e confirmada pelo notificador.

Tabela 10: Notificações de reações adversas do tipo infecção em pacientes submetidos a TMO autólogo de células obtidas por aférese, segundo o agente infeccioso envolvido, a gravidade e a correlação. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.

Material biológico	Tipo de RA	Agente	Gravidade	Correlação
Célula	Infecção	HBV	Moderado	Confirmada
Célula	Infecção	HBV	Moderado	Confirmada
Célula	Infecção	HBV	Moderado	Confirmada
Célula	Infecção	<i>Staphylococcus aureus</i>	Leve	Confirmada
Célula	Infecção	<i>Staphylococcus epidermides</i>	Leve	Confirmada

Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

Na Tabela 11 apresentam-se os eventos notificados em doadores alogênicos. Analisando os relatos nos formulários, verificou-se que, com exceção da notificação de óbito em doação renal intervivos, dois casos referem-se ao risco potencial para o receptor desenvolver a doença no pós-transplante, por se tratar de doadores falecidos (doação de coração e córnea). Nesses casos, embora classificados como RA confirmadas e inconclusivas, não houve relato de desenvolvimento da doença nos receptores. Para o doador alogênico de medula óssea, a RA notificada como “outra” deveu-se à ocorrência de hipertensão arterial.

Tabela 11: Notificações de reações adversas em doadores alogênicos segundo o tipo de procedimento, a natureza do material biológico (célula, tecido ou órgão), o tipo de reação adversa (RA), o agente infeccioso envolvido; gravidade e correlação. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.

Tipo de procedimento	Material biológico	Tipo de RA	Agente	Gravidade	Correlação
Alogênico*	Órgão (rim)	Complicação perioperatória	-	Óbito	Confirmada
Alogênico	Órgão (coração)	Infecção	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Leve	Inconclusiva
Alogênico	Tecido (córnea)	Outras	-	Leve	Confirmada
Alogênico	Célula (medula)	Outras	-	Leve	Provável

Fonte: Banco de dados Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019.

* doador vivo

7.7 Notificações informadas ao Sistema Notivisa

Como descrito anteriormente, o Sistema Notivisa possui formulários de notificação da hemovigilância e da assistência à saúde, os quais são passíveis de preenchimento e envio de eventos adversos do escopo da biovigilância. Conforme a Tabela 12 abaixo, 6 RA de biovigilância foram reportadas no formulário da hemovigilância e 2 no formulário da assistência à saúde. As 3 RA de correlação confirmada foram classificadas como imediatas, 2 de grau leve (Reação febril não hemolítica – RFNH e alérgica) e 1 moderada (alérgica) ocorridas nos receptores. O óbito atribuído ao transplante renal foi notificado como relacionado à transmissão doador-receptor de uma bactéria (não identificada) produtora de KPC levando à sepse no receptor. A única reação adversa relatada como grave no receptor diz respeito à sobrecarga volêmica, culminando com edema agudo de pulmão em paciente submetido a TMO autólogo.

No período, foi enviado apenas 1 formulário de notificação, disponível em FormSus, para o reporte de RA grave à doação de CPH. Neste, a RA à doação autóloga foi atribuída à mobilização celular por quimioterapia (ciclofosfamida), causando uma reação tardia grave confirmada no paciente, com neutropenia febril e internação hospitalar por mais de 48 horas. A classificação inicial do caso foi associada ao fator estimulante de colônia de granulócitos - G-CSF, sendo retificado em seguida.

Tabela 12: Notificações de reações adversas em receptores decorrentes de transplantes de órgãos e uso terapêutico de células e tecidos humanos (CTO), informadas no Notivisa. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.

