



MANUAL DE BIOVIGILÂNCIA DE CÉLULAS, TECIDOS E ÓRGÃOS HUMANOS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
Brasília - DF 2023



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

MANUAL DE BIOVIGILÂNCIA DE CÉLULAS, TECIDOS E ÓRGÃOS HUMANOS

4ª Edição

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

Gerência de Hemo e Biovigilância e Vigilância Pós-Uso de Alimentos, Cosméticos e Produtos Saneantes – GH BIO

Brasília – DF

2023

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

<https://www.gov.br/anvisa/pt-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

Cássia de Fátima Rangel Fernandes (Gerente Geral)

Walfredo da Silva Calmon (Gerente Geral substituto)

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

Ana Paula Coelho Penna Teixeira (Gerente substituta)

Leonardo Oliveira Leitão (Gerente)

Elaboração

Equipe Técnica de Biovigilância

Gláucia Pacheco Buffon

Marcelo Augusto Nunes Medeiros

Este manual orienta aspectos concernentes à RDC nº 339/2020, de 20 de fevereiro de 2020 que dispõe sobre a instituição do Sistema Nacional de Biovigilância, quanto à aplicabilidade desta normativa e ritos para o monitoramento do ciclo de células, tecidos e órgãos humanos.

A Biovigilância, componente do Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Vigipós), implica num fluxo contínuo de coleta de dados, análises e devolutiva das conclusões aos responsáveis pelo uso terapêutico de células, tecidos e órgãos humanos. Deve ser aplicada em todos os níveis de atuação desde o início do processo de doação, incluindo os procedimentos de retirada ou coleta, processamento, acondicionamento, armazenamento e distribuição até a implantação e o seguimento do receptor de células, tecidos ou órgãos humanos. Sendo assim, a atuação da Biovigilância deve ser capaz de identificar possíveis riscos relacionados ao ciclo de células, tecidos e órgãos humanos, a fim de prevenir ou minimizar eventuais danos à saúde dos indivíduos.

Este documento está organizado de forma a apresentar os conceitos e procedimentos da biovigilância formulados para a vigilância de eventos adversos. Baseia-se nos regulamentos vigentes para procedimentos técnicos e sanitários nos processos de transplantes, enxertos e reprodução humana assistida.

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

Sumário

1. INTRODUÇÃO	7
1.1 Conceito de biovigilância	7
1.2 Objetivo do SNB	7
1.3 Abrangência do SNB	8
1.4 Atores envolvidos no processo de biovigilância	9
1.5 Terminologia aplicada em biovigilância	11
2. MÉTODOS EM BIOVIGILÂNCIA	12
2.1. Identificação e avaliação de eventos adversos	12
2.2. Notificação, gerenciamento e conclusão.....	12
3. IDENTIFICAÇÃO E NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS	17
4. RETROVIGILÂNCIA	24
5. MÉTODO DE NOTIFICAÇÃO	24
5.1. Ficha de comunicação de incidente	25
5.2. Ficha de notificação de reação adversa	25
5.3. Classificação das reações quanto à gravidade	26
5.4 Classificação das reações quanto à correlação com o Processo doação-transplante, implante e enxerto (imputabilidade) 26	
5.5 Prazos para notificação	27
6. AVALIAÇÃO E INVESTIGAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS	28
6.1 Procedimentos para avaliação e investigação de reações adversas	28
6.2. Exemplos	34
6.2.1	34
6.2.2	37
7. ANEXOS	40
7.1 Anexo 1	40
7.1.1 O que deve ser comunicado?	40
7.1.2 O que deve ser notificado?	41
7.2 Anexo 2	44
7.2.1 Orientações para o registro, comunicação e notificação dos eventos adversos do ciclo de células, tecidos e órgãos.	44
7.3 Anexo 3	45
7.3.1 Modelo – Ficha de comunicação de incidentes	45
7.3.2 Orientações para o preenchimento da ficha de incidentes	46
7.3 Anexo 4	47
7.3.1. Ficha de notificação individual de reações adversas em biovigilância	47
8. DEFINIÇÕES	48
9. REFERÊNCIAS.....	51

Lista de figuras

Figura 1: Tipos de Eventos Adversos nas diferentes etapas do ciclo de células, tecidos e órgãos.	14
Figura 2 – Fluxograma de notificação em biovigilância de tecidos e órgãos humanos.	19
Figura 3 - Fluxograma de notificação em biovigilância de células para transplantes convencionais.	20
Figura 4 - Fluxograma de notificação em biovigilância de células e tecidos germinativos para reprodução assistida.	21
Quadro 1: Avaliação de imputabilidade para reações adversas em doenças transmissíveis, derivada do sistema criado por 'disease transmission advisory committee –DTAC' (adaptado de sistema de biovigilância de órgãos, ONT, España).	28
Quadro 2: Probabilidade de ocorrência/recorrência (tecidos e células).	29
Quadro 3: Consequência da ocorrência/recorrência (tecidos e células).	29
Quadro 4: Impacto (tecidos e células).	29
Quadro 5: Probabilidade de ocorrência/recorrência (reprodução humana assistida)	30
Quadro 6: Consequência da ocorrência/recorrência (reprodução humana assistida)	30
Quadro 7: Impacto (reprodução humana assistida)	31
Quadro 9: Consequência da ocorrência/recorrência (reação adversa grave no doador)	32
Quadro 10: Impacto (reação adversa grave no doador)	32
Quadro 11: Probabilidade de ocorrência/recorrência (exemplo 6.2.1)	34
Quadro 12: Consequência da ocorrência/recorrência (exemplo 6.2.1)	34
Quadro 13: Impacto (exemplo 6.2.1)	35
Quadro 14: Probabilidade de ocorrência/recorrência (exemplo 6.2.2)	36
Quadro 15: Consequência da ocorrência/recorrência (exemplo 6.2.2)	37
Quadro 16: Impacto (exemplo 6.2.2)	37

1. INTRODUÇÃO

1.1 Conceito de biovigilância

A biovigilância desempenha papel fundamental na qualificação do cuidado e segurança dos receptores e doadores de células, tecidos e órgãos humanos.

No mundo todo o termo biovigilância, seu conceito e seus objetivos, ganham maior amplitude nas ações e na rotina dos sistemas e serviços de saúde, que, por sua vez, demonstram cada vez mais comprometimento com o tema, reconhecendo a sua importância para o sistema de saúde. A experiência já adquirida por vários países demonstra que os sistemas de vigilância podem reduzir a morbidade e a mortalidade dos pacientes.

No Brasil, a biovigilância se desenvolve a partir de um conjunto de ações de monitoramento e controle que abrange o ciclo de células, tecidos e órgãos humanos desde a doação até a evolução clínica do receptor e do doador vivo com o objetivo de obter e disponibilizar informações sobre riscos e eventos adversos, a fim de prevenir sua ocorrência ou recorrência.

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

1.2 Objetivo do SNB

O objetivo do Sistema Nacional de Biovigilância (SNB) é contribuir para a segurança dos receptores e doadores vivos de órgãos, tecidos e células, intervindo nos riscos identificados a fim de melhorar a qualidade dos processos por meio da identificação, registro e análise de eventos adversos relacionados ao uso terapêutico de células, tecidos e órgãos.

A diretriz da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre a comunicação de eventos adversos enfatiza que a eficácia dos sistemas deve ser medida não apenas pelo relato e análise de dados, mas pelo uso de tais sistemas para melhorar a segurança do paciente. O Princípio Orientador nº 10 que faz parte dos Princípios Orientadores da OMS sobre Transplante de Células, Tecidos e Órgãos Humanos, afirma que “o nível de segurança, eficácia e qualidade das células humanas, tecidos e órgãos para transplante, como produtos de saúde de natureza excepcional deve ser mantido e otimizado por meio de uma base contínua de dados”. Isso requer a implementação de sistemas de qualidade, incluindo rastreabilidade e vigilância, eventos adversos e reações advindos de material biológico humano de circulação tanto a nível nacional quanto para aqueles exportados.

1.3 Abrangência do SNB

O SNB é composto por hospitais, clínicas, consultórios, ambulatorios, serviços de urgência e de emergência, banco de células e tecidos, banco de células e tecidos germinativos, centros de processamento celular, de natureza pública, privada, filantrópica, civil ou militar e pelo SNVS.

O Sistema Nacional de Transplantes (SNT) é responsável pelas atividades relativas ao processo de doação e transplantes de órgãos e tecidos realizados no país. A Lei nº 9.434 de 04 de fevereiro de 1997 conhecida por Lei dos Transplantes, dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento, e, atualmente, é regulamentada pelo Decreto nº 9.175, de 18 de outubro de 2017, que institui o SNT.

Toda e qualquer atividade relacionada ao processo de doação e transplante de células, tecidos, órgãos ou partes do corpo humano para fins terapêuticos deve observar ao disposto na Portaria de Consolidação - PRC nº 4, de 28 de setembro de 2017, Anexo I, que consolida o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Compõem o SNT: a Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes (CGSNT/MS), que exerce o papel de órgão central do SNT e conta com a Central Nacional de Transplantes (CNT) que realiza a coordenação logística e a distribuição de órgãos e tecidos para transplante em âmbito nacional, as Centrais Estaduais de Transplantes (CET), as Organizações de Procura de Órgãos (OPO), as Comissões Intra-hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT), os centros e equipes transplantadoras, laboratórios e bancos de tecidos e células humanas.

Os bancos de tecidos são regulamentados pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC/Anvisa nº 707/2022 que determina ao banco disponibilizar somente os tecidos que estejam de acordo com Boas Práticas, bem como notificar queixas técnicas e eventos adversos. Conforme estabelecido na legislação, a rede assistencial em transplantes depende de um planejamento regional hierarquizado para a formação de uma “Rede de Serviços Estadual e/ou Regional de Atenção ao Paciente” composta pelos estabelecimentos de saúde e suas equipes especializadas devidamente autorizadas, responsáveis pela atenção aos pacientes durante o período pré e pós-transplante.

Os transplantes de órgãos são realizados em serviços de alta complexidade que funcionam como centros de referência dentro do conceito de hierarquização da rede no SUS. Os transplantes de tecidos, também realizados sob a coordenação do SNT ocorrem em serviços de alta e de média complexidade, especialmente os tecidos ósseos utilizados em procedimentos odontológicos e ortopédicos.

As diferentes instâncias do Sistema Único de Saúde (SUS) diretamente envolvidas nas ações de biovigilância são representadas pelos órgãos de vigilância das Secretarias Municipais, distrital e Secretarias Estaduais de Saúde e, no nível federal, pela Anvisa (coordenadora do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e gestora do Vigipós - Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária), cujas ações estão integradas aos princípios organizativos da Política Nacional de Transplantes, dirigida nacionalmente pela Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes (CGSNT) do Ministério da Saúde.

