



Boas Práticas e Apoio Decisório para o Processo de Doação e Transplantes de Órgãos, Tecidos e Células Humanos

Organizadoras:
Bartira de Aguiar Roza
Janine Schirmer

Boas Práticas e Apoio Decisório para o Processo de Doação e Transplantes de Órgãos, Tecidos e Células Humanos

Organizadoras:

Bartira de Aguiar Roza

Janine Schirmer

INSTITUIÇÕES:



SINOPSE

Boas Práticas e Apoio Decisório para o Processo de Doação e Transplantes de Órgãos, Tecidos e Células Humanas, é um livro contendo o resultado de pesquisa acadêmico-científica sistemática e pesquisa de campo conduzida nacionalmente. Este livro determina as estratégias ideais de controle, monitoramento e tratamento dos riscos de eventos adversos no processo de doação e transplantes de órgãos, tecidos e células humanas.

AUTOR RESPONSÁVEL

Bartira de Aguiar Roza

AUTORES

Alessandra dos Santos Minervini
Alessandra Duarte Santiago
Andreia Ribeiro de Almeida
Carlos Fernando Ramos Lavagnoli
Denise de Freitas
Denise Miyuki Kusahara
Eduardo Ricetto
Elcio Hideo Sato
Érika Bevilaqua Rangel
Évlin Honorato Maia Milan
Heloisa Barboza Paglione
Ilka de Fatima Santana Ferreira Boin
Janine Schirmer
João Luis Erbs Pessoa
Joel de Andrade
Karina Dal Sasso Mendes
Letícia de Fátima Lazarini
Lígia Camera Pierrotti

Luciene Barbosa Sousa
Marcos Naoyouki Samano
Maria Cristina Ribeiro de Castro
Maria Helena Costa Amorim
Miguel Angelo de Góes Junior
Monica Taminato
Neide da Silva Knihs
Patrícia Treviso
Rafael Augusto Dantas Prinz
Raquel Silveira Bello Stucchi
Regimar Carla Machado
Renata Fabiana Leite
Samara Ercolin
Sibele Maria Schuantes Paim
Taciana Ribeiro Silva Bessa
Valter Duro Garcia
Victor Maselli Lima
Wanessa Trindade Clemente

PARECERISTAS AD HOC

Ana Menjivar Hernandez – OPAS/OMS
Daniela Ferreira Salomão Pontes – Sistema Nacional de Transplantes/ Ministério da Saúde
Gustavo Fernandes Ferreira – Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

CONSELHO EDITORIAL

Lara da Silva
Priscilla Caroliny de Oliveira
Tadeu Thomé
Vanessa Silva e Silva

REVISÃO TÉCNICA ANVISA

Gláucia Pacheco Buffon
Lara Alonso da Silva
Luciana Valeria Ferrari Machado Porto
Marcelo Augusto Nunes Medeiros

COORDENAÇÃO EDITORIAL

Bruno Henrique Sena Ferreira

DIAGRAMAÇÃO

Aguina Editoração e Treinamentos



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

B662 Boas práticas e apoio decisório para o processo de doação e transplantes de órgãos, tecidos e células humanos [recurso eletrônico]/ Organizadoras ; Bartira de Aguiar Roza, Janine Schirmer. -- Brasília: ANVISA, 2023.

Livro eletrônico

Formato: PDF

Vários autores

263 p.: il.

ISBN 978-65-89701-31-6

1. Doação de órgãos 2. Transplante de órgãos I. Título. II. Roza, Bartira de Aguiar, org. II. Schirmer, Janine, org.

Prefácio

A importância das habilidades técnicas e do conhecimento do trabalho é indiscutível no desenvolvimento de processos de excelência. A eterna busca por conhecimento e desenvolvimento enriquece a mente e traz novas perspectivas, principalmente quando se trata de análises extensas e complexas.

A atividade de Biovigilância, tema principal deste editorial se enquadra perfeitamente no cenário descrito acima, e é fundamental para a qualidade do cuidado em saúde e para a segurança dos receptores e doadores de células, tecidos e órgãos humanos. Ela atua por meio de ações de monitoramento e durante todo o processo de doação e de utilização terapêutica junto aos estabelecimentos de saúde envolvidos.

Trata-se de uma operação complexa, que compreende o acompanhamento e controle de todo ciclo, desde a doação até a evolução clínica do receptor e do doador vivo, e que atua, também, na identificação de informações relacionadas aos eventos adversos, a fim de prevenir ou minimizar sua ocorrência ou recorrência.

No Brasil, a Lei no 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), dispõe, em seu artigo 8º, que compete a Anvisa: regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública, entre

eles, células, tecidos e órgãos humanos e veterinários para uso em transplantes ou reconstituições. Cabe destacar que o Brasil é o segundo país em número de transplantes do mundo, e, 90% dos transplantes são realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

A Anvisa é reconhecida nacionalmente e internacionalmente como uma Agência de excelência, como ênfase na qualidade do seu corpo técnico. O "Livro de Boas Práticas e Apoio Decisório para o Processo de Doação e Transplantes de Órgãos, Tecidos e Células Humanas", é fruto do trabalho de diversos profissionais que atuam nas diferentes regiões do país, na área da captação e do transplante de células, tecidos e órgãos humanos. O livro foi, inicialmente, desenvolvido como um Guia para Biovigilância, contudo, considerando sua complexidade e vasto conteúdo, vislumbrou-se a oportunidade de tratá-lo como um material consultivo acerca da história e práticas em Biovigilância.

Espera-se que o conteúdo venha a instrumentalizar e contribuir com os profissionais de saúde, no uso de ferramentas para o fortalecimento do Sistema de Biovigilância no Brasil, com material educacional seguro, respondendo às metas nacionais e internacionais e auxiliando as práticas assistenciais com qualidade e segurança em todas as ações desse importante processo.

Boa leitura!

Dr. Antonio Barra Torres

Diretor-Presidente da Anvisa

SUMÁRIO

- 10 | APRESENTAÇÃO**
- 12 | INTRODUÇÃO**
- 20 | CAPÍTULO 1.** Biblioteca Notify e Taxonomia
- 31 | CAPÍTULO 2.** Políticas (organização) de doação de órgãos e transplantes
- 38 | CAPÍTULO 3.** Processo de doação de órgãos e tecidos
- 47 | CAPÍTULO 4.** Aspectos e considerações bioéticas na biovigilância
- 53 | CAPÍTULO 5.** Riscos e benefícios do transplante de órgãos: rim, pâncreas e fígado
- 80 | CAPÍTULO 6.** Riscos de transmissão ou desenvolvimento de doenças neoplásicas em transplantes de órgãos sólidos
- 95 | CAPÍTULO 7.** Riscos de transmissão de doenças infecciosas em transplante de células, tecidos e órgãos
- 127 | CAPÍTULO 8.** Riscos de transmissão de doenças infecciosas por tecidos oculares
- 138 | CAPÍTULO 9.** Riscos de transmissão de doenças infecciosas em transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)
- 145 | CAPÍTULO 10.** Complicações infecciosas pós-transplante
- 155 | CAPÍTULO 11.** Riscos do processo de doação e transplante de tecido musculoesquelético
- 170 | CAPÍTULO 12.** Riscos do processo de doação e transplante de aloenxertos cutâneos
- 182 | CAPÍTULO 13.** Riscos relacionados ao uso de órgãos de doadores com outras condições ou doenças
- 190 | CAPÍTULO 14.** Riscos relacionados à falha do enxerto
- 201 | CAPÍTULO 15.** Riscos não relacionados ao doador ou enxerto
- 208 | CAPÍTULO 16.** Fluxo de identificação, notificação e comunicação de eventos adversos
- 217 | CAPÍTULO 17.** Fluxo de vigilância, controle, monitoramento e tratamentos dos riscos de eventos adversos
- 236 | CAPÍTULO 18.** Indicadores de qualidade do processo de doação e transplantes de tecidos e órgãos humanos
- 247 | CAPÍTULO 19.** Conceitos jurídicos aplicados à análise dos casos e eventos adversos
- 251 | CAPÍTULO 20.** Educação e treinamento em biovigilância para profissionais da saúde - tecnologias educacionais inovadoras

Lista de siglas

βHCG	betagonadotrofina coriônica humana
AMB	Associação Médica Brasileira
Amib	Associação de Medicina Intensiva Brasileira
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BRA	bloqueador de receptor da angiotensina
BTOCH	Bancos de Olhos
CCR	carcinoma de célula renal
CD-P-TO	<i>European Committee on Organ Transplantation</i>
CET	Central Estadual de Transplante
CFM	Conselho Federal de Medicina
CGSNT	Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplantes
CHIK	vírus Chikungunya
CIBMTR®	<i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i>
CID	Classificação Internacional de Doenças
CIHDOIT	Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante
CMV	citomegalovírus
CNCDO	Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos e Tecidos
CNT	Central Nacional de Transplantes
Covid-19	doença pelo coronavírus 2019
CTH	célula-tronco hematopoietica
CTU	Cadastro Técnico Único
DENV	vírus da dengue
DM	<i>diabetes mellitus</i>
EA	evento adverso
EBMT	<i>European Society for Bone and Marrow Transplantation</i>
EBV	vírus Epstein-Barr
EPI	Equipamentos de Proteção Individual
EPTS	<i>Estimated Post-Transplant Survival Score</i>
FCH	fator de crescimento hematopoietico
FREP	função retardada do exerto pancreático
GHBO	Gerência de Hemo e Biovigilância e Vigilância pós-Uso de Alimentos, Cosméticos e Produtos Saneantes
GTA	Grupo Técnico de Assessoramento
HHV-8	herpesvírus tipo 8
HLA	antígeno leucocitário humano, sigla do inglês <i>human leukocyte antigen</i>
HPV	papilomavírus humano
HTLV	vírus linfotrópico da célula T humana
IECA	inibidor da enzima conversora da angiotensina
IGRA	<i>interferon gamma release assay</i>
Inca	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
IPA	Índice Parasitário Anual
IPTR	<i>International Pancreas Transplant Registry</i>
KDPI	<i>Kidney Donor Profile Index</i>
LEMP	leucoencefalopatia multifocal progressiva
MDR	multidrogas resistentes
MELD	modelo para doença hepática crônica em estágio final, sigla do inglês <i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
MFM	micofenolato mofetil
MFS	micofenolato de sódio
MO	medula óssea
NMDP	<i>National Marrow Donor Program</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPO	Organização de Procura de Órgãos
OPTN	<i>Organ Procurement & Transplantation Network</i>
PCR	reação em cadeia de polimerase
PNSP	Programa Nacional de Segurança do Paciente
PRA	<i>panel-reactive antibodies</i>
PRES	síndrome da encefalopatia posterior reversível
PTLD	doença linfoproliferativa pós-transplante
RA	reação adversa
RC	razão de chance

RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
Redome	Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea
SARS	síndrome respiratória aguda grave
SARS-Cov-2	coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2
SCUP	sangue de cordão umbilical e placentário
SNC	sistema nervoso central
SNT	Sistema Nacional de Transplantes
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	transplante de células-tronco hematopoiéticas
TCN	total de células nucleadas
TGO	transaminase oxalacética
TMO	transplante de medula óssea
TPAR	transplante de pâncreas após o transplante de rim
TPI	transplante de pâncreas isolado
TSPR	transplante simultâneo de pâncreas-rim
Unos	United Network for Organ Sharing
Unifesp	Universidade Federal de São Paulo
VHB	vírus da hepatite B
VHC	vírus da hepatite C
VHD	vírus da hepatite D
VZV	vírus varicela-zóster
WHA	World Health Assembly
WNV	WNV
ZIKV	vírus Zika

Apresentação

O livro Boas Práticas e Apoio Decisório para o Processo de Doação e Transplantes de Órgãos, Tecidos e Células Humanos é uma obra que contou com a participação de diversos profissionais atuantes nas diferentes regiões do país, na área da doação e do transplante de tecidos e órgãos humanos.

Organizado em 20 capítulos, constituído de material de relevado conteúdo técnico, tem como principal proposta apresentar as melhores práticas para a eficácia e a efetividade do processo de doação e transplante de tecidos e órgãos humanos, por meio da determinação de estratégias ideais de controle, monitoramento e tratamento dos riscos de eventos adversos.

Nos capítulos iniciais, com cunho instrumental, são apresentadas definições, taxonomia, lista de abreviações com foco na descrição dos eventos e reações adversas; políticas e organização do processo de doação de órgãos e transplantes e aspectos e considerações bioéticas na biovigilância.

Sequencialmente, apresentam-se capítulos que abordam a questão dos riscos e benefícios do transplante de órgãos sólidos, como transmissão ou desenvolvimento de doenças neoplásicas. Riscos relacionados à transmissão de doenças infecciosas são discutidos em capítulos específicos relacionados ao transplante de órgãos em geral, tecidos oculares e de células-tronco hematopoiéticas e complicações infecciosas pós-transplante.

Ademais, a especificidade dos riscos dos processos de doação e transplante de tecido musculoesquelético, aloenxertos cutâneos e relacionados ao uso de órgãos de doadores com outras condições ou doenças é tratada em outros três capítulos separadamente. Também procurou-se apresentar questões sobre os riscos relacionados à falha do enxerto e riscos não relacionados ao doador ou enxerto.

Após a apresentação dos riscos, os capítulos seguintes têm como objetivo apresentar um fluxo de identificação, notificação e comunicação de eventos adversos, bem como um fluxo de vigilância, controle, monitoramento e tratamentos dos riscos de eventos adversos.

Por fim, com foco na qualidade do processo de doação e transplantes de tecidos e órgãos humanos, os capítulos seguintes trazem a proposição de indicadores de qualidade e também o monitoramento dos incidentes relacionados ao processo de doação de órgãos e tecidos para transplante.

Finalizando esta obra, também em capítulos específicos, são apresentados conceitos jurídicos aplicados à análise dos casos e eventos adversos e aspectos relativos à educação e à capacitação em biovigilância para profissionais da saúde com o uso de tecnologias educacionais inovadoras, para fomentar a cultura de segurança e a comunicação de eventos adversos relacionados à biovigilância.

Leonardo Oliveira Leitão

Gerente

Gerência de Hemo e Biovigilância e Vigilância Pós-Uso de Alimentos, Cosméticos, e Produtos Saneantes – GHBIO
Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária – GGMON
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Dra Bartira de Aguiar Roza

Profa Associada da Escola Paulista de Enfermagem
Universidade Federal de São Paulo
Coordenadora Técnica PNUD BRA/10/008

Introdução

A doação e o transplante de órgãos, tecidos e células constituem um processo dinâmico, composto de partes interdependentes e inter-relacionadas, permeadas por interações e características complexas. Embora possuam potencial inquestionável para melhorar a qualidade de vida, compreendem uma prática que não é isenta de riscos. Além de questões operacionais, logísticas, burocráticas e legais, a doação e o transplante de órgãos, tecidos e células ainda envolvem aspectos como a vulnerabilidade dos pacientes; a variedade de tarefas envolvidas na prestação de assistência ao doador e ao receptor; a diversidade de vias de atendimento e organizações envolvidas; a implementação de novas tecnologias e a necessidade de profissionais cada vez mais especializados para o atendimento de doadores e receptores (ISON; HOLL; LADNER, 2012).

Dessa forma, torna-se evidente que os processos de doação e transplante de órgãos, tecidos e células são envoltos por fatores que podem aumentar a possibilidade de ocorrência de riscos e eventos adversos, impactando na segurança do paciente. Assim, é preciso contar com um sistema de biovigilância que previna tais falhas por meio da vigilância, do monitoramento e do controle dos processos e de uma cultura de segurança nos serviços de doação e transplante.

SEGURANÇA DO PACIENTE

A segurança do paciente, definida como redução a um mínimo aceitável de risco de dano desnecessário associado ao cuidado de saúde, há anos tem sido alvo de preocupação para pacientes, famílias, gestores e profissionais de saúde. Isso devido à magnitude da morbimortalidade decorrente de riscos e eventos adversos ocorridos nos sistemas de saúde em todo o mundo, nos mais diversos níveis de atendimento (BRASIL, 2013).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhecendo a segurança do paciente como um crescente problema e um desafio para a saúde pública mundial, criou, no ano de 2004, a Aliança Mundial para a Segurança do Paciente, com o propósito de organizar os conceitos e as definições sobre segurança do paciente, propor medidas para reduzir os riscos, diminuir os eventos adversos e aumentar a qualidade dos serviços de saúde (ANVISA, 2020).

O Brasil, membro politicamente comprometido com os propósitos da Aliança Mundial para a Segurança do Paciente, instituiu o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), por meio do Ministério da Saúde, com a portaria GM/MS n.º 529/2013, de 1º de abril de 2013. As ações articulam-se com os objetivos da Aliança Mundial e contemplam demais políticas de saúde, para somarem esforços aos cuidados em Redes de Atenção à Saúde (BRASIL, 2013).

O PNSP tem por objetivo geral contribuir para a qualificação do cuidado em todos os estabelecimentos de saúde do território nacional, promovendo e apoiando iniciativas voltadas à segurança do paciente em diferentes áreas da atenção e à organização da gestão de serviços de saúde, por meio da implantação da gestão de risco e de Núcleos de Segurança do Paciente nos estabelecimentos de saúde (BRASIL, 2013) (Quadro 1).

Quadro 1. Propostas e estratégias do Programa Nacional de Segurança do Paciente.

Propostas
<ul style="list-style-type: none"> · Envolver pacientes e familiares nas ações de segurança do paciente · Ampliar o acesso da sociedade às informações relativas à segurança do paciente · Produzir, sistematizar e difundir conhecimentos sobre segurança do paciente · Fomentar a inclusão do tema segurança do paciente no ensino técnico e de graduação e pós-graduação na área da saúde
Estratégias
<ul style="list-style-type: none"> · Elaboração e apoio à implementação de protocolos, guias e manuais de segurança do paciente · Implementação de sistemática de vigilância e monitoramento de incidentes na assistência à saúde, com garantia de retorno às unidades notificantes · Promoção da cultura de segurança · Ênfase no aprendizado e no aprimoramento organizacional, engajamento dos profissionais e dos pacientes na prevenção de incidentes, com destaque aos sistemas seguros, evitando-se os processos de responsabilização individual

Na área específica de captação/coleta e transplante de órgãos, tecidos e células, o Brasil obteve importante avanço com a criação do Sistema Nacional de Transplantes (SNT), das Centrais Estaduais de Transplantes (CET) e das

Organizações de Procura de Órgãos (OPO), definindo o funcionamento desses organismos e suas relações no ano de 1997 (ROZA *et al.*, 2019).

Situações de segurança são definidas para relatar qualquer evento relacionado ao transplante que afetou ou teve o potencial de afetar a segurança do paciente. Tais eventos incluem erros causados por falhas humanas e compreendem principalmente falhas de processo, de comunicação e erros de omissão. No transplante, isso inclui situações que prejudicam diretamente um paciente em particular, pacientes vulneráveis, bem como eventos que afetaram ou podem ter afetado o suprimento de produtos de origem humana disponíveis, como danos a um órgão. As situações de segurança podem incluir ainda danos ou possíveis danos aos receptores de transplante, pacientes aguardando transplante e doadores vivos reais ou potenciais (MATHUR *et al.*, 2019).