Ocorrência	Notificação	Indivíduo afetado	Tipo	CTO	RA	Tipo de reação	Gravidade	Correlação
2014	2015	Receptor	Alogênica	CPH-MO	RHAI	Imediata	Moderada	-*
2015	2015	Receptor	Alogênica	CPH	Outras reações imunológicas	Imediata	Leve	-*
2016	2016	Receptor	Autóloga	CPH - SP	Sobrecarga volêmica	Imediata	Grave	-*
2016	2016	Receptor	-	CPH-MO	Outro	Imediata	Leve	-**
2017	2017	Receptor	Alogênica	CPH	RFNH	Imediata	Leve	Confirmada
2017	2017	Receptor	Alogênica	CPH-MO	Alérgica	Imediata	Leve	Confirmada
2017	2017	Receptor	Alogênica	CPH	Alérgica	Imediata	Moderada	Confirmada
2017	2017	Receptor	-	Rim	Infecção bacteriana	-	Óbito	-**

CTO = Célula, tecido ou órgão; CPH = Células Progenitoras Hematopoiéticas; MO = Medula Óssea; RA = Reação adversa; RHAI = Reação hemolítica aguda imune; RFNH = Reação febril não-hemolítica.

* campo obrigatório no formulário Notivisa do módulo da hemovigilância apenas para a reação adversa do tipo doença transmissível até 2016.

**campo não existente no formulário Notivisa do módulo da assistência à saúde.

Fonte: Notivisa, janeiro de 2019.

A Tabela 13 faz referência a quatro casos classificados como *never event* e notificados no módulo ‘Assistência à Saúde’ do Notivisa. Três dessas ocorrências aconteceram por falha nos processos de trabalho, cuja gravidade foi classificada como grave e óbito. No primeiro caso foi realizado o transplante de um rim que estava destinado a outro paciente. Os dois eventos seguintes referem-se a erro de tipagem sanguínea, sendo que o primeiro (coração) na etapa de identificação da tipagem sanguínea do doador e o segundo (rim) durante a transcrição do resultado da tipagem sanguínea do paciente ao Sistema de Informações Gerenciais - SIG do SNT.

Por fim, foi reportado um caso classificado como incidente grave, no qual houve perda de amostra biológica, pois o equipamento onde as unidades de CPH estavam armazenadas não manteve a temperatura adequada para a conservação do material biológico (evento classificado como perda de material nobre passível de notificação à biovigilância).

Tabela 13: Notificações de reações adversas classificadas como “*never event*”, decorrentes do transplante de órgãos e uso terapêutico de células e tecidos humanos informadas no Notivisa. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.

Ocorrência	Notificação	Indivíduo Afetado	CTO	RA	Gravidade	Causa
2017	2018	Receptor	Rim	Paciente errado	Grave	Falha no processo de trabalho
2017	2017	Receptor	Coração	Erro na tipagem sanguínea	Óbito	Falha no processo de trabalho
2017	2017	Receptor	Rim	Erro na tipagem sanguínea	Grave	Falha no processo de trabalho
2017	2017	Receptor	CPH	Perda da amostra biológica	Grave	Equipamento fora de temperatura

Fonte: Notivisa, janeiro de 2019.

7.8 Notificações dos Sistemas FormSus e Notivisa comparadas aos dados do Sistema Nacional de Transplantes

A Tabela 14, apresenta os dados do SNT sobre transplantes realizados em comparação com o número de reações adversas notificadas à Anvisa. Salienta-se que, no caso do transplante de tecidos, como são apresentados apenas os dados dos transplantes de córneas, as notificações citadas na Tabela 14 também se referem apenas a esse tecido, tendo sido retiradas do cálculo as notificações de RA recebidas relacionadas ao uso de pele, tecido ósseo e vaso sanguíneo. Para a análise dos dados de células, foram consideradas apenas as RA envolvidas com CPH.

Nas Tabelas 15, 16 e 17 verifica-se a tendência de menores taxas de RA envolvendo órgãos e tecidos (córneas) comparada à taxa de RA envolvendo CPH em TMO.

Na comparação dos dados do SNT com as notificações recebidas relacionadas a transplantes de órgãos (Tabela 15), percebe-se um aumento no percentual na taxa das RA ocorridas que, embora pequeno, é constante ao longo dos anos.

Analisando os dados, embora as RA venham tendo um aumento gradativo para os transplantes de órgãos, a taxa global no período todo para o TMO (1,36%) ainda é maior se comparado às demais (órgãos e córneas). No entanto, considerando o tipo de paciente envolvido, esses dados devem ser vistos com muita cautela.

Tabela 14: Frequência absoluta e relativa (%) das reações adversas reportadas à Anvisa em comparação com os transplantes de medula óssea, córnea e órgãos realizados no país. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.