Os Centros de Processamento Celular (laboratórios de processamento de medula óssea e sangue periférico, centros de tecnologia celular, bancos de sangue de cordão umbilical e

placentário) são regulamentados pela RDC/Anvisa nº 508/2021. A rede assistencial de alta complexidade que atende aos transplantes de medula óssea, autólogos e alogênicos, são, da mesma forma, responsáveis pela atenção aos pacientes durante o período pré e pós-transplante.

Os centros de reprodução assistida, clínicas de fertilização ou centros de reprodução humana e os Bancos de Células e Tecidos Germinativos (BCTG) são regulamentados pela RDC/Anvisa nº 771/2022. Os centros de caráter público integravam, no âmbito do SUS, a Política Nacional de Atenção Integral em Reprodução Humana Assistida, que chegou a ser instituída pela Portaria nº 426/GM/MS de 22 de março de 2005. A portaria considerava que a assistência em planejamento familiar deveria incluir a oferta de todos os métodos e técnicas para a concepção e a anticoncepção cientificamente aceitos, de acordo com a Lei nº 9.263, de 12 de janeiro de 1996, que regula o § 7º do art. 226 da Constituição Federal, que trata do planejamento familiar (Portaria de Consolidação GM/MS nº 2, de 28 de setembro de 2017).

A execução das ações de vigilância sanitária no âmbito da União é de competência da Anvisa (Art.2º, Lei nº 9782/1999) e conforme o Regimento Interno da Agência (RDC Anvisa nº 585/2021), cabe à Gerência Geral de Monitoramento (GGMON), no tocante à biovigilância:

- coordenar o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária no âmbito nacional;
- coordenar o processo de biovigilância;
- estabelecer comunicação periódica com o SNVS, parceiros, setor regulado e população sobre ações e atividades pertinentes a esse processo.

Ainda no que se refere à biovigilância, conforme o Regimento Interno da Anvisa (RDC Anvisa nº 585/2021), compete à Gerência de Hemo e Biovigilância e Vigilância Pós-Uso de Alimentos, Cosméticos e Produtos Saneantes (GHBio):

- coordenar a vigilância do uso terapêutico células, tecidos e órgãos humanos, desde a doação até a evolução do doador vivo e do receptor;
- coordenar o sistema informatizado de biovigilância e o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária no âmbito da biovigilância;
- gerenciar as notificações em biovigilância;
- monitorar e analisar as informações referentes aos eventos adversos relacionados ao uso terapêutico de células, tecidos e órgãos humanos;
- estabelecer processos e fluxos de gerenciamento de risco em biovigilância, expedir sinais ou alertas relativos às notificações de eventos adversos relacionados ao uso terapêutico de sangue e seus componentes;
- expedir sinais ou alertas relacionados ao uso terapêutico de células tecidos e órgãos humanos, desde a doação até a evolução do doador e do receptor.

1.4 Atores envolvidos no processo de biovigilância

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

Trata-se de um processo que requer a mútua colaboração de vários atores, não se limitando a médicos e enfermeiros que investigam eventos adversos, mas incluindo profissionais de doação detectam e relatam eventos adversos ocorridos em receptores e doadores; técnicos de banco que reportam falhas no processamento, armazenamento e distribuição; equipes multi-especializadas que investigam causas e definem ações corretivas e preventivas; profissionais ou organizações governamentais responsáveis que publicam, disseminam informações de vigilância e auxiliam no aprendizado através dos casos ocorridos, evitando a sua recorrência.

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

Cada estabelecimento de saúde e órgão integrante do SNT que realiza atividade relacionada ao transplante, implante/enxerto, assim como estabelecimentos que realizem atividade de reprodução humana assistida devem designar um profissional responsável por coordenar as ações de biovigilância.

São ações de vigilância:

- A. Identificação de eventos adversos
- B. Notificação
- C. Investigação
- D. Avaliação e análise
- E. Comunicação/divulgação
- F. Tratamento e conclusão da investigação

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

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

- Coordenadores Estaduais de Transplantes;
- Coordenadores do Sistema Nacional de Biovigilância.

É responsabilidade do profissional que identifica o evento adverso comunicar sua ocorrência ao profissional responsável de biovigilância do respectivo estabelecimento. O registro do evento adverso relacionado à biovigilância e sua notificação à coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância (Anvisa) é responsabilidade do profissional designado para executar as atividades de biovigilância do local onde o evento ocorreu.

O profissional responsável de biovigilância com o apoio das equipes envolvidas, realizará a investigação dos eventos adversos, acompanhará a execução de medidas corretivas e preventivas, articulará a interlocução entre os demais estabelecimentos envolvidos e atenderá à autoridade sanitária competente, quando necessário.

1.5 Terminologia aplicada em biovigilância

O projeto Notify é uma iniciativa do Centro Nacional de Transplantes (CNT) italiano e da Organização Mundial da Saúde (OMS), reúne desde 2010 especialistas mundiais que compilam casos documentados de eventos adversos associados ao uso de substâncias de origem humana. A biblioteca Notify, desenvolvida a partir de artigos publicados e informes dos sistemas nacionais de biovigilância, pode ser utilizada como fonte taxonômica comum e para definir a abrangência dos sistemas de biovigilância, segundo as possibilidades e necessidades de cada país.

O objetivo da biblioteca é fornecer referências sobre eventos adversos e reações adversas graves. Em paralelo, a biblioteca oferece determinadas orientações para a condução de casos, o que reforça seu papel na segurança dos processos inerentes à doação e ao transplante de órgãos, tecidos e células.

Compreender a construção histórica dessa taxonomia e adotá-la significa notificar os eventos adversos de maneira sistemática e comparável nacional e internacionalmente, além de promover adequada avaliação de desfecho e elaboração de estratégias de mitigação e prevenção de recorrência dos eventos ou reações adversas, melhorando a qualidade e a segurança prestadas nessa forma de tratamento, que é a do transplante de órgãos, tecidos e células.¹

De acordo com o manual da Notify (NOTIFY LIBRARY, 2017), os produtos de origem humana são subdivididos em até cinco categorias (produtos de uma forma global): órgãos, tecidos, células; sangue; reprodução e outros; segmento do corpo; e especificidade do segmento.²

Essa subdivisão permite que, em qualquer notificação de evento adverso seja utilizado o mesmo termo para notificações iguais em qualquer parte do país. Essa

¹ ROZA, Bartira; SCHUANTES, Sibebe; MINERVINI, Alessandra; PESSOA, João; SCHIRMER, Janine. (ROZA, Bartira; SCHUANTES Biblioteca Notify e taxonomia. *In*: MINERVINI, Alessandra et al. Livro de Boas Práticas e Apoio Decisório para o Processo de Doação e Transplantes de Órgãos, Tecidos e Células Humanos. 1º Edição. 2023.

definição é importante para que os responsáveis pela biovigilância possam categorizar e estratificar os dados de maneira assertiva.²

Na sequência, tem-se a segunda categorização de taxonomia, sendo esta relativa à ocorrência adversa, ou seja, à nomenclatura a ser dada para cada evento adverso relacionado ao processo de doação e transplante de órgãos, tecidos e células. Nela também há subdivisões relacionadas ao ator em questão (risco ao receptor, doador etc.), tipo de agravo e tipo de agente causador e do agravo.²

A taxonomia em relação aos produtos de origem humana pode ser acessada em [ANNEX 1. Notify Library - MPHO type taxonomy | www.notifylibrary.org](https://www.notifylibrary.org). A versão de fevereiro de 2020 traduzida para a língua português do Brasil também está disponível no Livro de Boas Práticas e Apoio Decisório para o Processo de Doação e Transplantes de Órgãos, Tecidos e Células Humanos.

2. MÉTODOS EM BIOVIGILÂNCIA

2.1. Identificação e avaliação de eventos adversos

Define-se evento adverso como qualquer ocorrência desfavorável relacionada à doação, retirada, coleta, avaliação, processamento, armazenamento, distribuição e ao procedimento de uso terapêutico de células, tecidos e órgãos, em um receptor ou doador, podendo ou não levar à transmissão de uma enfermidade, risco à vida, deficiências.²

Já a reação adversa, é um tipo de evento que tem como sua principal característica resposta inesperada ao processo ou procedimento, podendo acarretar danos com variação de graus, resultando em prolongação de hospitalização e ou enfermidade, incapacidade temporária ou permanente, risco à vida e até mesmo óbito. Pode ou não ser resultado de um incidente (Anvisa, 2020a).

A detecção de eventos deriva da observação sistemática, análise de dados clínicos, microbiológicos, radiológicos e anatomopatológicos, do registro e revisão da documentação, bem como da situação clínica de pacientes e de doadores vivos.

O profissional responsável pela biovigilância deve realizar uma avaliação inicial no serviço de saúde onde houve a identificação do evento adverso antes da realização da notificação do caso e incluir a participação do profissional que identificou o evento quando for o caso, que concluirá ser um caso passível de notificação ou não.

A avaliação inicial ocorre paralelamente com as demais ações de vigilância, atentando para os casos de doenças ou agravos de notificação compulsória, agentes etiológicos novos, desconhecidos ou incomuns, doenças com evolução grave ou sintomas incomuns, entre outros.

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

A investigação deve ser iniciada imediatamente após a comunicação do caso, seja ele suspeito ou confirmado. Durante a investigação é muito importante identificar fatores de risco

² Resolução de Diretoria Colegiada, RDC/Anvisa nº 339, de 20 de fevereiro de 2020.

que possam determinar a ocorrência ou transmissão de uma doença a outras pessoas. As ameaças à saúde de potenciais receptores, de receptores já submetidos ao transplante, enxertia ou infusão, e de doadores, devem ser detectadas e controladas o mais rápido possível, identificando formas de evitar, interromper a cadeia de transmissão ou minimizar os danos, como por exemplo, instituir rapidamente o tratamento terapêutico.

A qualidade da informação depende da adequada coleta dos dados gerados no local onde ocorreu o evento adverso. É também nesse nível que os dados devem primariamente ser tratados e estruturados, passando a ser um relevante instrumento, com capacidade para estabelecer um processo dinâmico de interpretação, avaliação, investigação e aprimoramento das ações.

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

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

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

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

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

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

2.2. Notificação, gerenciamento e conclusão

A notificação é o encaminhamento da informação à autoridade competente do SNVS por meio do seu sistema informatizado, sobre a ocorrência de evento adverso relacionado aos produtos de interesse sanitário e aos procedimentos técnicos e terapêuticos em doadores e receptores, conforme estabelecido na RDC/Anvisa nº 339/2020.