No Brasil, assim como em outros países, têm sido desenvolvidas diversas ações sobre qualidade e segurança do paciente relacionadas ao processo de transplante, como capacitações das equipes quanto aos cuidados fundamentais durante o processo de doação e transplante, aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas, gestão de resultados, implantação de ferramentas de qualidade, rastreamento de eventos adversos e ações assistenciais no atendimento ao paciente, com vistas a melhorar a qualidade de vida e sobrevida do enxerto, bem como a efetividade no transplante. Porém, embora tenham sido alcançadas melhorias significativas na segurança do paciente durante a última década, ainda há muito a ser feito para caracterizar, entender e mitigar completamente as falhas subjacentes nos sistemas e processos de atendimento que levam a riscos e eventos adversos evitáveis na doação e no transplante de órgãos, tecidos e células (PAVAN *et al.*, 2019; TREVISIO *et al.*, 2021)

BIOVIGILÂNCIA

A biovigilância desempenha papel fundamental na garantia da qualidade do cuidado e da segurança do paciente, uma vez que engloba ações de monitoramento e controle que abrangem todo o ciclo de células, tecidos e órgãos humanos, desde a doação até a evolução clínica do receptor e do doador vivo. Tem como objetivo obter e disponibilizar informações sobre riscos e eventos adversos, a fim de prevenir sua ocorrência ou recorrência (Quadro 2) (ANVISA, 2020).

São pressupostos do Sistema Nacional de Biovigilância:

- Garantia de rastreabilidade dos eventos adversos.
- Confidencialidade das informações prestadas.

- Cultura de segurança e não punição.

Quadro 2. Estratégias para viabilizar os objetivos do Sistema Nacional de Biovigilância.

Como viabilizar os objetivos do Sistema Nacional de Biovigilância?
Obtendo máxima informação sobre os eventos adversos não desejados ou inesperados, detectados e notificados para conhecer a situação real quanto à sua existência e determinantes epidemiológicos
Atuando caso a caso na identificação das causas e na prevenção da ocorrência de qualquer dano à saúde associado ao uso terapêutico de células e tecidos e ao transplante de órgãos nos receptores, bem como na retirada de células, tecidos e órgãos nos doadores vivos
Verificando os eventos adversos com rapidez para detecção de incidências não usuais e possíveis reações adversas desconhecidas, de novos fatores de risco associados ou situações de risco para determinados grupos da população (transcendência)
Propondo medidas corretivas e/ou preventivas necessárias oportunas
Estabelecendo um sistema bidirecional de comunicação de alertas com estados e municípios, além de emissão de alertas internacionais, quando necessário
Elaborando indicadores que permitam detectar variações sobre ocorrência, evolução e resolução dos eventos adversos, em particular as reações adversas graves e os óbitos
Comparando resultados obtidos entre as unidades da federação, bem como dos resultados nacionais, em relação aos de outros países com sistemas de biovigilância implantados

Fonte: ANVISA (2020) e BRASIL (2020).

Em consonância com a PNPS, em fevereiro de 2020, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.º 33 instituiu o Sistema Nacional de Biovigilância, que tem por objetivo a melhoria da qualidade dos processos relacionados ao ciclo das células, dos tecidos e os órgãos humanos. Esse processo é desenvolvido pelos integrantes do Sistema Nacional de Biovigilância por meio de suas atividades específicas (Quadro 3) (BRASIL, 2020).

Quadro 3. Responsabilidades dos integrantes do Sistema Nacional de Biovigilância.

De acordo com a RDC 339 da Anvisa, cabem, aos integrantes do Sistema Nacional de Biovigilância:
· Identificar, registrar, analisar, notificar e investigar eventos adversos ocorridos em todo o ciclo das células, dos tecidos e dos órgãos humanos sob sua responsabilidade
· Aplicar os fluxos e procedimentos para notificação dos eventos adversos relacionados à biovigilância
· Monitorar e implementar ações de controle relativas à transmissão das doenças infecciosas, por agentes inesperados e emergentes, e de doenças neoplásicas, em doadores e receptores de células, tecidos e órgãos humanos, de forma rápida e efetiva
· Comunicar de maneira imediata os eventos adversos graves e óbitos relacionados à biovigilância às instituições e aos profissionais de saúde envolvidos, para que sejam tomadas providências imediatas de investigação e aplicação de medidas corretivas
· Notificar oportunamente à coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância o evento adverso relacionado à biovigilância, por meio do instrumento determinado pela Anvisa
· Investigar o evento adverso relacionado à biovigilância ocorrido em seu campo de atuação, articulando-se com os integrantes do Sistema Nacional de Biovigilância, quando necessário
· Capacitar, divulgar, educar e promover a cultura de segurança dos profissionais envolvidos com as ações de biovigilância, em seu campo de atuação

Fonte: BRASIL (2020).

Nota - RDC: Resolução da Diretoria Colegiada; Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

No Brasil, o Sistema Nacional de Biovigilância aplica-se a todos seus integrantes, sendo eles os entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e os estabelecimentos e profissionais de saúde que desenvolvam quaisquer atividades relacionadas com o ciclo de células, tecidos e órgãos humanos nos processos de transplantes, enxertos, reprodução humana assistida, desde a doação até a evolução clínica do receptor e do doador vivo (ANVISA, 2020; BRASIL, 2020).

Por meio da biovigilância, é possível obter relatórios de dados de segurança e informar a membros da comunidade de transplante sobre erros conhecidos, para que seja possível a elaboração de estratégias de prevenção (BRASIL, 2020). Assim, torna-se clara a convergência entre aspectos da biovigilância e da

segurança do paciente no processo de doação e transplante de órgãos, tecidos e células, em que a identificação, a notificação, a análise e a disseminação de dados de segurança do paciente são partes essenciais da promoção de cultura de segurança. Em relação a isso, todos os trabalhadores, incluindo profissionais envolvidos no cuidado e gestores, assumem responsabilidade por sua própria segurança e a de seus colegas, pacientes e familiares, priorizando a segurança acima de metas financeiras e operacionais (BRASIL, 2014, TREVISI *et al.*, 2021).

CULTURA DE SEGURANÇA EM SAÚDE

A cultura de segurança é um dos pressupostos do Sistema Nacional de Biovigilância e elemento que permeia todos os eixos de uma prática assistencial segura, dentro de uma cultura organizacional. Pode ser definida por valores, crenças, normas e procedimentos relacionados à segurança do paciente, compartilhados entre os membros de uma organização, unidade ou equipe. Influencia o comportamento dos profissionais no trabalho, moldando as percepções da equipe sobre atitudes relacionadas à segurança do paciente, e promove motivação de comportamentos seguros na prática diária (PAESE; SASSO, 2013).

O conceito de cultura de segurança teve origem em estudos de organizações de alta confiabilidade, como a indústria química, nuclear e da aviação, as quais minimizam consistentemente eventos adversos, apesar de realizarem trabalhos intrinsecamente complexos e perigosos. As organizações de alta confiabilidade mantêm um compromisso com a segurança em todos os níveis, desde profissionais de linha de frente a gerentes e executivos. Esse compromisso é traduzido por recursos, como o reconhecimento da natureza de alto risco das atividades da organização e determinação para realizar operações consistentemente seguras; ambiente não punitivo, em que os indivíduos são capazes de relatar riscos e eventos adversos ou quase eventos adversos sem medo de serem culpabilizados ou punidos; incentivo à colaboração entre áreas e setores, a fim de buscar soluções para problemas de segurança do paciente; e compromisso organizacional em investimentos em recursos para tratar de questões de segurança (IBES, 2017).

São componentes principais da cultura de segurança:

- Estabelecer confiança.
- Estabelecer responsabilização.
- Identificar condições inseguras.
- Fortalecer sistemas.

- Avaliar e melhorar continuamente os aspectos de segurança.

Deve-se ressaltar que compreender e avaliar os componentes e influenciadores da cultura de segurança é essencial para o desenvolvimento de estratégias que criem um compromisso em fornecer o atendimento mais seguro possível aos pacientes durante o processo de doação e de transplante de órgãos, tecidos e células (PATIENT SAFETY MOVEMENT FOUNDATION, 2020). De acordo com o Ministério da Saúde, a cultura de segurança traz ainda a premissa básica de proporcionar aprendizado, recursos e estrutura para a efetivação da segurança (BRASIL, 2013).

A cultura de segurança, no processo de doação e transplante de órgãos, tecidos e células, surge como um processo educativo e com oportunidades de promover melhorias no cuidado. Compreende-se que esse é um processo complexo, o que demanda envolvimento e engajamento dos profissionais direta e indiretamente envolvidos em cada etapa. A cultura de segurança engloba cuidados e ações específicas relacionadas à assistência a um paciente com morte encefálica e seus familiares; ao acondicionamento de órgãos, tecidos e células; à distribuição a pacientes que estão em lista de espera, além da organização da logística, da captação, da coleta e da implantação (BRASIL, 2017; KNIHS *et al.*, 2020).

A cultura de segurança no processo de doação e transplante abrange a promoção de práticas seguras e, conseqüentemente, a qualidade dos serviços prestados de forma individual, organizacional e prioritária, em especial para quem receberá o órgão, o tecido ou a célula. Na doação e nos transplantes, ela se apresenta como um processo complexo e que demanda a participação de diversos profissionais. Ao desenvolver a cultura de segurança, paradigmas antigos são quebrados e novos surgem, com o intuito de contribuir para a segurança de cada etapa desse processo (KNIHS *et al.*, 2020).

Atualmente, a cultura da culpa individual, ainda dominante e tradicional nos cuidados de saúde, tem sido repensada diante da ideia da 'cultura justa', modelo adotado por muitos hospitais e organizações profissionais para dar resposta a incidentes que vão desde erros humanos até más condutas intencionais.

A segurança do processo de doação e transplante de órgãos, tecidos e células pode ser melhorada incorporando resultados e indicadores para nortear melhores práticas assistenciais. Para tal, informações e resultados de modelos de vigilância já implementados em outros países podem contribuir para a realidade brasileira. Também se faz necessário construir melhorias

de processos, com base nas evidências produzidas em nosso país. A exemplo dessas melhorias, está a divulgação dos resultados brasileiros à sociedade, oferecendo transparência pública e, dessa forma, possibilitando a orientação das tomadas de decisão por todos envolvidos no processo de doação e transplante (ROZA *et al.*, 2019).