Ano	Transplantes	RA	%
2015 (julho a dezembro)	12.314	22	0,18
2016	24.960	56	0,22
2017	27.474	134	0,49
2018	26.518	124	0,47
Total	91.266	336	0,37

Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019 e CGSNT/DAET/SAES/MS, 2019.

Tabela 15: Frequência absoluta e relativa (%) das reações adversas em transplantes de órgãos reportadas à Anvisa em comparação com número de transplantes de órgãos realizados no Brasil. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.

Ano	Transplante de órgão	RA	%
2015 (julho a dezembro)	4.034	10	0,25
2016	7.956	27	0,34
2017	8.669	51	0,59
2018	8.853	61	0,69
Total	29.512	149	0,51

Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019 e CGSNT/DAET/SAES/MS, 2019.

Tabela 16: Frequência absoluta e relativa (%) das reações adversas em transplantes de medula óssea reportadas à Anvisa em comparação com número de transplantes de medula óssea realizados no país. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.

Ano	TMO	RA	%
2015 (julho a dezembro)	1.054	2	0,19
2016	2.363	17	0,72
2017	2.389	54	2,26
2018	2.877	45	1,56
Total	8.683	118	1,36

Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019 e CGSNT/DAET/SAES/MS, 2019.

Tabela 17: Frequência absoluta e relativa (%) das reações adversas em transplantes de córnea reportadas à Anvisa em comparação com o número de transplantes de córnea realizados no país. Brasil, julho de 2015 a dezembro de 2018.

Ano	Transplante de córnea	RA	%
2015 (julho a dezembro)	7.226	10	0,14
2016	14.641	12	0,08
2017	16.416	29	0,18
2018	14.788	18	0,12
Total	53.071	69	0,13

Fonte: Banco de dados de Biovigilância. Anvisa, janeiro de 2019 e CGSNT/DAET/SAES/MS, 2019.

8. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A Biovigilância tem uma importância fundamental no processo de redução e prevenção de riscos decorrentes de transplante de órgãos e do uso terapêutico de células e tecidos humanos. As informações obtidas da análise das notificações devem ser usadas como instrumento para o contínuo aperfeiçoamento da qualidade dos processos e, conseqüentemente, a segurança dos pacientes envolvidos nos procedimentos, sejam eles doadores ou receptores.

Os dados reportados ao Sistema de Biovigilância da Anvisa nos anos de 2016 e 2017 demonstram um pequeno, porém gradativo, aumento das notificações de RA, fato semelhante ao observado em publicações internacionais para os anos de 2016 e 2017 (DGHFS, 2019; 2020). Por outro lado, houve leve queda no número absoluto de notificações no ano de 2018 no Brasil.

Com os dados deste relatório, torna-se possível iniciar o monitoramento das taxas de reações adversas que, ao longo do período estudado, apresentaram o valor mínimo de 0,18% e máximo de 0,49%. O acompanhamento de taxas de RA não só permite a comparação entre regiões do país, assim como entre o Brasil e outros países.

Relatórios de sistemas de biovigilância dos países da Comunidade Europeia com dados consolidados de notificação de 2016 apresenta um índice de 0,019% a 0,787% de notificações de RA em tecidos e células não reprodutivas e de 0,004% a 2,86% para tecidos e células reprodutivas. (DGHFS, 2019).

Para o cálculo das taxas de RA, deparou-se com a limitação de que as informações publicadas pelo SNT não contemplam dados relacionados aos transplantes de outros tecidos além das córneas e de outras células que não sejam a CPH para TMO. A informação detalhada da quantidade dos diferentes tipos de tecidos e células transplantados/enxertados/implantados proporcionaria um panorama mais abrangente das taxas de RA ocorridas.

Quanto aos indivíduos afetados, apenas 11 das 331 notificações informadas pelo formulário FormSus da biovigilância estão relacionadas a doadores, sendo que a maior parte das RA reportadas se refere à possibilidade de risco acrescido ao receptor no período pós-transplante e não um dano ocorrido no doador.

Em função da possibilidade da ocorrência do dano, é essencial que os profissionais envolvidos atendam ao fluxo de comunicação de biovigilância de forma oportuna, quando da identificação de doenças no doador que possam ser transmitidas

ao(s) receptor(es), para que medidas profiláticas sejam tomadas em tempo hábil, aumentando o sucesso do procedimento realizado.