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

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

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

Mesmo que outro profissional tenha identificado e notificado o evento, isto deverá ser comunicado ao profissional responsável de biovigilância, para que este tome as providências necessárias, buscando elucidação de informações, encaminhamento da investigação decorrente dos eventos adversos e aplicação de medidas corretivas e preventivas.

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

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

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

Ao receber a notificação, a Anvisa, como coordenadora do Sistema Nacional de Biovigilância, realizará a verificação da qualidade das informações contidas no formulário, complementando com as informações necessárias junto ao serviço que notificou, e se for o caso, junto aos demais serviços, sempre em interlocução com os profissionais responsáveis pela biovigilância nas instituições envolvidas.

A notificação para a Anvisa deve ser realizada por meio de formulário padronizado, denominado “Formulário de notificação de reações adversas”, disponível em [Biovigilância - Formulário de Notificação de Reações Adversas \(anvisa.gov.br\)](https://www.anvisa.gov.br/biovigilancia/formulario-de-notificacao-de-reacoes-adversas). Ele possui campos que correspondem às informações mínimas necessárias para a investigação e avaliação do caso, devendo ser preenchido completamente.

Após a realização da notificação e imediatamente em seguida à primeira avaliação, os demais estabelecimentos envolvidos devem ser alertados para que ações preventivas e

terapêuticas possam ser realizadas em outros pacientes expostos a riscos ou afetados, além de ativar uma investigação coordenada.

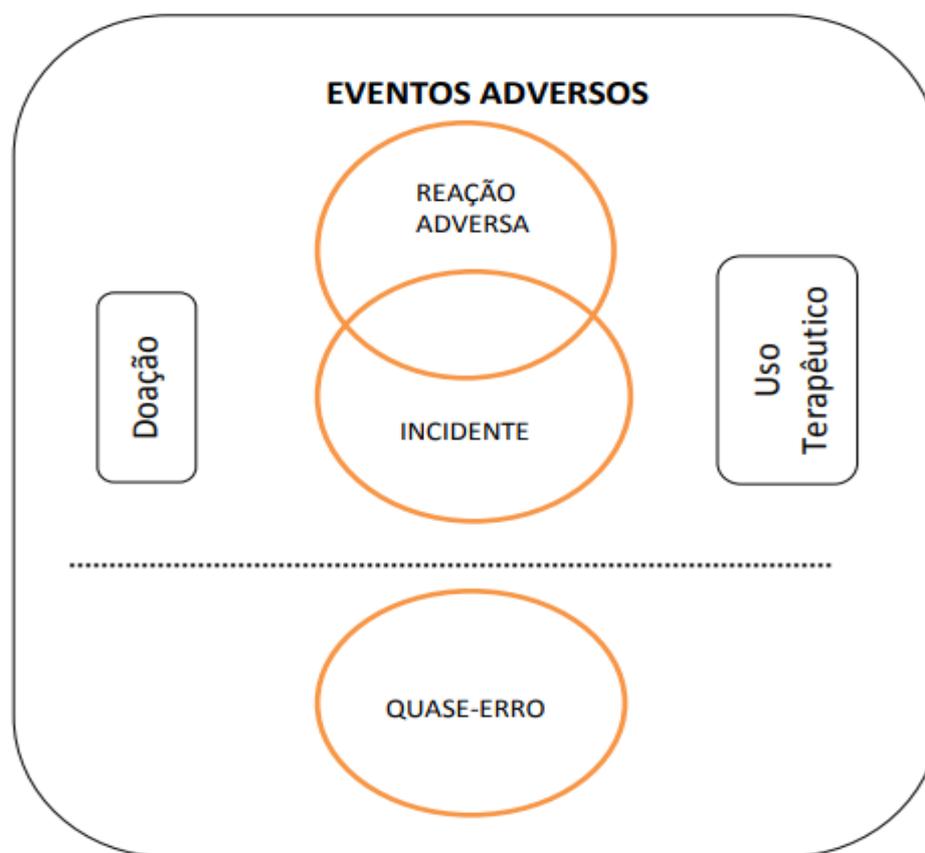
Para o Sistema Nacional de Biovigilância, os eventos adversos são classificados como:

- **Incidente:** desvio de procedimento operacional ocorrido durante ou após a doação, e antes, durante ou após transplantes, infusões, enxertias ou implantes de órgãos, tecidos e células que podem ou não levar a reações adversas. Podem ser classificados em dois tipos: os incidentes que provocam reações adversas e os que não as provocam.

- **Quase-erro (near-miss):** qualquer desvio de um procedimento padrão ou de uma política que poderia levar à obtenção, ao enxerto ou implante de células, tecidos ou órgãos de forma incorreta, inapropriado ou inútil, mas que é detectado antes do início da doação ou do procedimento. No caso dos transplantes, poderia resultar em troca do órgão, em uma rejeição hiperaguda ou até mesmo em reação adversa no doador vivo. No Brasil, atualmente, os eventos adversos não caracterizados como reações adversas e que não resultaram em uma reação adversa – denominados de incidentes não graves ou quase erro – devem ser gerenciados no âmbito da gestão de risco e da garantia da qualidade ou no núcleo de segurança do serviço.

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

A Figura 1 faz uma representação esquemática dos tipos de eventos adversos adotados pelo Sistema Nacional de Biovigilância. Nela, pode-se visualizar uma área de intersecção entre os incidentes e as reações adversas, representando os incidentes que deram origem às reações. A diferenciação entre estas classificações é importante para o entendimento do fluxo de registro, comunicação e notificação dos eventos adversos descritos mais adiante.



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

Figura 1: Tipos de Eventos Adversos nas diferentes etapas do ciclo de células, tecidos e órgãos.

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

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

Uma vez terminadas as fases de investigação e notificação, é importante decidir como gerenciar o que foi identificado, dependendo de quais ações foram adotadas. Ocasionalmente, um evento adverso sério, por ex. descoberta de uma infecção com marcador positivo para doenças transmissíveis ou um tumor encontrado após o uso de tecidos ou células não inflige dano imediato ao destinatário, mas requer acompanhamento durante um determinado período para detectar se o destinatário desenvolve algum problema relacionado ao evento (por exemplo, soroconversão).

Os programas de vigilância ou gerenciamento também devem incluir uma atividade de verificação de novos riscos que ainda não foram reconhecidos anteriormente ou ainda não ocorreram.

Novos riscos podem estar relacionados a novos critérios para seleção de doadores, novas técnicas, novos dispositivos médicos (incluindo novos produtos auxiliares) ou reagentes aos quais células ou tecidos podem ser expostos durante o processamento ou variantes de DNA patogênico hereditário de doadores para Reprodução Humana Assistida (RHA) que não foram testados.

O prazo para gerenciar as notificações e medidas adotadas deve ser estabelecido entre a instituição onde foi detectado o evento e os profissionais de saúde, levando em consideração o evento (tumoral, infeccioso etc.) e os dados registrados quando o paciente desenvolveu sinais ou sintomas. Nesse caso, o que foi inicialmente definido como um evento adverso sério pode ser posteriormente convertido em uma reação adversa séria.

Após todas essas fases, o caso será encerrado e um relatório final deverá incluir medidas corretivas e preventivas e medidas terapêuticas, se aplicável. Este relatório deve detalhar como agir em ocasiões semelhantes no futuro, a fim de prevenir a recorrência do evento adverso sério. Vale a pena observar que o aprendizado é um benefício importante para todas as partes envolvidas.

3. IDENTIFICAÇÃO E NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS

3.1 Definição, identificação e notificação de casos

Somente as notificações de reação adversa devem ser feitas à coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância por meio da Ficha de notificação individual de reações adversas em biovigilância.

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

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

O profissional responsável pela Biovigilância deve ficar atento para notificar e acompanhar todas as ocorrências de eventos adversos. Quando for comunicado sobre um caso de reação adversa por parte do profissional que identificou o agravo, deve notificar à coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância.

A coordenação do SNB avaliará a notificação de reação adversa para a prevenção das possíveis consequências para a saúde de outros pacientes, de modo que a gestão de risco ocorra e possa resultar na sua avaliação, interpretação, tomada de decisões e disseminação de informes ou alertas aos bancos de células e tecidos ou centros de processamento celular, às

coordenações de transplantes locais e demais profissionais envolvidos nos processos de doação-transplante, implante, enxerto de órgãos, tecidos e/ou uso de células.

O estabelecimento que notificou e as Visa estadual, distrital ou municipal serão responsáveis por tratar a informação com todas as entidades que possam estar envolvidas, preservando a confidencialidade da identificação do notificador.

Para os transplantes de órgãos e tecidos, o coordenador de transplantes local deve estar envolvido desde o início do processo de notificação para que, em determinadas situações de gravidade, ações imediatas sejam desencadeadas, principalmente quando se faz necessária a rastreabilidade da doação, identificação de receptores e doadores envolvidos.

Da mesma forma, devem estar atentos os responsáveis técnicos pelos bancos de tecidos e células, centros de processamento celulares, assim como os responsáveis técnicos dos bancos de células e tecidos germinativos. O estabelecimento do fluxo de notificação em biovigilância é essencial para que a comunicação de risco se torne eficiente.

Hospitais e clínicas são responsáveis pela detecção de casos suspeitos de eventos ou reações adversas, pela notificação à coordenação do SNB, pela investigação e adoção de medidas locais para resolução dos problemas e prevenção de recorrências.

Bancos de tecidos e células, centros de processamento celular e centros de reprodução humana assistida são responsáveis pela notificação à coordenação do SNB quando:

- * detectada a reação adversa que tenha sido desencadeada por falha de processo,
- * realização de quarentenas e *recalls* de produtos quando relacionados com as notificações,
- * realização e participação nas investigações quando envolvidos com a reação.

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

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

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

A depender a abrangência do processo que gerou uma notificação e da gravidade do caso, a emissão de alertas pode alcançar uma amplitude regional, nacional e até internacional. Os alertas internacionais podem ser desencadeados quando ocorrer a exportação de células e tecidos para utilização terapêutica em países no exterior.

Por meio de alertas rápidos, investigações adequadas, comunicação efetiva e compartilhamento de dados, a biovigilância propicia a redução dos custos dos processos por meio da minimização de erros e ineficiências.

3.2 Doação, retirada, acondicionamento e transporte de célula, tecido ou órgão

O responsável pela biovigilância no processo de doação deve investigar e notificar a ocorrência de reações adversas relacionadas com a doação, retirada, acondicionamento e transporte.

Após a doação, o doador vivo deve ser acompanhado, de maneira a garantir que, caso ocorra uma nova condição que possa ter impacto sobre o destinatário, a ação adequada seja adotada e que os processos de seleção do doador sejam aprimorados. Isso deve ser claramente documentado.

Não importa quão extensos os testes que são realizados antes da doação, o doador pode desenvolver doenças desconhecidas, infecciosas ou malignas que podem ser transmitidas ao receptor.