A segurança do paciente permeia todas as etapas do processo de doação e transplante de órgãos, tecidos e células, as quais devem ser conduzidas e documentadas de acordo com o que rege a legislação. O repensar dos objetivos institucionais, a partir da adoção da cultura de segurança, fundamentada por preceitos da cultura justa e prevenção de consequências negativas do erro, tanto para as vítimas quanto para os profissionais envolvidos no processo de erro, parece ser um caminho para garantir a segurança do processo de doação e transplante.

Portanto, há necessidade de se considerar que alcançar uma cultura de segurança exige transformações que devem ser de responsabilidade dos órgãos legisladores, fiscalizadores, gestores, lideranças e profissionais de todas as instâncias do SNT. Essa transformação tem início com a transparência em relação aos resultados da doação e do transplante, tanto dentro como fora das organizações, com a criação de um meio confiável para obter, rastrear e analisar dados e tendências que permitam abordar sistemas e processos de modo contínuo, o que é possível com a Implantação do Sistema Nacional de Biovigilância.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente. Brasília DF: Ministério da Saúde, 2020A. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-de-seguranca-do-paciente-pnsp/sobre-o-programa>. Acesso em: 16 out. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Manual de biovigilância de células, tecidos e órgãos humanos. Brasília, DF: Anvisa, 2020B. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/biovigilancia/publicacoes/manual-de-biovigilancia-em-celulas-tecidos-e-orgaos-humanos.pdf/view>. Acesso em: 24 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 529, de 1 de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2013. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html. Acesso em: 24 ago. 2022.

BRASIL. Presidência da República. Secretaria-Geral. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Decreto nº 9.175, de 18 de outubro de 2017. Regulamenta a lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, para tratar da disposição de órgãos, tecidos, células e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2017. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2017/decreto/D9175.htm. Acesso em: 24 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 339, de 20 de fevereiro de 2020. Dispõe sobre a instituição do Sistema Nacional de Biovigilância. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-339-de-20-de-fevereiro-de-2020-244864047>. Acesso em: 24 ago. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO PARA EXCELÊNCIA EM SAÚDE (IBES). O que é cultura justa e como isso impacta na segurança do paciente? Grupo Ibes, 2017. Disponível em: <http://www.ibes.med.br/o-que-e-cultura-justa-e-como-isso-impacta-na-seguranca-paciente/>. Acesso em: 24 ago. 2022.

- ISON, M. G.; HOLL, J. L.; LADNER, D. Preventable errors in organ transplantation: an emerging patient safety issue? *American Journal of Transplantation*, v. 12, n. 9, p. 2307-2312, 2012.
- KNIHS, N. S. *et al.* Avaliação da cultura de segurança no processo de doação de órgãos. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 73, n. 2, p. 1-8, 2020.
- MATHUR, A. K. *et al.* Identifying patterns of adverse events of solid organ transplantation through departmental case reviews. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, v. 3, n. 3, p. 335-343, 2019.
- PAESE, F.; SASSO, G. T. M. Cultura da segurança do paciente na atenção primária à saúde. *Texto & Contexto – Enfermagem*, v. 22, n. 2, p. 302-310, 2013.
- PATIENT SAFETY MOVEMENT FOUNDATION. Solução Prática para Segurança do Paciente #1: cultura de segurança. Patient Safety Movement Foundation, 2020. Disponível em: <https://patientsafetymovement.org/wp-content/uploads/2016/02/APSS-1-Culture-of-Safety-Portuguese.pdf>. Acesso em: 24 ago. 2022.
- PAVAN, N. F. P. *et al.* Cultura de segurança do paciente no transplante renal no oeste catarinense. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 32, n. 4, p. 398-405, 2019.
- ROZA, B. A. *et al.* Modelos e iniciativas de biovigilância e transplante: uma revisão narrativa. *Vigilância Sanitária em Debate*, v. 7, n. 4, p. 10-16, 2019.
- TREVISÓ, P. *et al.* Uso terapêutico de tecidos e órgãos humanos para transplantes: eventos adversos e ações de biovigilância. *Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro*, v. 11, 2021.

Biblioteca *Notify* e taxonomia

Bartira de Aguiar Roza, Sibebe Schuantes, Alessandra dos Santos Minervini, João Luis Erbs Pessoa, Janine Schirmer

HIGHLIGHTS

Problema: o conhecimento dos eventos adversos, relacionados às atividades de doação e transplante de órgãos, tecidos e células, permite uma avaliação sistemática e a construção de estratégias, para que novos eventos ou reações similares não voltem a ocorrer. Contudo, para que seja possível realizar essa avaliação sistemática, faz-se necessária uma padronização das terminologias e classificações, definida como “taxonomia”. Essa taxonomia deverá ser utilizada para evidenciar os problemas inerentes a essa área. **Resultado:** o capítulo apresenta, de maneira objetiva, a história dessa taxonomia, como nasceu na Organização Mundial da Saúde com a Biblioteca *Notify*, bem como sua utilização. **Benefícios:** compreender a construção histórica dessa taxonomia e adotá-la significam 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.

1.1 INTRODUÇÃO

Em 2010, a 63ª Assembleia Mundial de Saúde da Organização Mundial de Saúde (OMS) aprovou a resolução *World Health Assembly (WHA)*, que apresenta o seguinte pressuposto: “informações apropriadas sobre doação, processamento e transplante de células, tecidos e órgãos humanos, incluindo dados de eventos adversos graves e reações [...] devem ser comunicados e, posteriormente, analisados pelas autoridades de saúde competentes”.

Durante os anos de 2010 e 2011, mais de cem *experts* e reguladores trabalharam na compilação dos eventos adversos conhecidos, no processo de doação e transplante, bem como na reprodução assistida, tendo por base a literatura científica publicada e registros clínicos complementares. Esses dados, aliados às categorias nosológicas definidas para sua categorização, inspiraram a criação da Biblioteca *Notify* (notifylibrary.org), que é uma base de dados relacional, cuidadosamente estruturada sobre eventos adversos, que visa dar transparência às ocorrências e auxiliar no ensino da medicina, enfermagem e áreas relacionadas.

O objetivo dessa biblioteca é fornecer referências exaustivas 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. Diversas instituições contribuem para a manutenção e a atualização da taxonomia, de modo que novos casos são constantemente submetidos a grupos de trabalho editoriais, a fim de aumentar a abrangência da biblioteca.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) teve importante destaque ao participar de uma das consultas globais da OMS sobre vigilância para produtos terapêuticos de origem humana e, mais recentemente, em 2020, elegeu uma equipe de especialistas em transplantes da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) para participar do projeto Implantação do Sistema Nacional de Biovigilância, o qual faz extenso uso da taxonomia em português, com algumas limitações.

Esse uso foi subsidiado pelo presente livro, que traz uma versão enxuta da taxonomia dos eventos e reações adversas ligadas à doação e ao transplante, a partir dos conceitos de natureza, tipo e gravidade do evento e classificação da imputabilidade.

Como as ciências da saúde estão em constante evolução com novas descobertas, a taxonomia deve acompanhar essa trajetória. Novas inclusões e atualizações devem ser realizadas e validadas por especialistas, para apoiar

a coleta, a codificação e a classificação dos eventos adversos, sempre que necessário.

Como exemplo dessa necessidade, a pandemia causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-Cov-2), a qual o mundo enfrentava no ano do lançamento deste livro, fez com que alguns conceitos e terminologias aos quais estávamos habituados tivessem que ser revistos.

Uma das etapas fundamentais desse processo de construção passa pela determinação dos conceitos críticos relacionados a cada fase do processo de doação e transplante. Muitas classificações apontadas neste capítulo estão em harmonia com a Classificação Internacional de Doenças (CID).

De acordo com o manual da *Notify* (NOTIFYLIBRARIE, 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.

Essa subdivisão permite que, em qualquer notificação de evento adverso, seja utilizado o mesmo termo para notificações iguais, em qualquer parte do país. Essa definição é importante para que os responsáveis pela biovigilância possam categorizar e estratificar os dados de maneira assertiva.

Na seqüência, 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.

Os quadros 1.1 a 1.15 abordam a taxonomia desenvolvida para este livro, com foco na descrição dos eventos e reações adversas.

Quadro 1.1. Taxonomia em relação aos produtos de origem humana.

Nível 1		
Produtos de origem humana		
Nível 2	Nível 3	Nível 4
Órgãos	Fígado	
	Coração	
	Rim	
	Pulmão	
	Pâncreas	
	Intestino delgado	
		Pulmão/coração
	Combinados	Pâncreas/rim
		Fígado/Rim
		Multivisceral
	Exertos de tecido composto	Face
	Mão	
	Útero	
Tipo não especificado		

Continua...

Continuação.

Nível 1		
Produtos de origem humana		
Nível 2	Nível 3	Nível 4
Tecidos	Musculoesquelético	Osso
		Cartilagem
		Menisco
	Cardiovascular	Osteocondral
		Tendão ou ligamento
		Vaso venoso
		Vaso arterial
		Válvulas cardíacas
		Pericárdio
		Conjuntiva
	Ocular	Córnea
		Tecido do limbo corneoescleral
		Esclera
		Tecido adiposo
		Membrana amniótica
		Outras membranas fetais
		Dura-máter
		Larínge
		Nervo
	Glândulas paratireoides	
	Placenta	
	Pele	
	Traqueia	
	Tecido de cordão umbilical	
Células	Célula progenitora hematopoiética	Adipócitos
		Condrócitos
		Células dendríticas
		Fibroblastos
		Células geneticamente modificadas
		Hepatócitos
	Célula progenitora hematopoiética	Medula
		Afêrese
		Sangue do cordão umbilical
		Tipo não especificado
		Queratinócitos
		Leucócitos
		Células límbicas
		Células-tronco mesenquimais
Células da mucosa olfatória		
Sangue	Ilhotas pancreáticas	
	Linfócitos T	
	Sangue total	
	Glóbulos vermelhos	
	Plaquetas	
	Plasma	
	Crioprecipitado	
Granulócitos		
Reprodutivo	Tipo não especificado	
	Embrião	
	Oócito	
	Tecido ovariano	
	Tecido testicular	
Outros	Esperma	
	Combinado	
	Leite	
Medicamentos derivados de produtos médicos de origem humana	Microbiota fecal	
	Produtos tópicos de origem humana	
	Medicamentos derivados de plasma	
	Medicamentos derivados de células	
	Medicamentos derivados de tecido	
	Medicamentos derivados de tecidos e células	

Quadro 1.2. Taxonomia em relação a ator, tipo de agravo e tipo de agente causador do agravo.