Outra limitação enfrentada na análise dos dados deste relatório relaciona-se a interpretação, por parte dos notificadores, das reações adversas que, em alguns casos, de forma equivocada atribuíram a ocorrência do dano à reincidência de infecções prévias ou à doença de base.

Um fator limitante a ser considerado é a ausência de evidências nos relatos das RA classificadas como confirmadas, nas quais, durante a análise de coerência das notificações, nem sempre ficava claro se a relação causal era pela falha do processo ou por vínculo com a qualidade e segurança do CTO.

Salienta-se que, durante o período analisado, 56 estabelecimentos de saúde notificaram o sistema de biovigilância, sendo que, destes, 28 serviços pertencem à Rede Sentinela. Apesar de 693 estabelecimentos terem autorização, concedida pela CGSNT/DAET/SAES/MS no ano de 2018, para a realização de transplantes, há uma limitação na identificação de quantos serviços estavam efetivamente realizando transplantes durante todo o período abordado neste relatório. Dessa forma, a estimativa do número de estabelecimentos potenciais notificadores para o sistema de biovigilância fica prejudicada.

Assim, é necessário um aumento de sensibilidade dos profissionais e dos estabelecimentos, principalmente relacionados à reprodução humana assistida e à odontologia, que não estão aqui representados, para que registros dessas áreas sejam reportados, considerando que tais registros são mais comuns em sistemas de biovigilância de outros países (DGHFS, 2017; 2019; 2020).

Embora tenha sido reportado um maior número de RA atribuídas ao transplante de órgãos, estes tiveram na sua maioria reações de gravidade moderado, enquanto as reações leves foram mais frequentes nos transplantes de tecidos. O maior número de casos que evoluíram a óbito foi relacionado ao uso terapêutico de células. Dados similares foram encontrados nos relatórios dos sistemas de biovigilância dos países da Comunidade Europeia, onde foi informado que, dos 6 óbitos ocorridos no ano de 2016 e 12 em 2017, todos foram relacionadas ao uso de CPH, não havendo, porém, a correlação identificada com a qualidade e segurança das células infundidas (DGHFS, 2019).

Os dados apresentados neste relatório revelam que as infecções representam 34,74% das RA informadas, seguidas das complicações perioperatórias com 13,6%, e das neoplasias, com 2,11%.

Das infecções confirmadas, a maior parte (49,12%) eram bacterianas, seguidas pelas virais (24,56%) e pelas fúngicas (10,55%). De acordo com o último relatório de sistemas de biovigilância na Comunidade Europeia, o maior número de RA de infecções, relacionados a transplantes de tecidos e células, é de origem fúngica, seguida por bacteriana. (DGHFS, 2020).

Segundo Green *et al.* (2015), a infecção bacteriana é a mais notificada (49%), o que está muito próximo dos valores informados neste relatório (53%), seguidas pelas virais e fúngicas, ficando as parasitárias com a menor incidência, o que coincide com os dados reportados ao Sistema de Biovigilância brasileiro.

Seja qual for o agente infeccioso, estudos sinalizam a necessidade de uma comunicação eficiente entre os atores envolvidos em todo o processo, ou seja, antes, durante e depois do transplante (ISON, 2011). Quaisquer sinais inesperados no doador ou no receptor tais como febre, leucocitose ou qualquer suspeita de doença derivada do doador, deverá ser realizada a identificação/rastreabilidade de todos os outros enxertos distribuídos para que se iniciem medidas de proteção entre todos os indivíduos afetados (EDQM, 2018).

Embora seja crescente o número de transplantes no Brasil, a comunicação dos eventos adversos ocorridos é baixa e traduz uma possível subnotificação ao sistema. Autores apontam a comunicação como chave do reconhecimento das RA transmitidas pelo doador ao receptor. Os sistemas de biovigilância devem estimular e facilitar a comunicação dos estabelecimentos e de seus notificadores através de formulários padronizados e acessíveis a todos (EDQM, 2018; ISON, 2011).