Malignidades hematológicas dentro de um ano de doação podem estar presentes no enxerto e serem transmitidas ao destinatário. Até o momento, não há evidências claras sobre transmissão dessas malignidades.

As demais etapas de retirada, acondicionamento e transporte de célula, tecido ou órgão também devem ser acompanhadas.

A ficha de notificação deve ser enviada à coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância pelo responsável de biovigilância, contendo a descrição da ocorrência (reação) e as medidas iniciais que tenham sido tomadas para diminuir o seu efeito.

No caso em que a reação adversa detectada possa ter alguma repercussão imediata nas etapas de processamento, distribuição e uso dos produtos, os responsáveis por estas etapas devem ser comunicados sobre o evento.

3.3 Processamento, distribuição e transporte ao estabelecimento transplantador/implantador

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

Também se inclui ao escopo de biovigilância qualquer alteração que comprometa a qualidade das células ou tecidos infundidos, implantados, enxertados que possa ser atribuída às condições de transporte e acondicionamento, bem como aos erros na etiqueta de identificação ou nas instruções que façam referência à manutenção das células ou tecidos até o momento da infusão, implante e enxertia.

No caso em que o evento adverso possa ter relação com o processo de doação, coleta ou retirada, ser causado pelo doador relacionado e repercutir nos receptores de tecidos, células e órgãos provenientes deste doador, além de preencher e enviar a ficha de notificação, deve-se contatar o responsável do processo de doação, coleta ou retirada para comunicar o acontecido de forma que haja intervenção oportuna nas possíveis consequências.

3.4 Transplante, enxertia, implante de célula, tecido, órgão e seguimento do paciente

O responsável pela biovigilância do centro transplantador ou implantador, da clínica de reprodução humana, ou das clínicas odontológicas, deve investigar e comunicar os incidentes aos estabelecimentos que os forneceram e notificar as reações adversas à coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância (Anvisa).

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

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

Os fluxogramas apresentados na sequência (Figuras 2, 3 e 4) ilustram como as ações devem ser desencadeadas a partir da identificação do evento.

Figura 2 – Fluxograma de notificação em biovigilância de tecidos e órgãos humanos.

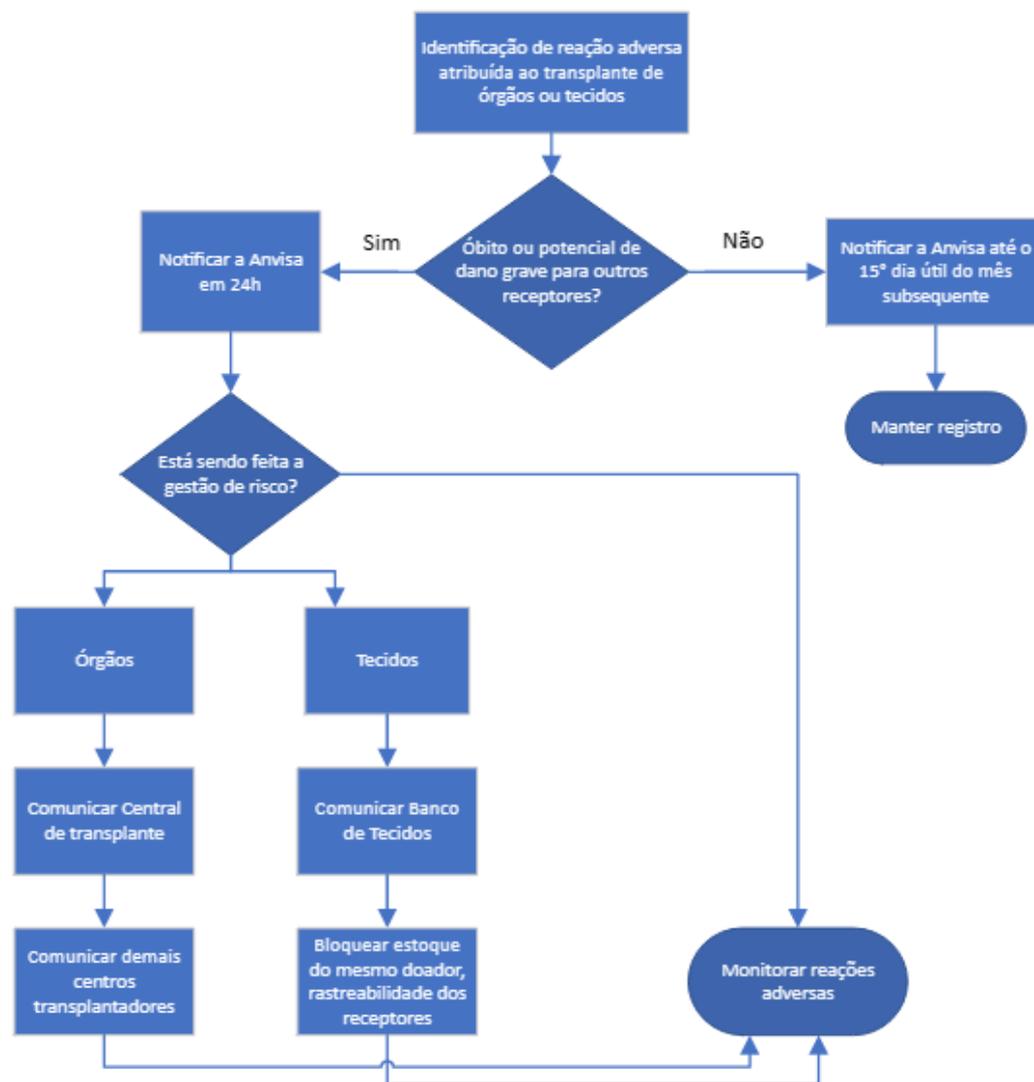


Figura 3 - Fluxograma de notificação em biovigilância de células para transplantes convencionais.

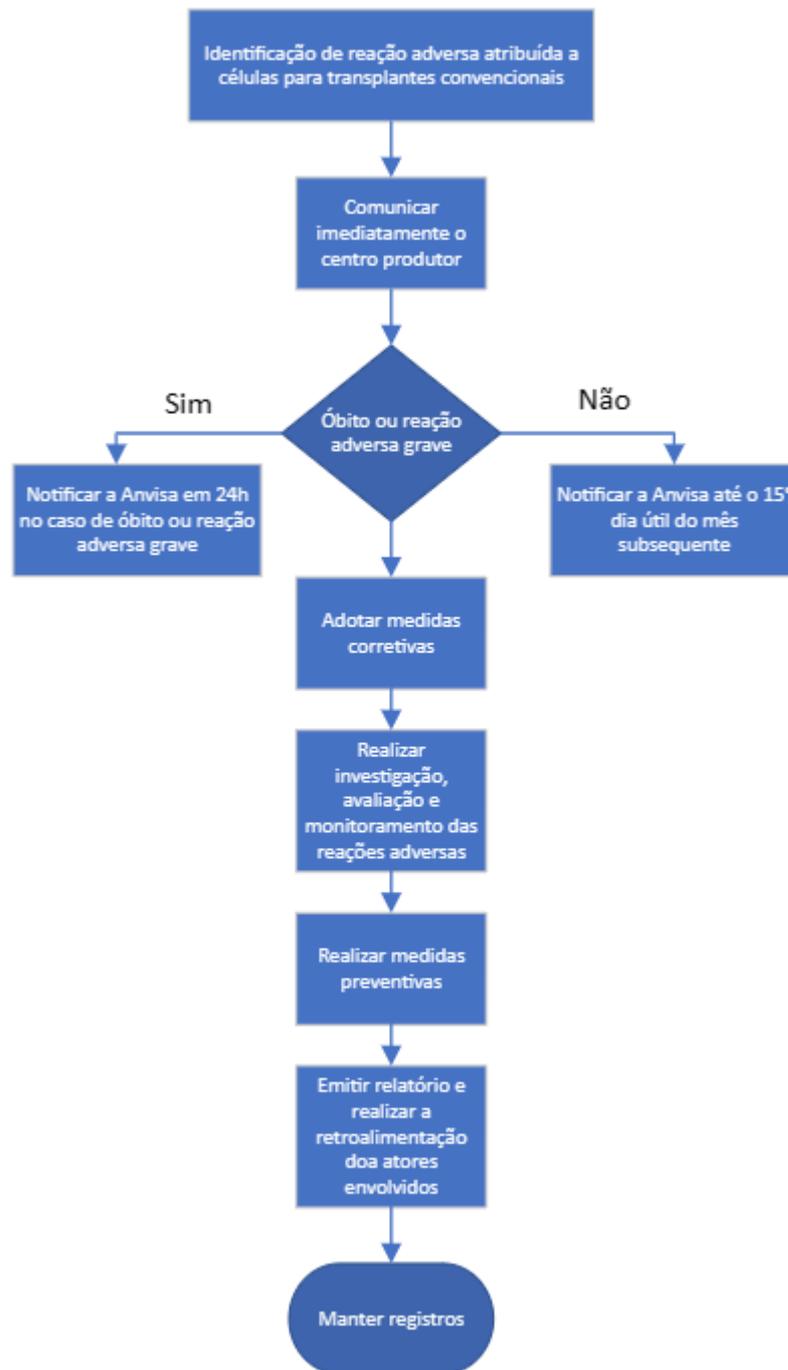
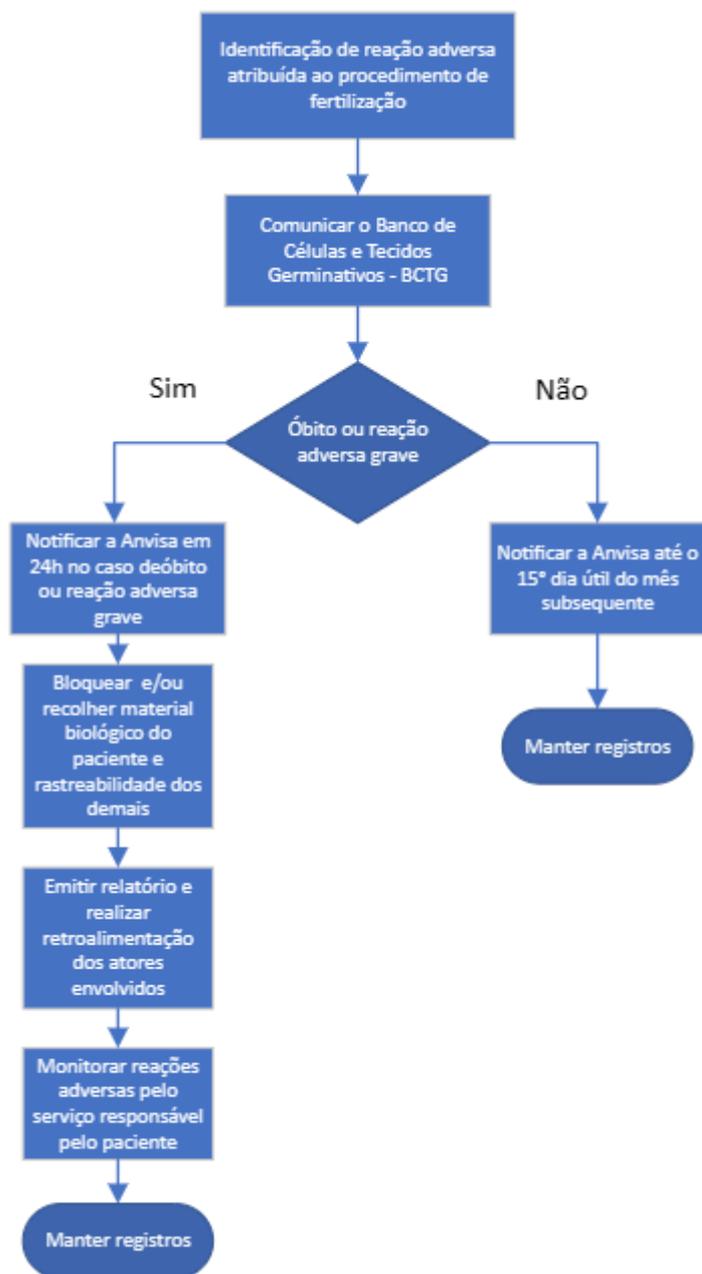