Nível 1		
Dano ao receptor		
Nível 2		
Infecção		
Nível 3		
Vírus		
Nível 4		
Adenovírus	Vírus do Rio Ross	Citomegalovírus
Vírus BK	Vírus da encefalite de Saint Louis	Vírus da coriomeningite linfocítica
Vírus da febre do carrapato do Colorado	Vírus da encefalite transmitida por carrapatos	Vírus Epstein-Barr
Coronavírus	Vírus Zika	Vírus da hepatite E
Enterovírus	HIV	Arenavírus
Vírus da hepatite A	VHB	Dengue
Vírus de herpesvírus humano 6	VHC	Vírus do herpes simples
Vírus de herpes humano 8	HTLV	Vírus da raiva
Papilomavírus humano	Vírus do Nilo Ocidental	Parvovírus B19
Vírus JC	Influenza	

Quadro 1.3. Taxonomia em relação a ator, tipo de agravo e tipo de agente causador do agravo.

Nível 1		
Dano ao receptor		
Nível 2		
Infecção		
Nível 3		
Bactéria		
Nível 4		
Acinetobacter	Enterobacter	Providencia
Alcaligenes	Enterococcus	Pseudomonas
Anaplasma	Hafnia	Psychrobacter
Bacillus	Klebsiella	Rickettsia
Bacteroides	Legionella	Salmonella
Bartonella	Listeria	Serratia
Brucella	Morganella	Staphylococcus
Cardiobactéria	Mycobacterium	Stenotrophomonas
Citrobacter	Mycoplasma	Streptococcus
Clamídia	Oerskovia	Treponema
Clostridium	Orientia	Veillonella
Escherichia	Prevotella	Yersinia
Ehrlichia	Propionibacterium	
Elizabethkingia	Proteus	

Quadro 1.4. Taxonomia em relação a ator, tipo de agravo e tipo de agente causador do agravo.

Nível 1		
Dano ao receptor		
Nível 2		
Infecção		
Nível 3		
Fungo		
Nível 4		
Acremonium	Coccidioides	Rhodotorula
Apophysomyces	Cryptococcus	Scedosporium
Arthrographis	Encefalitozoário	Sporothrix
Aspergillus	Histoplasma	
Candida	Paecilomyces	

Quadro 1.5. Taxonomia em relação a ator, tipo de agravo e tipo de agente causador do agravo.

Nível 1		
Dano ao receptor		
Nível 2		
Infecção		
Nível 3		
Prion		
Nível 4		
CJD		VCJD

Quadro 1.6. Taxonomia em relação a ator, tipo de agravo e tipo de agente causador do agravo.

Nível 1		
Dano ao receptor		
Nível 2		
Infecção		
Nível 3		
Parasita		
Nível 4		
<i>Acanthamoeba</i>	<i>Halicephalobus</i>	Toxoplasma
<i>Babesia</i>	Leishmania	Trypanosoma
<i>Balamuthia</i>	Plasmodium	Wuchereria
<i>Clonorchis</i>	Schistosoma	
<i>Echinococcus</i>	Strongyloides	

Quadro 1.7. Taxonomia em relação a ator, tipo de agravo e tipo de agente causador do agravo.

Nível 1		
Dano ao receptor		
Nível 2		
Malignidade		
Nível 3		
Câncer, vários tipos		
Carcinoma de sítio primário desconhecido		

Quadro 1.8. Taxonomia em relação a ator, tipo de agravo e tipo de agente causador do agravo.

Nível 1		
Dano ao receptor		
Nível 2		
Malignidade		
Nível 3		
Sangue e linfoide		
Nível 4		
Trombocitemia essencial (trombocitose)	Leucemia mieloide promielocítica	Linfoma, não especificado
Neoplasia histiocítica não especificada	Leucemia, tipo não especificado	Gamopatia monoclonal de significado desconhecido
Linfoma de Hodgkin	Linfoma de células B folicular	Mieloma múltiplo/ leucemia plasmocitária
Leucemia linfocítica linfoblástica aguda	Linfoma de células B Burkitt	Síndrome mielodisplásica
Leucemia linfocítica crônica	Linfoma difuso de grandes células B	Plasmocitoma extramedular
Leucemia linfocítica não especificada	Linfoma de células B zona do manto	Policitemia vera
Leucemia monocítica aguda	Linfoma células B zona marginal	
Leucemia mieloide aguda (inclui sarcoma mieloide)	Outros linfomas de células B/ não especificado	
Leucemia mieloide crônica	Linfoma de célula NK	
Leucemia mieloide não especificada	Linfoma de células T	

Quadro 1.9. Taxonomia em relação a ator, tipo de agravo e tipo de agente causador do agravo.

Nível 1	
Dano ao receptor	
Nível 2	
Malignidade	
Nível 3	Nível 4
Câncer adrenal, outro ou tipo não especificado	Carcinoma adrenal cortical
Adrenal	Câncer adrenal, outro ou tipo não especificado
	Carcinoma adrenal cortical
	Fecrocromcitoma
Osso e cartilagem	Câncer ósseo, outro ou tipo não especificado
	Condrossarcoma
	Osteossarcoma
Mamas	Adenocarcinoma ductal
	Adenocarcinoma lobular
	Câncer de mama, outro ou tipo não especificado
Cardiovascular	Mixoma atrial
	Cardíaco, outro ou tipo não especificado
	Astrocitoma (OMS grau 1)
Sistema Nervoso Central	Astrocitoma (OMS grau 2)
	Astrocitoma (OMS grau 3)
	Astrocitoma/ glioblastoma multiforme (OMS grau 4)
	Astrocitoma/ glioblastoma não especificados mais detalhadamente
	Linfoma do SNC
	Tumor do SNC, outro ou tipo não especificado
	Ependimoma (OMS graus 2-3)
	Meduloblastoma (OMS grau 4)

Nota – SNC: sistema nervoso central; OMS: Organização Mundial da Saúde.

Quadro 1.10. Taxonomia em relação a ator, tipo de agravo e tipo de agente causador do agravo.

Nível 1		
Dano ao Receptor		
Nível 2		
Malignidade		
Nível 3		
Gastrintestinal		
Nível 4		
Adenocarcinoma anal	Adenocarcinoma de esôfago	Tumor estromal gastrointestinal
Carcinoma espinocelular anal	Carcinoma espinocelular de esôfago	Adenocarcinoma do intestino grosso
Câncer de ânus, outro tipo não especificado	Câncer de esôfago, outro ou tipo não especificado	Câncer do intestino grosso, outro ou tipo não especificado
Adenocarcinoma de apêndice sem outra especificação	Adenocarcinoma gástrico	Adenocarcinoma do intestino delgado
Adenocarcinoma mucinoso de apêndice	Câncer gástrico, outro ou tipo não especificado	Tumor estromal gastrointestinal do intestino delgado
Câncer de apêndice, outro ou tipo não especificado	Tumor carcinóide gastrointestinal/ neuroendócrino	Câncer do intestino delgado, outro ou tipo não especificado

Quadro 1.11. Taxonomia em relação a ator, tipo de agravo e tipo de agente causador do agravo.

Nível 1	
Dano ao receptor	
Nível 2	
Malignidade	
Nível 3	
Nível 4	
Célula germinativa, cordão sexual e tumores relacionados	Coriocarcinoma
	Carcinoma de células embrionárias
	Tumor de células da granulosa
	Tumor de células de Leydig
	Tumor de células germinativas misto
	Seminoma/ disgerminoma
	Tumor de células de Sertoli-Leydig
	Teratoma
	Tumor de saco vitelino
	Tumor de células germinativas, outro ou tipo não especificado
Tumor de cordão sexual, outro ou tipo não especificado	
Cabeça e pescoço	Carcinoma nasofaríngeal
	Melanoma ocular
	Carcinoma de glândula salivar
	Carcinoma de células escamosas da laringe e hipofaringe
	Carcinoma de células escamosas, língua e cavidade oral
	Câncer de cabeça e pescoço, outro ou tipo não especificado
	Angiomiolipoma
Rim e aparelho urinário	Carcinoma de células renais
	Oncocitoma renal
	Câncer renal, outro ou tipo não
	Carcinoma de células uroteliais (transicionais)
	Adenocarcinoma da bexiga
	Neoplasia do trato urinário, outro ou tipo não especificado
Fígado, vesícula biliar e ductos biliares	Colangiocarcinoma
	Colangiocarcinoma
	Adenoma hepatocelular
	Carcinoma hepatocelular
	Fígado, angiossarcoma
	Fígado, hemangiendotelioma
	Câncer hepático, outro ou tipo não especificado
	Câncer do ducto biliar (extra-hepático)
	Câncer da vesícula biliar
	Câncer de pulmão, adenocarcinoma
Pulmão	Câncer de pulmão carcinóide
	Câncer de pulmão, neuroendócrino e de células grandes
	Câncer de pulmão, pequenas células
	Câncer de pulmão, célula escamosa (broncogênica)
	Câncer de pulmão, outro ou tipo não especificado
	Câncer traqueal

Quadro 1.12. Taxonomia em relação a ator, tipo de agravo e tipo de agente causador do agravo.