Priorizar o aprendizado através das falhas ocorridas e promover a cultura de segurança, focada na melhoria da qualidade do cuidado, assim como orientar para que haja completitude e coerência nos formulários preenchidos, são responsabilidades dos gestores e das lideranças dos serviços de saúde. Um ambiente favorável à notificação, sem receio de punição é essencial na detecção dos riscos e na minimização de danos, pois a qualidade e acurácia dos dados informados são necessárias para a tomada de decisões. Um adequado processo de biovigilância exige rastreabilidade de todo o material humano utilizado, desde a seleção, a triagem e a coleta até o acompanhamento de cada um dos receptores (BRASIL, 2017c; 2017d; ANDALUCIA, [201-]).

Para os próximos anos, o esforço da biovigilância, no âmbito brasileiro, será nas atividades para a implantação do Sistema Nacional de Biovigilância, uma vez que o seu marco legal passou a vigorar a partir da publicação da norma sanitária, RDC/Anvisa nº 339 em 20 de fevereiro de 2020. A divulgação e o treinamento dos profissionais de saúde para utilização dos instrumentos de notificação de eventos adversos deverá ser uma tarefa contínua daqui em diante.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema Nacional de Transplante – SNT Estatísticas**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018a. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doacao-de-orgaos> Acesso em: 14 de jan. 2019
2. _____. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de Biovigilância de Células, Tecidos e Órgãos Humanos**, 2020. Brasília, DF: ANVISA, 2020a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/3055469/Manual+de+Biovigil%C3%A2ncia+em+C%C3%A9lulas%2C+Tecidos+e+%C3%93rg%C3%A3os+Humanos/72d0f522-9765-430a-bab2-fba9aa557721> Acesso em: 30 de abr. 2020
3. ISON, M.G.; NALESNIK, M.A. An Update on Donor-Derived Disease Transmission in Organ Transplantation, **American Journal of Transplantation**, New York, v.11, n. 6, p. 1123–1130, Mar. 2011. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-6143.2011.03493.x> Acesso em: 9 mar. 2019
4. GREEN, M. *et al.* Donor-Derived Transmission Events in 2013: A Report of the Organ Procurement Transplant Network Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee. **Transplant Journal**, Canada, v 99, n. 2, p. 282–287, Feb. 2015. Disponível em: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=25594557> Acesso em: 9 mar. 2019
5. BRASIL. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. **Gestão de Riscos e Investigação de Eventos Adversos Relacionados à Assistência à Saúde**. Brasília, DF: ANVISA, 2017a. [Caderno 7]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+7+-+Gest%C3%A3o+de+Riscos+e+Investiga%C3%A7%C3%A3o+de+Eventos+Adversos+Relacionados+%C3%A0+Assist%C3%A2ncia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/6fa4fa91-c652-4b8b-b56e-fe466616bd57> Acesso em: 01 fev. 2019
6. _____. **Lei Federal nº 9.782 de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília, DF: Presidência da República, 1999. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9782.htm Acesso em: 26 mar. 2019
7. _____. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 04, de 28 de setembro de 2017. Capítulo II – Do sistema de notificação e investigação em vigilância sanitária (origem **Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009**). Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPÓS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde - SUS. Brasília, DF: ANVISA, 2009a. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html Acesso em: 12 de fev. 2019
8. _____. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 05, de 28 de setembro de 2017. Capítulo VIII – Da segurança do paciente. (origem **Portaria nº 529, de 01 de abril de 2013**). Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013a. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0005_03_10_2017.html
Acesso em: 25 mar. 2019