Figura 4 - Fluxograma de notificação em biovigilância de células e tecidos germinativos para reprodução assistida.



4. RETROVIGILÂNCIA

Compreende-se como parte da biovigilância, sendo um processo de investigação retrospectiva relacionada à rastreabilidade de tecidos, células ou órgãos provenientes de um doador que apresentou viragem de um marcador (soroconversão) ou de um receptor que veio a apresentar marcador positivo para uma doença transmissível. Também pode ser aplicável em casos de:

- 1) detecção de positividade em análises microbiológicas;
- 2) investigação de quadros infecciosos bacterianos em receptores, sem manifestação imediata, mas potencialmente imputados ao implante, transplante ou enxerto.
- 3) informação pós-doação.

Importante: quando o processo de retrovigilância identificar receptor simultaneamente de transfusão e de outros produtos biológicos de origem humana (células, tecidos, órgãos sólidos), há interação dos processos de hemovigilância e biovigilância, devendo as equipes se articularem para as tarefas de investigação e medidas sanitárias cabíveis, conforme a organização local.

O acompanhamento do receptor diz respeito ao processo subsequente à sua identificação. Compreende sua localização, convocação para comparecimento ao serviço de saúde, realização dos testes para a confirmação ou descarte da transmissão, encaminhamento aos serviços de referência para acompanhamento clínico, notificação e comunicação do caso ou da suspeita à vigilância em saúde (vigilância sanitária e vigilância epidemiológica), bem como o retorno do resultado dos testes realizados no receptor, ao serviço responsável pelo processamento de células, tecidos ou retirada e transplante de órgãos.

As pactuações em todos os níveis são essenciais para que os papéis sejam desempenhados e as ações de vigilância e segurança sanitária sejam desenvolvidas e resolútivas, de forma oportuna.

As ações de busca ativa e de controle cabem à vigilância epidemiológica. A vigilância sanitária acompanha todo o processo para identificar as possíveis não conformidades e atuar como elo entre os diferentes serviços.

5. MÉTODO DE NOTIFICAÇÃO

É essencial saber identificar e avaliar clinicamente o maior número de eventos adversos com a finalidade de elaborar protocolos de investigação de causas e adotar medidas corretivas e preventivas.

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

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

A comunicação imediata permite, por exemplo:

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

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

Apresenta-se abaixo as ferramentas básicas para a comunicação das reações adversas:

- Ficha de comunicação de incidente, quase erros e erros.
- Ficha de notificação de reações adversas.
- Orientação de preenchimento das fichas.

5.1. Ficha de comunicação de incidente

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

A comunicação é o ato de informar a ocorrência da reação adversa aos entes interessados pela via mais rápida.

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

5.2. Ficha de notificação de reações adversas

É um formulário utilizado para uma coleta padronizada de dados, seu preenchimento e envio à coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância, para tratamento e análise das informações. (Vide “Orientações para preenchimento da ficha de notificação” disponível por hiperlink no formulário de biovigilância ou no portal da Anvisa).

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

A Ficha de notificação em Biovigilância está disponível no endereço eletrônico: <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/241757?lang=pt-BR> ou acessível pela página web da coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância da Anvisa (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/biovigilancia/capa-notificacoes-biovigilancia>). Após seu preenchimento, a ficha deve ser enviada *online* pelo LimeSurvey. A ficha se destina à notificação (confirmada ou suspeita) de reações adversas ocorridas em pessoas doadoras ou receptoras de células, tecidos ou órgãos (CTO) utilizados em procedimentos de transplantes, enxertos e/ou reprodução humana assistida. A notificação deve ser feita ainda que a causalidade envolvendo uso de CTO não esteja confirmada (notificar na simples suspeita) e mesmo que nem todas as informações solicitadas estejam disponíveis no momento. Dúvidas sobre o processo de biovigilância devem ser encaminhadas ao e-mail: biovigilancia@anvisa.gov.br

5.3. Classificação das reações quanto à gravidade

Para identificar a gravidade, é necessário levar em conta as possíveis consequências efetivas da reação adversa. A classificação das reações adversas está baseada na avaliação dos seguintes critérios: necessidade de intervenção para se conter danos, perdas de função ou risco de vida; necessidade de hospitalização; características e duração dos sintomas; limitações de atividades do doador; presença de risco iminente de vida; óbito.

A escolha da gravidade “Óbito” deve ser bem criteriosa considerando sua correlação com o uso de células, tecidos ou órgãos e não com o quadro de base do paciente. O óbito a ser notificado deve ser aquele atribuído ao procedimento de transplante, infusão, enxerto ou implante e a este vinculado por um grau de correlação, isto é, entre ‘confirmada’, ‘provável’, ‘possível’ ou ‘inconclusiva’. Portanto, se o receptor foi a óbito após um transplante de medula óssea devido à ocorrência de, por exemplo, uma reação febril não hemolítica, justificado pelo seu quadro de base, a gravidade escolhida deve ser a da reação febril não hemolítica e não a gravidade “Óbito”. Por outro lado, se o receptor desenvolve uma reação grave como, por exemplo, uma Reação de Toxicidade com rebaixamento do nível de consciência e convulsão que contribuiu para agravar o quadro de base e levou ao óbito, o “Óbito” poderá ser assinalado na ficha com a respectiva classificação de correlação com o transplante.

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.

5.4 Classificação das reações quanto à correlação com o processo doação-transplante, implante e enxerto (imputabilidade)

Durante o processo investigatório identificam-se evidências (quadro clínico/laboratorial, vínculo temporal) que podem ou não indicar a correlação do agravo com procedimento. As categorias de correlação estão descritas abaixo.

As reações adversas podem ser notificadas à Anvisa na suspeita de sua ocorrência (tipo de correlação: provável, possível) havendo a possibilidade de complementação de informações (retificação) ao longo da investigação.

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

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

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

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

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

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

Importante:

Não é necessário notificar o evento adverso à Anvisa quando se tem critérios para considerar a correlação como descartada.

Utilizar a categoria Descartada para a notificação, somente para os casos que foram inicialmente notificados com outra correlação e que, no entanto, após a conclusão da investigação, excluiu-se causalidade direta com o procedimento transplantes/enxertos/reprodução humana assistida.

5.5 Prazos para notificação

Todo profissional da saúde deve estar alerta e apto a **comunicar**, o quanto antes, os eventos adversos detectadas ao responsável pela biovigilância no serviço onde ocorreu. O profissional designado pelas atividades de biovigilância deve **notificar** as reações adversas à coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância por meio da Ficha de notificação individual de reações adversas disponível na página web da Anvisa (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/biovigilancia/profissionais/capa-notificacoes-biovigilancia-profissionais/>).

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

Óbitos e eventos adversos graves – O serviço deve notificar a coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância em até 24 horas. Os demais atores envolvidos, bancos ou centros fornecedores do material biológico devem ser comunicados pela via mais rápida, incluindo telefone, fax, meio eletrônico ou meio físico.

Eventos adversos moderados e leves – O serviço deve notificar a coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância até o 15º dia útil do mês subsequente à identificação do evento.

Incidentes - A comunicação deve ser feita aos profissionais responsáveis pela biovigilância do estabelecimento de saúde onde ocorreu o evento, de acordo com seus protocolos internos, e aos fornecedores dos insumos envolvidos no processo, quando pertinente. A notificação deve ser feita, pelo estabelecimento de saúde onde ocorreu, na ficha de notificação individual de reações adversas específica, em até 24 horas, à Anvisa somente quando da identificação de incidentes graves que provocarem uma reação adversa com evolução para óbito.

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

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

6. AVALIAÇÃO E INVESTIGAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS

6.1 Procedimentos para avaliação e investigação de eventos adversos

Dependendo do nível em que ocorreram os eventos, certas medidas devem ser tomadas antes de iniciar a investigação. A primeira medida de precaução é colocar em quarentena outros tecidos ou células do mesmo doador. Se tecidos ou células já foram distribuídos, deve ser determinado para onde ou a quem são alocados e considerar a possibilidade de *recall* se ainda for uma opção. Essas medidas visam minimizar o número de receptores expostos à mesma reação.

Inicialmente deve-se enquadrar o evento adverso para dar andamento à narrativa. Alguns exemplos são citados abaixo e no item “O que deve ser notificado” anexo a este manual.

1 – Tecidos e células impróprios (inadequados) foram distribuídos para uso clínico, mesmo que não utilizados.

2- Implicações para outros pacientes ou doadores porque procedimentos, serviços, suprimentos ou doadores foram compartilhados.

3 – Perda de tecidos, células para uso autólogo, mistura (em um mesmo recipiente) de tecidos ou células para uso alogênico ou de gametas e embriões.

4 – Perda significativa e irreparável de tecidos ou células para uso autólogo.

5 – Perda quantitativa e irreparável de tecidos ou células para uso alogênico.

Em seguida, deve-se proceder com a avaliação de gravidade e imputabilidade, conforme apresentado abaixo.

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 ou receptor.

Grau 3 – Grave: Risco imediato para a vida do doador ou receptor.

Grau 4 – Óbito: Morte do doador ou receptor.

Imputabilidade

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

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

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

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

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

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

Quadro 1: Avaliação de imputabilidade para reações adversas em doenças transmissíveis, derivada do sistema criado por 'disease transmission advisory committee –DTAC' (adaptado de sistema de biovigilância de órgãos, ONT, Espanha).