Nível 1	
Dano ao receptor	
Nível 2	
Malignidade	
Nível 3	Nível 4
Tumores neuroendócrinos	Carcinoma neuroendócrino
	Tumor neuroendócrino
	Carcinoma de pequenas células
Pâncreas	Carcinoma de células acínicas/ acinares
	Tumor de células das ilitotas
	Adenocarcinoma pancreático (ductal)
	Neoplasia intraepitelial pancreática
	Câncer de pâncreas, outro ou tipo não especificado
Paratireoide	Carcinoma de paratireoide
	Câncer de paratireoide, outro ou tipo não especificado
Pleura e peritônio	Mesotelioma
	Pleura e peritônio, outro ou tipo não especificado
Próstata	Adenocarcinoma da próstata/ carcinoma
	Câncer de próstata, outro ou tipo não especificado
Pele	Carcinoma basocelular
	Melanoma
	Carcinoma de células de Merkel
	Carcinoma de células escamosas
	Câncer de pele, outro ou tipo não especificado
	Angiomiolipoma
Tecido mole/ sarcoma	Angiossarcoma
	Condrossarcoma
	Hemangiendotelioma epitelióide
	Sarcoma de Ewing
	Fibromatose/ tumor desmoide
	Fibrossarcoma
	Sarcoma de Kaposi
	Leiomiossarcoma
	Lipossarcoma
	Tumor da bainha nervosa
	Neurilemmoma/ schwannoma
	Neurofibroma
	Osteossarcoma
	Paraganglioma
	Rabdiossarcoma
	Tumor fibroso solitário
	Sarcoma, outro ou tipo não especificado

Quadro 1.13. Taxonomia em relação a ator, tipo de agravo e tipo de agente causador do agravo.

Nível 1	
Dano ao receptor	
Nível 2	
Malignidade	
Nível 3	Nível 4
Tireoide	Carcinoma folicular
	Carcinoma medular
	Carcinoma papilar
Útero, colo do útero e vagina	Câncer de tireoide, outro ou tipo não especificado
	Carcinoma endometrial
	Sarcoma do estroma endometrial
	Adenocarcinoma cervical
	Carcinoma de células escamosas do colo do útero
	Câncer cervical, outro ou tipo não especificado
	Câncer uterino, outro ou tipo não especificado

Quadro 1.14. Taxonomia em relação a ator, tipo de agravo e tipo de agente causador do agravo.

Nível 1			
Dano ao receptor			
Nível 2	Nível 3	Nível 4	
Transmissão não infecciosa e não maligna	Aloimune		
	Autoimune		
	Genético		
	Hipersensibilidade/ alergia		
Complicações imunológicas	Reação hemolítica aguda		
	Reação alérgica		
	Reação hemolítica tardia		
	Reação sorológica tardia		
	Imunização prejudicial	Imunização ABO	
		Imunização Rh	
		Imunização HLA	
		Outra imunização prejudicial	
	Doença enxerto contra o hospedeiro		
	Púrpura		
Trombocitopenia aloimune passiva			
Rejeição			
Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão			
Complicações diversas	Reação hemolítica aguda - não imune		
	Complicações cardiovasculares		
	Complicações relacionadas ao cateter		
	Enxerto atrasado		
	Reação hemolítica retardada - não imune		
	Reação febril		
	Falha de enxerto		
	Hemossiderose		
	Reação hipertensiva		
	Reação hipotensiva		
	Aplicação clínica inadequada	Uso insuficiente de produto médico de origem humana	
		Uso excessivo de produto médico de origem humana	
	Complicações neurológicas		
	Complicações pulmonares		
	Complicações do sítio cirúrgico		
	Sobrecarga circulatória associada à transfusão		
	Dispositivos de ancoragem temporários		
	Toxicidade		Citrato
			Potássio (hipercalcemia)
			Sulfóxido de dimetil
		Óxido de etileno	
Exposição indevida ao risco/ intervenção			
Outros			

Quadro 1.15. Taxonomia em relação a ator, tipo de agravo e tipo de agente causador do agravo.

Nível 1	Nível 2	Nível 3	Nível 4
Dano ao doador	Reação alérgica	Local	
		Sistêmica/anaflática	
	Reações relacionadas a drogas	Relacionado ao fator estimulador de colônias granulocitárias	
		Síndrome de hiperestimulação ovariana	
	Complicações embólicas	Embolia aérea	
		Embolia gordurosa	
		Tromboembolismo	
	Coleta/ remoção excessiva		
	Infecção		
	Malignidade		
	Complicações diversas	Agentes anestésicos	
		Cardiovascular	
		Cateterização/ intubação	
		Gastrintestinal	
		Imunológico	
		Inserção de agulha	
		Metabólico	
		Neurológico	
		Psicológico	
		Pulmonar	
Sítio cirúrgico			
Aquisições fora do quadro legal			
Toxicidade			
Reações vasovagais			
Outros			
Dano para o feto ou descendência	Genético		
Risco de dano	Perda	Produto médico de origem humana altamente compatível ou autólogo	
		Órgãos adequados	
	Diversos	Grande quantidade de produto médico de origem humana incomparável	
		Gameta	
		Embrião	
	Produto médico de origem humana inadequado liberado para uso clínico – nenhum dano	Produto médico de origem humana incorreto aplicado – nenhum dano	
		Outros	

1.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os quadros 1.1 a 1.15 permitem a consulta e a identificação das informações necessárias para realizar a notificação de eventos adversos, com ou sem dano. É importante salientar que eles não possuem a pretensão de ombrear o funcionamento e a relevância da Biblioteca *Notify*. Taxonomias são organismos vivos. Elas precisam ser atualizadas constantemente, refletindo a realidade clínica dos países em que são utilizadas. Também é fundamental que estejam conectadas a ações pedagógicas (uma das funções do Projeto *Notify* como um todo) e práticas de notificação continuada. Finalmente, as metodologias de tradução e validação de novos termos precisam ser bem fundamentadas e documentadas.

Com a consciência de que não foi isso que se objetivou e atingiu, é de se considerar que a taxonomia presente neste livro representa um estimulante elemento para aprofundar as discussões e as práticas no campo da biovigilância no Brasil. E isso, em si, é fundamental.

REFERÊNCIAS

NOTIFYLIBRARIE. The NOTIFY guide on vigilance and surveillance. Vigilance and surveillance (V&S) of medical products of human origin (MPHO). Centro Nazionale Trapianti, Italian National Transplant Centre; WHO Collaborating Centre on Vigilance and Surveillance for Human Cells, Tissues and Organs, 2017. Disponível em: https://www.notifylibrary.org/sites/default/files/Booklet_2018_1.pdf. Acesso em: 25 ago. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Quality of care: patient safety. Report by the Secretariat. Geneva: WHO, 2022. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78467>. Acesso em: 25 ago. 2022.

CAPÍTULO 2

Políticas (organização) de doação e transplantes de órgãos

Alessandra Duarte Santiago, Heloisa Barboza Paglione, Taciana Ribeiro Silva Bessa, João Luis Erbs Pessoa, Janine Schirmer

HIGHLIGHTS

Problema: as políticas brasileiras que permeiam a doação e transplantes de órgãos, tecidos e células sofreram diversas mudanças desde sua implantação até os dias atuais, aprimorando e dando mais segurança ao processo de doação e transplantes no país. O desconhecimento quanto as atualizações nas políticas podem ocasionar alterações e comprometimento de todo o processo de doação e transplante. **Resultado:** descrever a organização do Sistema Nacional de Transplantes e apresentar as leis que permeiam o processo de doação e transplante de órgãos, tecidos e células com vistas à redução do risco de eventos adversos.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento dos transplantes de órgãos, tecidos e células converte-se em um dos capítulos de maior sucesso da medicina e da gestão pública. Apesar de se tratar de um procedimento relativamente novo, tem se mostrado seguro

e eficaz para pacientes com doenças terminais de coração, pulmão, fígado, pâncreas e rins. O avanço cirúrgico bem como a descoberta de medicamentos imunossupressores contribuiu para os bons resultados dos transplantes.

No Brasil, o número de transplantes tem crescido progressivamente nos últimos anos. De 2018 para 2019, o número de transplantes aumentou em aproximadamente 4,4%, o que representa 1.169 pessoas a mais beneficiadas com essa modalidade de tratamento propiciando o retorno às atividades e a manutenção da saúde com melhor qualidade e expectativa de vida. Embora o número de transplantes seja crescente ainda não supre as necessidades da lista de espera para transplante que em 2019 tinha em torno de 37 mil pessoas inscritas.

As atividades de transplantes no Brasil tiveram início na década de 1960. No entanto, inexistia uma política nacional de transplantes que regulamentasse a inscrição de receptores, ordem de transplantes, retirada de órgãos, tecidos e células, e critérios de destinação e distribuição dos mesmos. Para regulamentar as atividades de doação e transplante de órgãos, tecidos e células fez-se necessário a criação de um órgão central para coordenar o sistema de transplantes a qual apresentasse critérios que fossem tecnicamente claros, transparentes, corretos e socialmente aceitos. Assim, em 1997 a Lei nº 9.434 de 4 de fevereiro - Lei dos Transplantes e o Decreto nº 2.268 de 30 de junho de 1997, regulamentaram as atividades de transplantes no Brasil criando o Sistema Nacional de Transplantes (SNT). O Decreto nº 2.268 foi revogado pelo Decreto nº 9.175, de 18 de outubro de 2017, atualizando a regulamentação da "Lei dos Transplantes".

A Política Nacional de Transplantes de Órgãos e Tecidos está fundamentada na Legislação (Lei nº 9.434/1997 e Lei nº 10.211 de 23 de março de 2001), tendo como diretrizes a gratuidade da doação, a beneficência em relação aos receptores e não maleficência em relação aos doadores vivos. Estabelece também garantias e direitos aos pacientes que necessitam desses procedimentos e regula toda a rede assistencial por meio de autorizações e renovações de equipes e instituições para realização de transplantes. Toda a política de transplante está em sintonia com as Leis nº 8.080 de 19 de setembro de 1990 e nº 8.142 de 28 de dezembro de 1990, que regem o funcionamento do Sistema Único de Saúde (SUS).