9. _____. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 339, de 20 de fev. de 2020.** Dispõe sobre instituição do Sistema Nacional de Biovigilância. Brasília, DF: ANVISA, 2020b. Disponível em: <http://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-339-de-20-de-fevereiro-de-2020-244864047> Acesso em: 20 mar. 2020
10. _____. Anvisa. 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. Brasília, DF: ANVISA, 2013b. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2871504/RDC_36_2013_COMP.pdf/f36d809a4-e5ed-4835-a375-3b3e93d74d5e Acesso em: 19 fev. 2019
11. _____. Anvisa. 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 e Terapêutico. Brasília, DF: ANVISA, 2015. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2015_.pdf/57eb6007-b35e-4d15-992d-51118966450c?version=1.0 Acesso em: 25 mar. 2019
12. _____. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 214, de 7 de fev. de 2018.** Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências. Brasília, DF: ANVISA, 2018b. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3078078/%281%29RDC_214_2018_.pdf/8acbc5cb-bca6-4725-b9de-da584e3c024a Acesso em: 26 mar. 2019
13. _____. **Decreto nº 9.175 de 18 de outubro de 2017,** que regulamenta a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, para tratar da disposição de órgãos, tecidos, células e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. Brasília, DF: Câmara dos Deputados, 2017b. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/2017/decreto-9175-18-outubro-2017-785591-publicacaooriginal-153999-pe.html> Acesso em: 26 mar. 2019
14. _____. **Lei Federal nº 9.434 de 04 de fevereiro de 1997.** Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF: Presidência da República, 05 de fev. de 1997. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19434.htm Acesso em: 20 nov. 2018
15. _____. **Lei Federal nº 10.211, de 23 de março de 2001.** Altera dispositivos da Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que "dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento". Brasília, DF: Presidência da República, 2001. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/LEIS_2001/L10211.htm Acesso em: 26 mar. 2019
16. _____. Anvisa. 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. Brasília, DF: ANVISA, 2011. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2954258/RDC_23_2011_COMP.pdf/ba335341-5993-4843-83dc-f23681690514 Acesso em: 14 fev. 2019
17. EDQM. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. **Guide to the Quality and Safety of Organs for Transplantation.** European Committee (Partial Agreement) on Organ Transplantation. 7th ed. France, 2018. Disponível em: <https://www.edqm.eu/en/news/new-release-7th-edition-guide-quality-and-safety-organs-transplantation> Acesso em: 20 nov. 2018
 18. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 04, de 28 de setembro de 2017, Anexo I – Sistema Nacional de Transplantes (SNT). (origem **Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009**). Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2009b. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html Acesso em: 14 de fev. 2019
 19. DGHFS. Directorate General for Health and Food Safety. European Commission. **Summary Of The 2016 Annual Reporting Of Serious Adverse Reactions And Events For Tissues And Cells (Data Collected from 01/01/2015 to 31/12/2015).** European Union, 2017. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/2016_sar_e_tc_summary_en_0.pdf Acesso em: 13 set. 2018
 20. _____. Directorate General for Health and Food Safety. European Commission. **Summary Of The 2017 Annual Reporting Of Serious Adverse Reactions And Events For Tissues And Cells (Data Collected from 01/01/2016 to 31/12/2016).** European Union, 2019. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/2017_sar_e_tc_summary_en_0.pdf Acesso em: 30 mar. 2019
 21. _____. Directorate General for Health and Food Safety. European Commission. **Summary Of The 2018 Annual Reporting Of Serious Adverse Reactions And Events For Tissues And Cells (Data Collected from 01/01/2017 to 31/12/2017).** European Union, 2020. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/2018_sar_e_tc_summary_en.pdf Acesso em: 20 abr. 2020
 22. BRASIL. Anvisa. 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. Brasília, DF: ANVISA, 2017c. p 45-80. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/4048533/4109824/Guia+de+Inspe%C3%A7%C3%A3o+em+Banco+de+C%C3%A9lulas+e+Tecidos.pdf/0e5cf98d-4d6b-4b87-90fd-66f75dbb9590> Acesso em: 09 mar. 2019
 23. ANDALUCIA. Servicio Andaluz de Salud (Junta de Andalucía); Consejería de Igualdad, Salud e Políticas Sociales, Coordinación Autónoma de Transplantes. **Protocolo de Biovigilancia, Calidad y Seguridad del Proceso de Donación de Órganos y Tejidos,** [Espanha][201-] Disponível em: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/ufcata/joomla/images/ar>

chivos/PROTOCOLO%20DE%20BIOVIGILANCIA.pdf Acesso em: 25 mar. 2019.

24. BRASIL. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 15: Incidentes Relacionados à Assistência à Saúde**, 2016. Brasília, DF: ANVISA, 2017d. Disponível em: https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/boletim-seguranca-do-paciente-e-qualidade-em-servicos-de-saude-n-15-incidentes-relacionados-a-assistencia-a-saude-2016?category_id=28 Acesso em: 09 mar. 2019