Não é possível avaliar	Os dados são insuficientes para avaliar a imputabilidade.
0 Excluída; Improvável	Suspeita de transmissão e cumprimento de pelo menos uma das seguintes condições: - Evidência clara de uma causa alternativa; - Sempre que foram feitos testes diagnósticos adequados, não houve infecção pelo mesmo micro-organismo em nenhum receptor transplantado do mesmo doador.
1	Suspeita de transmissão e

Possível	<ul style="list-style-type: none"> - Evidência laboratorial com presença de micro-organismo ou enfermidade tumoral em um só receptor ou - Dados que sugerem, mas não demonstram transmissão.
2 Provável	<p>Se cumprir as duas condições:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Suspeita de transmissão e - Evidência laboratorial com presença de micro-organismo ou tumor em um receptor. <p>E cumprir pelo menos uma das seguintes condições:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evidência laboratorial com presença de micro-organismo ou tumor em outros receptores; - Evidência laboratorial com presença de micro-organismo ou tumor no doador.
3 Definitiva Certa	<p>Se cumprir todas as condições abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Suspeita de transmissão; - Evidência laboratorial com presença de micro-organismo ou tumor em um receptor. - Evidência laboratorial com presença do mesmo micro-organismo ou tumor em outros receptores (se houver múltiplos receptores) *. - Evidência laboratorial com presença do mesmo micro-organismo ou tumor no doador; - Se houver evidência laboratorial prévia ao transplante, esta deve indicar que o mesmo receptor era negativo para o microrganismo antes do transplante.

*Se houver apenas um receptor de órgãos doados, deve haver dados claros ligando o micro-organismo ou o tumor no doador e receptor para classificar a reação adversa como certamente/definitivamente atribuível ao doador (por exemplo, tipagem genética de bactérias ou micobactérias). Caso isso não seja possível, o grau de imputabilidade será classificado como menor.

Por fim, procede-se à avaliação de probabilidade de recorrência, consequência da recorrência e impacto para possibilitar a tomada de decisão.

Quadro 2: Probabilidade de ocorrência/recorrência (tecidos e células).

1	Raro	Difícil acreditar que pode ocorrer novamente
2	Improvável	Não é esperado, mas é possível que ocorra
3	Possível	Pode ocorrer ocasionalmente
4	Provável	Provável, mas não persistente
5	Quase certo	Provável que ocorra em muitas ocasiões

Quadro 3: Consequência da ocorrência/recorrência (tecidos e células).

Nível	Descrição do impacto	Impacto individual	Impacto no transplante	Impacto no suprimento de tecido e/ou célula.
0	Insignificante	Insignificante	Não afeta	Insignificante
1	Menor	Não sério	Dano menor	Alguns transplantes adiados

2	Significante	Sério	Dano ao sistema – serviços serão afetados por um curto período	Muitos transplantes adiados ou cancelados
3	Maior	Risco de vida	Dano maior ao sistema – necessidade de um tempo significativo para reparar	Número significativo de transplantes cancelados – necessário realizar importação para compensar o déficit
4	Severo	Óbito	Destruição ao sistema – necessidade de reconstrução	Todos os transplantes alogênicos cancelados

Quadro 4: Impacto (tecidos e células).

Probabilidade de recorrência →	Raro 1	Improvável 2	Possível 3	Provável 4	Quase certo 5
Consequências ↓					
Insignificante 0	0	0	0	0	0
Menor 1	1	2	3	4	5
Significante 2	2	4	6	8	10
Maior 3	3	6	9	12	15
Severo 4	4	8	12	16	20

Decisão da autoridade envolvida:

A instituição onde ocorreu o evento gerenciou adequadamente as ações corretivas e preventivas. As autoridades envolvidas devem manter a vigilância e o registro das ações.

Requer intervenção das autoridades da instituição e do SNVS. A autoridade sanitária pode realizar inspeção focada nas reações adversas graves e nas medidas corretivas e preventivas.

A autoridade da instituição designa representantes para desenvolver e aprovar um plano de ação com medidas corretivas e preventivas. Devem ser feitas ações de inspeção, acompanhamento e comunicação por escrito às autoridades de saúde e até mesmo, incluir outros países, quando relevante.

Reprodução Humana Assistida

Critérios para notificação

Severidade e imputabilidade – RA

Quadro 5: Severidade/gravidade (reprodução humana assistida).

Grau 1: Não sério, leve	Não há hospitalização, média consequência clínica e psicológica. Ausência de perigo para a vida do doador e receptor
Grau 2: Sério, moderado	Hospitalização ou prolongamento da hospitalização, incapacidade persistente ou significativa, evidência de transmissão de infecções sérias, nascimento de crianças por meio de RHA (gametas de não parceiro ou doador de embriões) com doenças genéticas sérias. Perigo, em longo prazo, para a vida do doador e receptor.
Grau 3: Risco de vida, grave	Maior intervenção para prevenir a morte, evidência de infecção transmissível que traga risco de vida, nascimento de crianças por meio de RHA (gametas de não parceiro ou doador de embriões) com doenças genéticas que tragam risco de vida. Risco imediato para a vida do doador e receptor.
Grau 4: Óbito	Morte do doador e receptor.

Quadro 6: Probabilidade de ocorrência/recorrência (reprodução humana assistida).

1	Raro	Difícil acreditar que pode ocorrer novamente
2	Improvável	Não é esperado, mas é possível que ocorra
3	Possível	Pode ocorrer ocasionalmente
4	Provável	Provável, mas não persistente
5	Quase certo	Provável que ocorra em muitas ocasiões

Quadro 7: Consequência da ocorrência/recorrência (reprodução humana assistida).

Nível	Descrição do impacto	Impacto individual	Impacto na fertilização	Impacto no suprimento
0	Insignificante	Insignificante	Não afeta	Insignificante
1	Menor	Não sério	Dano menor	Perda parcial de gametas/embriões por um casal.
2	Significante	Sério	Dano ao sistema – serviços serão afetados por um curto período	Perda parcial de gametas/embriões por alguns casais ou perda total por um casal.
3	Maior	Risco de vida	Dano maior ao sistema – necessidade de um tempo significativo para reparar	Perda parcial de gametas/embriões por todos os casais ou perda total por alguns(poucos) casais.
4	Severo	Óbito	Destruição ao sistema – necessidade de reconstrução	Perda total de gametas/embriões por todos os casais

Quadro 8: Impacto (reprodução humana assistida).

Probabilidade de recorrência →	Raro 1	Improvável 2	Possível 3	Provável 4	Quase certo 5
Consequências ↓					
Insignificante 0	0	0	0	0	0
Menor 1	1	2	3	4	5
Significante 2	2	4	6	8	10
Maior 3	3	6	9	12	15
Severo 4	4	8	12	16	20

Decisão da autoridade envolvida:

A instituição onde ocorreu o evento gerenciou adequadamente as ações corretivas e preventivas. As autoridades envolvidas devem manter a vigilância e o registro das ações.

Requer intervenção das autoridades da instituição e do SNVS. A autoridade sanitária pode realizar inspeção focada nas reações adversas graves e nas medidas corretivas e preventivas.

A autoridade da instituição designa representantes para desenvolver e aprovar um plano de ação com medidas corretivas e preventivas. Devem ser feitas ações de inspeção, acompanhamento e comunicação por escrito às autoridades de saúde e até mesmo, incluir outros países, quando relevante.

Reação adversa grave no doador

Seguir a avaliação de gravidade, imputabilidade e probabilidade de recorrência, conforme apontado nos quadros acima.

Quadro 9: Consequência da ocorrência/recorrência (reação adversa grave no doador).

Nível	Descrição do impacto	Impacto individual	Impacto no transplante ou fertilização	Impacto no suprimento
0	Insignificante	Insignificante	Não afeta	Insignificante
1	Menor	Não sério	Dano menor	Adiamento de algumas doações.
2	Significante	Sério	Dano ao sistema – serviços serão afetados por um curto período	Muitos cancelamentos ou adiamentos de doações.
3	Maior	Risco de vida	Dano maior ao sistema – necessidade de um tempo significativo para reparar	Cancelamentos significativos de doações - importação necessária.

4	Severo	Óbito	Destruição ao sistema – necessidade de reconstrução	Todas as doações alogênicas canceladas.
---	--------	-------	---	---

Quadro 10: Impacto (reação adversa grave no doador).

Probabilidade de recorrência →	Raro 1	Improvável 2	Possível 3	Provável 4	Quase certo 5
Consequências ↓					
Insignificante 0	0	0	0	0	0
Menor 1	1	2	3	4	5
Significante 2	2	4	6	8	10
Maior 3	3	6	9	12	15
Severo 4	4	8	12	16	20

Decisão da autoridade envolvida:

A instituição onde ocorreu o evento gerenciou adequadamente as ações corretivas e preventivas. As autoridades envolvidas devem manter a vigilância e o registro das ações.

Requer intervenção das autoridades da instituição e do SNVS. A autoridade sanitária pode realizar inspeção focada nas reações adversas graves e nas medidas corretivas e preventivas.

A autoridade da instituição designa representantes para desenvolver e aprovar um plano de ação com medidas corretivas e preventivas. Devem ser feitas ações de inspeção, acompanhamento e comunicação por escrito às autoridades de saúde e até mesmo, incluir outros países, quando relevante.

6.2. Exemplos

6.2.1 Reação adversa séria para tecidos não reprodutivos e células (adaptado de European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. 5th Edition, 2022).

O cirurgião ortopedista chama o responsável pela biovigilância do Banco de Tecidos porque o receptor de um tendão tem uma infecção no local da cirurgia. A cultura da cirurgia local é positiva para *Staphylococcus epidermidis*, sensível a oxacilina, ceftarolina, amicacina, clindamicina, rifampicina, quinupristina-Dalfoprostina. O cirurgião supõe que a infecção se origina do enxerto porque o receptor não tinha antecedentes de infecção ou fatores de risco para desenvolver uma infecção.

O receptor está recebendo tratamento antibiótico. Após 3 dias, a infecção exigiu desbridamento da ferida e remoção do enxerto.

O responsável pela biovigilância do Banco de Tecidos envia a notificação da reação adversa à Anvisa e inicia o processo de investigação.

Doador

Um doador de tecidos de 55 anos. Internado no hospital devido a infarto do miocárdio e morreu de insuficiência cardíaca prisão 48 horas após a admissão. Antecedentes médicos: hipertenso e fumante. Família aceita doação de tecidos (córneas, musculoesqueléticas e pele). A aquisição ocorreu 8 horas após a assistolia.