A Lei nº 9.434/1997 também foi responsável pela modificação do tipo de doação vigente no Brasil naquela época, que passou de doação consentida a presumida, ou seja, todos eram considerados doadores de órgãos e tecidos a menos que a vontade contrária à doação fosse expressa em documento oficial de identificação (Registro Geral ou Carteira Nacional de Habilitação – CNH).

Porém, o planejamento inadequado para implementação da legislação presumida em termos de divulgação e educação da população em geral causou certo desconforto à população, que ficou temerosa por desconhecer os critérios necessários para ser um doador — como a realização do diagnóstico de morte encefálica, por exemplo. O fato de a doação ter sido modificada para presumida não excluía a consulta familiar no momento da doação de órgãos, porém tal fato não foi devidamente divulgado. Como consequência, os números de doação de órgãos caíram consideravelmente. Em 2001, a doação voltou a ser consentida, por meio da Lei nº 10.211 de 23 de março de 2001. Desde então, o consentimento familiar é imprescindível para a efetivação da doação de órgãos e tecidos. A autorização por escrito de parentes de primeiro ou segundo grau, na linha reta e colateral ou de cônjuge, válida e garante segurança à família e idoneidade ao processo.

Em 2009, a Portaria nº 2.600 de 21 de outubro, a fim de atualizar, padronizar e aperfeiçoar o funcionamento do SNT aprovou o detalhamento de seus componentes, conforme demonstrado na figura 1. A portaria "estabeleceu o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes atualmente consolidado na Portaria de Consolidação GM/MS nº 4 de 28 de setembro de 2017. O SNT, portanto, apresenta a seguinte estrutura organizacional:

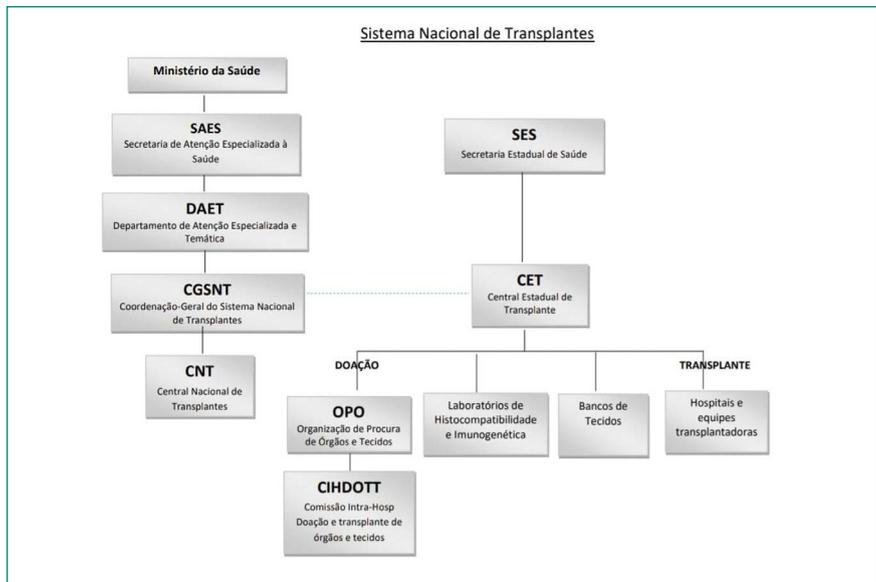


Figura 2.1. Estrutura organizacional do Sistema Nacional de Transplantes.

Compondo o SNT, as Câmaras Técnicas Nacionais são instâncias colegiadas, de natureza consultiva, formadas por especialistas com notório saber e competência profissional, vinculadas tecnicamente à Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes (CGSNT). Elas têm por finalidade assessorar a CGSNT nos procedimentos relativos à formulação, revisão, atualização e aperfeiçoamento das normas relativas aos critérios de inclusão de pacientes candidatos a transplantes nas listas de espera, aos critérios de distribuição de órgãos, tecidos e células captados para transplantes e aos critérios de autorização, renovação e exclusão de autorização de estabelecimentos e equipes transplantadoras.

Atualmente, há 13 Câmaras Técnicas Nacionais:

- Câmara Técnica de Transplante de Fígado;
- Câmara Técnica de Captação e Doação de Órgãos, Tecidos, Células e Partes do Corpo;
- Câmara Técnica de Histocompatibilidade;
- Câmara Técnica de Transplante de Coração;
- Câmara Técnica de Transplante de Intestino e Multivisceral
- Câmara Técnica de Transplante de Pulmão;
- Câmara Técnica de Transplante de Pâncreas;
- Câmara Técnica de Transplante de Rim;
- Câmara Técnica de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas;
- Câmara Técnica de Transplante e Banco de Tecidos Oculares;
- Câmara Técnica de Transplante e Banco Multitecidos (pele, tecidos cardiovasculares e tecidos musculoesqueléticos);
- Câmara Técnica de Ética; e
- Câmara Técnica de Infecção em Transplantes.

A Central Nacional de Transplantes (CNT) é o braço operacional da CGSNT, responsável pela articulação de ações relacionadas a transplante de órgãos e tecidos entre os diferentes estados da federação e com os demais integrantes do SNT. A criação da CNT levou à maior equidade e transparência na distribuição de órgãos e tecidos para transplantes e enxertos entre os estados da federação.

A coordenação logística e a distribuição de órgãos e tecidos para transplantes são de responsabilidade das Centrais Estaduais de Transplantes (CET) em âmbito estadual e, em âmbito nacional, são realizadas pela CNT.

As Organizações de Procura de Órgãos (OPO) são estruturas especializadas integrantes da rede de procura e doação de órgãos, tecidos, células e partes do

corpo humano para transplantes, fazendo parte do processo de coordenação e sua implantação depende das CET. Um dos objetivos de sua criação foi a desproporção entre a disponibilidade e a demanda de órgãos transplantados no país que pode ser aliviada pela melhora da busca ativa por doadores e pela qualidade do manejo clínico dos potenciais doadores. As OPOs atuam por região em parceria com as Comissões Intra-hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT).

Adicionalmente às leis e decretos, o sistema brasileiro de transplantes conta também com resoluções estaduais, resoluções do Conselho Federal de Medicina, e resoluções da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), para que detalhes do processo sejam esmiuçados e sigam os padrões necessários a fim de evitar danos aos doadores, famílias e receptores.

Por meio da Resolução nº 2.173 de 23 de novembro de 2017, o Conselho Federal de Medicina definiu os critérios do diagnóstico de morte encefálica, estabeleceu novas condutas mediante os exames diagnósticos e atualizou a classe médica sobre melhores práticas a serem tomadas frente ao potencial doador e à suspensão do suporte ventilatório em casos de ilegibilidade ou recusa familiar, segundo Resolução do CFM nº 1.826 de 06 de dezembro de 2007.

Adicionalmente a Anvisa, por meio da Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº 55 de 11 de dezembro de 2015, estabelece Boas Práticas em Tecidos Humanos para fins terapêuticos, normatizando critérios para doadores, infraestrutura física de bancos de tecidos oculares, pele, ossos e outros tecidos, condições de preservação e armazenamento, entre outros.

Assim, podemos dizer que a partir de 2009 o SNT publica legislações que passaram a incluir indicadores no processo de doação de órgãos e transplante. O Decreto nº 9.175/2017 estabelece, entre outros, que as CETs devem definir, em conjunto com o órgão central do SNT, parâmetros e indicadores de qualidade para avaliação dos serviços transplantadores, laboratórios de histocompatibilidade, bancos de tecidos e organismos integrantes da rede de procura e doação de órgãos, tecidos, células e partes do corpo humano.

As resoluções das Secretarias Estaduais de Saúde auxiliam o Estado a estabelecer a estrutura organizacional e operacional de todo o processo de doação de órgãos e transplantes, convergindo com a legislação vigente estabelecida pelo SNT.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O SNT, desde a sua implementação é permeado por leis que asseguram ao processo de doação e transplantes idoneidade, confidencialidade e segurança

além de garantir a equidade, integridade e universalidade. Decretos, portarias e resoluções foram incorporados à lei com a finalidade de aprimorar as boas práticas dos profissionais, garantindo que o processo seja estabelecido igualmente por todo território brasileiro. Sabendo-se da heterogeneidade do Brasil, a necessidade de implementar políticas acerca de rastreabilidade, monitoramento e tratamento de dados relacionados a doação de órgãos e transplantes é urgente.

Assim, recomendamos a utilização dos regramentos legais vigentes e das políticas para prevenção de eventos adversos com objetivo de promover a cultura de segurança do paciente, a melhoria nos processos de gestão e assistencial, e dessa forma melhorar os resultados em saúde para pacientes, famílias e profissionais envolvidos (Quadro 2.1).

Quadro 2.1. Principais regulamentações na área de doação e transplante do Brasil.

Leis, decretos, portarias, resoluções	Data	Regulamentação
Lei 9.434	4 de fevereiro de 1997	Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências
Decreto 2.268 (revogado pelo decreto 9.175/17)	30 de junho de 1997	Regulamenta a lei 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências
Resolução CFM 1.480 (revogada pela resolução 2.173/17)	8 de agosto de 1997	Definição dos critérios para o diagnóstico de morte encefálica
Lei 10.211	23 de março 2001	Altera dispositivos da lei 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento
Portaria 1.752 (revogada pela portaria 2.600/09 que foi revogada pela PRC nº 4)	23 de setembro de 2005	Determina a constituição de Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante em todos os hospitais públicos, privados e filantrópicos com mais de 80 leitos
Portaria 1.262 (revogada pela portaria 2.600/09)	16 de junho de 2006	Aprova o regulamento técnico para estabelecer as atribuições, os deveres e os indicadores de eficiência e do potencial de doação de órgãos e tecidos relativos às Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes
Resolução CFM 1.826	6 de dezembro de 2007	Dispõe sobre a legalidade e o caráter ético da suspensão dos procedimentos de suporte terapêutico quando da determinação de morte encefálica de indivíduo não doador
Portaria 2.600	21 de outubro 2009	Aprova o regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes
Portaria 2.601	21 de outubro de 2009	Institui, no âmbito do Sistema Nacional de Transplantes, o Plano Nacional de Implantação de Organizações de Procura de Órgãos
Portaria de Consolidação 4	28 de setembro de 2017	Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde
Decreto 9.175	18 de outubro de 2017	Regulamenta a lei 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, para tratar da disposição de órgãos, tecidos, células e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento
Resolução CFM 2.173	23 de novembro de 2017	Define os critérios do diagnóstico de morte encefálica

CFM: Conselho Federal de Medicina.