Ações imediatas e investigação

Imediatamente após o recebimento da notificação, o Banco de Tecidos coloca em quarentena todos os tecidos ainda disponíveis do mesmo doador.

Investigação/revisão

- O prontuário do doador: dois exames de sangue culturas obtidas no momento da seleção do doador: negativos.
- Obtenção musculoesquelética: 12 culturas foram negativas.
- Obtenção de pele: 2 culturas positivas (espécie não patogênica) de 6 no momento da seleção do doador.
- Controle microbiológico e de qualidade da sala limpa durante o processamento do tecido musculoesquelético: nenhum desvio encontrado.
- Cultura de swab do enxerto no momento do implante realizado pelo cirurgião ortopedista no laboratório do hospital: negativo.
- Avaliação do resultado de outros transplantes com tecidos do mesmo doador.
- Verificar o resultado clínico do procedimento de transplante em outros receptores que receberam tecidos do mesmo doador (6 tecidos e 5 destinatários):
 - dois receptores de córnea: sem incidentes, em particular sem complicações infecciosas;
 - dois tendões para um receptor: cultura de tecidos negativo no momento do transplante e o receptor sem sinais de infecção;
 - duas cabeças femorais para dois receptores: culturas teciduais negativas no momento do transplante e ambos os receptores sem sinais de infecção.

Após investigação, o caso é considerado reação adversa grave. A justificativa usada para a análise foi:

- Imputabilidade: julgado como 1 (possível) porque a evidência é indeterminada. Não há causas alternativas claras (0. Excluídas), mas também não há evidências a favor de atribuir a reação ao tecido (2. Provável);
- A probabilidade de ocorrência/recorrência foi julgada como 3 (possível), ou seja, pode ocorrer ocasionalmente.

Quadro 11: Probabilidade de ocorrência/recorrência (exemplo 6.2.1).

1	Raro	Difícil acreditar que pode ocorrer novamente
2	Improvável	Não é esperado, mas é possível que ocorra
3	Possível	Pode ocorrer ocasionalmente
4	Provável	Provável, mas não persistente
5	Quase certo	Provável que ocorra em muitas ocasiões

O impacto ou a consequência foi julgado como segue:

- No nível individual, o impacto foi 3 (maior) para o receptor/indivíduo (o enxerto tinha que ser removido).
- No nível do sistema, o impacto foi 1 (menor), com base no acompanhamento de outros destinatários de um enxerto deste doador.
- Ao nível da oferta de tecidos e células, o impacto foi 2 (moderado) porque este evento teve um impacto negativo na disponibilidade e distribuição de tecidos porque os tecidos deste doador ficaram em quarentena por um período enquanto a investigação estava em andamento.

Quadro 12: Consequência da ocorrência/recorrência (exemplo 6.2.1).

Nível	Descrição do impacto	Impacto individual	Impacto no transplante	Impacto no suprimento de tecido e/ou célula.
0	Insignificante	Insignificante	Não afeta	Insignificante
1	Menor	Não sério	Dano menor	Alguns transplantes adiados
2	Significante	Sério	Dano ao sistema – serviços serão afetados por um curto período	Muitos transplantes adiados ou cancelados
3	Maior	Risco de vida	Dano maior ao sistema – necessidade de um tempo significativo para reparar	Número significativo de transplantes cancelados – necessário realizar importação para compensar o déficit
4	Severo	Óbito	Destruição ao sistema – necessidade de reconstrução	Todos os transplantes alogênicos cancelados

Ao aplicar a matriz de impacto, a pontuação total foi de 6, resultando na classificação desta reação no sombreamento amarelo. Isso significa que o Banco de Tecidos e Vigilância Sanitária tiveram de interagir e analisar possíveis medidas corretivas e preventivas. Também foi exigida uma comunicação por escrito da investigação ao cirurgião ortopédico que instigou a notificação.

Quadro 13: Impacto (exemplo 6.2.1).

Probabilidade de recorrência →	Raro 1	Improvável 2	Possível 3	Provável 4	Quase certo 5
Consequências ↓					
Insignificante 0	0	0	0	0	0
Menor <u>1</u>	1	2	3	4	5
Significante 2	2	4	6	8	10
Maior 3	3	6	9	12	15
Severo 4	4	8	12	16	20

Medidas preventivas e medidas corretivas implementadas

- Inicialmente, os tecidos foram colocados em quarentena como medida preventiva.
- Terminada a investigação, o Banco de Tecidos decidiu para desbloquear o tecido ainda no Banco.
- O Banco de Tecidos reforçará a necessidade de notificar qualquer incidente ou reação entre receptores e centros de transplantes autorizados.
- O Banco de Tecidos não estabeleceu uma medida corretiva porque não houve constatações de desvios de protocolo ou risco descontrolado durante o processo doação, recepção, processamento e distribuição do tecido.

6.2.2 Reação adversa séria para tecidos reprodutivos e células (adaptado de European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. 5th Edition, 2022).

Alguns meses após o nascimento, a Síndrome de Leigh (autossômica recessiva/mutação Ndufv1) foi detectada em um bebê nascido após um casal não parceiro doação de gametas com ICSI.

O pediatra que diagnosticou a doença genética anormalidade considerou que poderia estar ligada ao doador. Relatar este caso pode evitar mais distribuição de gametas/embriões desse doador e a transmissão da doença genética para outras crianças em potencial nascidas usando os gametas. Iniciou-se a investigação e o caso foi também comunicado à Anvisa.

Doador

A doadora de oócitos tinha 28 anos de idade. Ela teve cariótipo normal e assintomático. Um total de cinco bebês saudáveis nasceram de doações anteriores a outros casais. O doador de esperma tinha 27 anos de idade. Ele tinha um cariótipo normal. Um total de três bebês saudáveis nasceram de suas doações anteriores.

Investigação e ações imediatas

Foi a primeira vez que houve esta combinação particular de doadora de oócitos e doador de esperma. A mutação específica para o gene *Ndufv1* não foi incluída no teste genético naquele momento.

Os respectivos bancos de tecidos foram informados sobre a potencial reação adversa e aconselhados a manter os espermatozoides e oócitos restantes em quarentena. Não havia espermatozoides nem oócitos remanescentes armazenados, mas havia três embriões que gerados com os gametas doados.

Uma análise repetida do DNA germinativo de ambos os doadores para esta mutação genética específica mostraram que ambos os doadores eram portadores da mutação do gene *Ndufv1* c.248 C> T, Ser 83.

Conclusões

Após investigação e confirmação da herança genética ligação aos gametas doados, o caso foi considerado uma reação adversa grave (RAS). A justificativa usada foi:

- Imputabilidade: Definitiva/certa (3), pois o teste genético ampliado confirma que a transmissão está ligada aos doadores.
- A probabilidade de ocorrência foi julgada como improvável (2).

Quadro 14: Probabilidade de ocorrência/recorrência (exemplo 6.2.2).

1	Raro	Difícil acreditar que pode ocorrer novamente
2	Improvável	Não é esperado, mas é possível que ocorra
3	Possível	Pode ocorrer ocasionalmente
4	Provável	Provável, mas não persistente
5	Quase certo	Provável que ocorra em muitas ocasiões

Quadro 15: Consequência da ocorrência/recorrência (exemplo 6.2.2).

Um recente estudo multicêntrico sobre a sobrevivência da síndrome de Leigh mostra que a idade média antes da morte é de 2,4 anos, e apenas 20% sobreviveram, com idade máxima de 20 anos. Assim, o impacto foi julgado como 4 (severo).

Quadro 15: Consequência da ocorrência/recorrência (exemplo 6.2.2).

Nível	Descrição do impacto	Impacto individual	Impacto no transplante ou fertilização	Impacto na oferta
0	Insignificante	Insignificante	Não afeta	Insignificante
1	Menor	Não sério	Dano menor	Adiamento de algumas doações.
2	Significante	Sério	Dano ao sistema – serviços serão afetados por um curto período	Muitos cancelamentos ou adiamentos de doações.

3	Maior	Risco de vida	Dano maior ao sistema – necessidade de um tempo significativo para reparar	Cancelamentos significativos de doações - importação necessária.
4	Severo	Óbito	Destruição ao sistema – necessidade de reconstrução	Todas as doações alogênicas canceladas.

Nota para o leitor: Esta primeira abordagem foi confirmada após a investigação demonstrar que a criança morreu com 2 anos de idade.

A matriz de impacto mostra que uma pontuação total de 8 (2 × 4) para esta reação adversa.

Quadro 16: Impacto (exemplo 6.2.2).

Probabilidade de recorrência →	Raro 1	Improvável 2	Possível 3	Provável 4	Quase certo 5
Consequências ↓					
Insignificante 0	0	0	0	0	0
Menor <u>1</u>	1	2	3	4	5
Significante 2	2	4	6	8	10
Maior 3	3	6	9	12	15
Severo 4	4	8	12	16	20

Medidas preventivas e medidas corretivas implementadas

- Todas as doações foram realizadas dentro do mesmo estabelecimento, então, não havia necessidade de alertar outros centros envolvidos.
- Apesar da incidência muito baixa desta desordem genética recessiva, o estabelecimento decidiu expandir a triagem genética de portadores testes para incluir a mutação do gene Ndufv1.
- Os doadores foram informados sobre sua condição de portador do gene.
- Esses doadores de gametas seriam elegíveis para fazer doação apenas sob as seguintes premissas:
 - Apenas um dos doadores testou positivo.
 - Ambos os doadores são positivos; mas, nesse caso, os embriões supranumerários já existentes criopreservados devem ser testados para a mutação do gene Ndufv1 usando a técnica PGT-M.
- O caso foi encerrado.

7. ANEXOS

7.1 Anexo 1

7.1.1 O que deve ser comunicado?

Possíveis incidentes, quase erros e erros.

Os eventos detectados em fase de retirada, processamento, transporte ou quando as células, tecidos e órgãos já tenham sido disponibilizados a terceiros, devem ser considerados como incidentes ou reação adversa em função da transcendência que apresentem. Esta situação deve ser registrada e comunicada porque se supõe que houve um erro no controle da qualidade da etapa onde tenha ocorrido o incidente. Deve-se notificar a Anvisa por meio da ficha de notificação de reações adversas quando identificados incidentes graves que provoquem uma reação adversa com evolução para óbito.

Incidentes devem ser comunicados sempre que detectados quando células, tecidos e órgãos já tenham sido disponibilizados ou distribuídos (lista não exaustiva):

- Durante o processo de doação, retirada ou coleta e atividades dos bancos de tecidos e centros de processamento celular:
- História médica: antecedentes não avaliados na seleção, hábitos, erros de valoração na avaliação clínica que poderiam desqualificar o doador como tal.
- Erro de laboratório: ex. Falso negativo para uma sorologia.
- Culturas microbiológicas positivas de amostras coletadas do doador que podem comprometer a viabilidade da célula ou tecido.
- Resultados anatomopatológicos anormais.
- Procedimentos inadequados ou incorretos na retirada ou coleta de células e tecidos.
- Falhas na identificação do doador ou nos dados do formulário de retirada ou coleta. Ex.:Data de retirada, hora de retirada, nome do doador.
- Não realização de um exame sorológico para doenças transmissíveis em áreas de risco.
- Utilização de insumos inadequados, vencidos, que podem pôr em perigo a qualidade ou a segurança das células, tecidos e órgãos: equipamentos, embalagens, líquidos de preservação.
- Qualquer circunstância, acontecimento ou erro que ponha em perigo a qualidade e a segurança dos enxertos e leva a perda ou descarte destes.
- Documentação incompleta ou inexistente que deve acompanhar as células, tecidos ou órgãos encaminhados ao estabelecimento.
- Erros na documentação relativa ao doador que deve acompanhar as células, tecidos ou órgãos.
- Documentação incompleta ou falta de identificação nas embalagens que contém células, tecidos ou órgãos
- Falhas de manutenção em instalações de armazenamento com risco de perda ou deterioramento dos tecidos ou células armazenados. Ex: descongelamento de células e tecidos por falha em dispositivos de armazenamento. (Reação Adversa para

doador/receptor por perda de material nobre insubstituível em procedimento de reprodução assistida ou transplante de medula óssea é passível de notificação).

- Não identificação de amostras para testes de qualificação do doador.
- Transporte em temperatura incorreta àquela que foi validada.
- Erro na identificação ou a leitura da temperatura durante o processamento, o armazenamento ou a distribuição, disponibilização.

Etapa prévia ao transplante, enxertia, implante das células, tecidos ou órgãos:

- Defeitos nas embalagens que contém as células, tecidos ou órgãos encaminhados ao centro cirúrgico ou odontológico, detectados antes do procedimento de transplante, infusão, enxertia e implante.
- Alterações anatômicas do tecido ou órgão que dificultem ou invalidem a implantação.
- Falta de correlação entre as células, tecidos ou órgãos solicitados e o material fornecido pelo banco ou equipe de retirada.
- Documentação incompleta, falta de identificação nas embalagens que contém células, tecidos ou órgãos, falta de coerência entre documentação e etiquetagem.
- Resultados positivos do cultivo prévio ao transplante.
- Distribuição de órgãos inadequados.
- Perda do órgão ou busca e retirada inadequada.
- Caracterização inadequada do doador ou órgão.

7.1.2 O que deve ser notificado?

1. Possíveis reações adversas que devem ser notificadas (lista não exaustiva):

1.1. Reações adversas em doadores vivos de células*, tecidos e órgãos

- a. Óbito relacionado à doação
- b. Complicação cirúrgica ou não cirúrgica
- c. Hemorragias
- d. Infecção em sítio cirúrgico
- e. Internação ou reinternação

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

2. Reações adversas em receptores de células, tecidos e órgãos

2.1. Reações adversas comuns a qualquer tipo de tecido ou órgão

2.1.1 Problemas cirúrgicos gerais relacionados com o implante:

- a. Incisão sem implante.
- b. Mal posicionamento ou mobilidade do implante.
- c. Enxerto de tamanho inadequado.
- d. Ruptura ou desprendimento do enxerto.

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

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

4. Outras

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

5. Reações adversas por tipo de tecido

5.1. Tecido ocular

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

5.2. Tecidos cardiovasculares

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

5.3. Valvas cardíacas

- a. Endocardite.
- b. Ruptura valvular
- c. Mal posicionamento (insuficiência) do enxerto.
- d. Gradiente obstrutivo.
- e. Rejeição do enxerto.

5.4. Tecido musculoesquelético

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

5.5. Pele

- a. Celulite do enxerto.
- b. Necrose do enxerto.

6. Reações adversas por tipo de célula

6.1. Células Progenitoras Hematopoiéticas (Receptor)

- a. Reação Hemolítica Aguda ou Tardia
- b. Reação Febril não Hemolítica.
- c. Reação anafilática relacionada com a infusão.
- d. Doença do Enxerto contra Hospedeiro (GVHD - sigla em inglês);
- e. Toxicidades relacionadas ao acondicionamento (ao DMSO, por exemplo)
- f. Transmissão de Doenças Infecciosas ou não Infecciosas (genética, neoplásica);
- g. Rejeição do enxerto.
- h. Falha do enxerto por insuficiência de celularidade ou por outro motivo.

6.1 Células Progenitoras Hematopoiéticas (Doador)

As reações adversas decorrentes da doação de CPH passarão a ser notificadas à Anvisa no formulário de biovigilância disponível no seguinte endereço: <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/241757?lang=pt-BR>.

6.2 Reação a doação de CPH de sangue periférico

- a. Relacionadas à mobilização celular pelo G-CSF.
- b. Relacionadas ao acesso venoso periférico ou central.
- c. Relacionada a coleta por aférese (ex.: toxicidade, embolia gasosa etc.)

6.3 Reação a doação de CPH de Medula Óssea

- a. Relacionada ao procedimento cirúrgico (ex.: hipovolemia, anemia aguda, embolia gordurosa etc.)
- b. Relacionada ao procedimento anestésico.
- c. Complicação cirúrgica ou não cirúrgica.
- d. Hemorragias
- e. Infecção em sítio cirúrgico
- f. Internação ou reinternação

6.5. Células Germinativas

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

6.6 Outras Células

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

7.2 Anexo 2

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

O QUE REGISTRAR?

O que:

- Todos os eventos adversos

A quem:

- Registros internos

Quando:

- Quando detectados

Como:

- Definido internamente pelo estabelecimento

O QUE COMUNICAR?

O que:

- Eventos adversos graves

A quem:

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

Quando:

- **até 24h** da ocorrência

Como:

- Fax, telefone, meio eletrônico

O QUE NOTIFICAR?

O que:

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

A quem:

- À coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância na Anvisa

Quando

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

Como

- Ficha de notificação individual de Reação Adversa de Biovigilância

7.3 Anexo 3

7.3.1 Modelo – Ficha de comunicação de incidentes

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

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

7.3.2 Orientações para o preenchimento da ficha de incidentes

Pessoa que comunica

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

- a. Identidade pessoal do profissional que declara o incidente: nome, sobrenome, cargo, setor que trabalha.
- b. Os dados de contato do profissional: telefone, fax, e-mail e endereço, quando este for diferente ao local onde identificou o incidente.

Células, tecidos, órgãos ou outro produto relacionado implicado

- a. Natureza do enxerto ou do produto colocado em contato com o enxerto: trata-se da especificação da natureza do produto associado ao incidente: célula, tecido, órgão ou outro produto relacionado direta ou indiretamente com as células, tecidos ou órgãos, como por exemplo, o líquido de preservação.
- b. Número de identificação associada à célula, tecido, órgão ou produto relacionado, indispensável para estabelecer a rastreabilidade. No que se refere a um produto relacionado se aconselha a descrição da referência ou número de lote e datas de vencimento ou quantos dados de identificação possam interessar.

Descrição do incidente

- a. Data de detecção do incidente.
- b. Tipo de incidente: descrição detalhada e efetiva do incidente ocorrido, indispensável para estabelecer a temporalidade, previsibilidade, gravidade e relação entre o incidente e as fases dos processos aos quais as células, tecidos e órgãos são envolvidos.
- c. Classificação do incidente: trata-se da identificação do momento ou fase do processo de doação – transplante/enxertia/implante em que ocorreu o incidente e sua causa. Deve-se assinalar a fase correspondente.

Análises. Ações corretivas e preventivas

- a. Investigação e conclusões: refere-se à descrição dos processos de investigação, resultados e às conclusões sobre as causas e/ou situações possíveis que tenham motivado e/ou favorecido a ocorrência do incidente informado.
- b. Descrição das ações realizadas: refere-se ao relato das medidas em andamento ou adotadas pelo profissional que reporta o ocorrido com vistas a minimizar os riscos individuais e coletivos, assim como as medidas para evitar a recorrência do incidente.
- c. Data de comunicação: data em que o incidente é comunicado à pessoa responsável pela biovigilância no estabelecimento.

7.3 Anexo 4

7.3.1. Ficha de notificação individual de reações adversas em biovigilância

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

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

A Ficha de notificação individual de reações adversas em Biovigilância está disponível no endereço eletrônico: <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/241757> ou acessível pela página eletrônica da coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância da Anvisa (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/biovigilancia/capa-notificacoes-biovigilancia>). Após seu preenchimento, a ficha deve ser enviada *online* pelo *LimeSurvey*.

As orientações de preenchimento da ficha de notificação podem ser acessadas na própria ficha de biovigilância (em hiperlink) ou na página eletrônica da Biovigilância da Anvisa, clicando em publicações (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/biovigilancia/publicacoes>).

8. DEFINIÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ciclo de células, tecidos e órgãos humanos: processo sistemático que abrange as atividades de identificação, seleção e notificação do doador, coleta de amostras, triagem clínica, social, física e laboratorial, coleta/retirada de células, tecidos e órgãos humanos, avaliação, processamento,

acondicionamento, armazenamento, transporte, disponibilização/distribuição, uso terapêutico e de seguimento dos receptores e doadores vivos de células, tecidos e órgãos humanos;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Imputabilidade: avaliação da correlação entre a reação adversa no doador ou receptor e o processo de doação, uso terapêutico, segurança ou qualidade dos tecidos, células e órgãos transplantados, infundidos, enxertados ou implantados.

Incidente: ocorrência de desvio dos procedimentos operacionais ou das políticas de segurança do indivíduo no estabelecimento de saúde relacionados à doação, coleta/retirada, avaliação,

processamento, armazenamento e distribuição de células, tecidos e órgãos detectados durante ou após a doação ou ao transplante, infusão, enxerto, implante que podem ou não levar a reações adversas.

Não conformidade: falha em atingir requisitos previamente especificados.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. REFERÊNCIAS

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

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

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 23, de 27 de maio de 2011. Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos

Bancos de Células e Tecidos Germinativos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 30 de maio de 2011.

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

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

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

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

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

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Marco Conceitual e Operacional de Hemovigilância: Guia para a Hemovigilância no Brasil, 2015. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/hemovigilancia/publicacoes> (acesso em 30/10/2018).

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

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 339, de 20 de fevereiro de 2020, que dispõe sobre a instituição do Sistema Nacional de Biovigilância. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 26 de fevereiro de 2020.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Inspeção em Bancos de Células e Tecidos. Boas Práticas em Células e Tecidos. Parte II. A Garantia da Qualidade, 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidos-celulase-orgaos/manuais-e-guias> (acesso em 25/10/2018).

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

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

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

European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. 5th Edition, 2022.