REFERÊNCIAS

ABTO. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes RBT. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2012-2019). São Paulo, ano XXV, nº 4, 2019.

BRASIL. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 2.173, de 2017. Atualiza os critérios de morte encefálica. Conselho Federal de Medicina. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 15 dez. 2017.

BRASIL. Decreto nº 9.175, de 23 de novembro de 2017. Regulamenta a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, para tratar da disposição de órgãos, tecidos, células e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 23 nov. 2017.

BRASIL. Lei nº 10.211, de 23 de março de 2001. Altera dispositivos da Lei n. 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 mar. 2001.

BRASIL. Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 5 fev. 1997.

BRASIL. Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 28 set. 2017.

BRASIL. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 21 out. 2009.

WESTPHAL GA. A simple bedside approach to therapeutic goals achievement during the management of deceased organ donors—An adapted version of the “VIP” approach. Clin Transplant. v.30 n.2 p.138-44. 2016. doi: 10.1111/ctr.12667.

Processo de doação de órgãos e tecidos

Alessandra Duarte Santiago, Bartira de Aguiar Roza, Heloisa Barboza Paglione, João Luis Erbs Pessoa, Neide da Silva Knih, Patrícia Treviso, Renata Fabiana Leite, Valter Duro Garcia, Janine Schirmer

HIGHLIGHTS

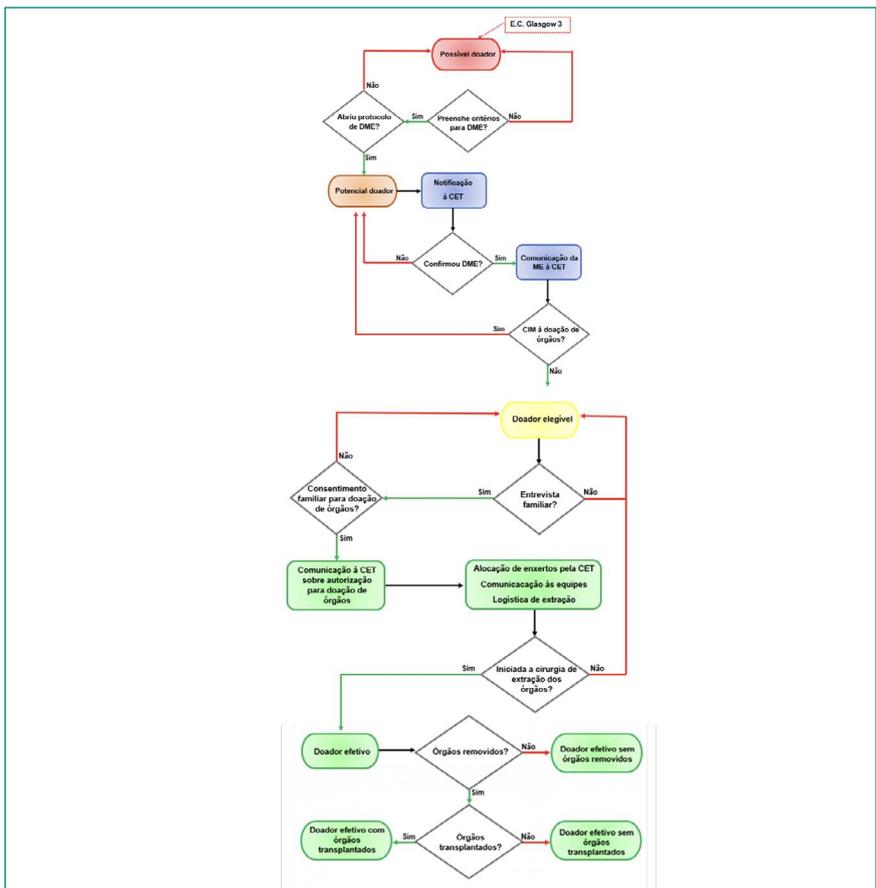
Problema: o processo de doação de órgãos, tecidos e células é formado por diferentes etapas, cada qual com sua complexidade, envolvendo a participação de diferentes profissionais em variados cenários interligados entre si.

Resultado: apresentar de maneira breve a legislação vigente no país e como se desenvolve cada etapa desse processo. Além disso, são apresentadas as principais barreiras que podem estar envolvidas em cada etapa. **Benefícios:** ao conhecer cada barreira desse processo que pode gerar eventos adversos para o sistema de doação, os profissionais envolvidos têm a oportunidade de planejar o desenvolvimento de cada etapa, minimizando o risco de eventos adversos, e de promover estratégias de melhorias, contribuindo para um processo seguro, além de conhecer os potenciais eventos que podem ocorrer e viabilizar estratégias para minimizá-los.

3.1 INTRODUÇÃO

O processo de doação de órgãos, tecidos e células envolve profissionais, setores e etapas distintas, as quais devem ser seguidas cuidadosamente por cada membro da equipe que atua nele, seja de forma direta ou indireta. As etapas devem ser seguidas considerando a legislação vigente em cada país, suas respectivas diretrizes, seus guias clínicos e seus protocolos assistenciais, que tornam possível minimizar o risco de danos, eventos adversos e *near miss* nas etapas da doação e transplante.

Destaca-se que o processo de doação de órgãos é apresentado pelo Ministério da Saúde, conforme figura 3.1.



Fonte: Brasil (2017).
CET: Central Estadual de Transplante; ME: morte encefática

Figura 1. Fluxograma do processo de doação de órgãos.

3.2 BUSCA ATIVA NO ÂMBITO DO PROCESSO DE DOAÇÃO DE ÓRGÃOS, TECIDOS E CÉLULAS

A busca ativa tem como proposta rastrear precocemente pacientes com sinais clínicos de morte encefálica (ME), a fim de gerenciar de imediato quaisquer alterações hemodinâmicas que possam surgir e intervir para evitar a parada cardíaca, evento que inviabiliza a doação. Essa atividade possibilita o diagnóstico de ME o mais breve possível (BRASIL, 2017).

Para que tal atividade seja desenvolvida de maneira segura, rápida e efetiva, as equipes que atuam nas Organizações de Procura de Órgãos (OPOs) e na Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes (CIHDOTTs, também conhecidas como Comissão Hospitalar de Transplantes, cuja sigla é CHT) devem manter diariamente uma escala de trabalho com horários distintos e visitas até as unidades pelas quais possam ter passado pacientes com suspeita ou lesões neurológicas graves (BRASIL, 2017).

São eventuais barreiras que podem ocorrer durante as buscas ativas e desencadear eventos adversos:

- Não identificação de pacientes com critérios clínicos de ME.
- Não realização do diagnóstico de ME.
- Demora em realizar o diagnóstico de ME.
- Equipe não habilitada para identificar pacientes com esses critérios clínicos.

3.3 DIAGNÓSTICO DE MORTE ENCEFÁLICA

A ME é definida pela presença de lesão encefálica de causa conhecida, irreversível e capaz de provocar quadro clínico. O diagnóstico da lesão causadora do coma deve ser estabelecido por:

- Avaliação clínica, realizada por dois médicos habilitados não pertencentes às equipes de doação, captação e transplante, em dois momentos diferentes.
- Exame de neuroimagem ou outros métodos diagnósticos.

Devem-se levar em consideração a idade do paciente, o tempo de permanência no hospital e o uso de medicamentos depressores do sistema nervoso central. Ao término do protocolo de ME, é constatado o óbito (CFM, 2017).

A resolução do CFM 2.173/2017 deixa claro o parâmetro legal atribuído à cada etapa do diagnóstico de ME. Essa norma afirma a obrigatoriedade da realização dos seguintes procedimentos para determinação da ME: dois exames

clínicos, que confirmem coma não perceptivo e ausência de função do tronco encefálico; teste de apneia, que confirme ausência de movimentos respiratórios após estimulação máxima dos centros respiratórios; e exame complementar, que comprove ausência de atividade encefálica (CFM, 2017).

São eventuais barreiras que podem ocorrer no desenvolvimento do diagnóstico de ME e desencadear eventos adversos:

- Atraso para iniciar o diagnóstico de ME.
- Equipe não habilitada para conduzir o diagnóstico – falta de capacitação.
- Fragilidades da equipe da unidade de tratamento intensivo para apoiar a equipe que conduz o diagnóstico.
- Infraestrutura precária de equipamentos e materiais para o diagnóstico.
- Ilegibilidade/rasura do termo de doação e não completude dos dados.
- Pré-requisitos não atendidos para abertura do protocolo.
- Exame complementar indisponível.
- Demora na liberação de laudos de exame complementar.
- Preenchimento inadequado/ausência de preenchimento da declaração de óbito.
- Ausência da garantia de esclarecimento à família ou ao responsável legal referente à gravidade do caso e ao significado e às etapas do diagnóstico de ME.
- Ausência da garantia à família da possibilidade de trazer um médico de confiança para acompanhar o diagnóstico de ME.

3.4 IDENTIFICAÇÃO, AVALIAÇÃO E VALIDAÇÃO DO POTENCIAL DOADOR DE ÓRGÃOS E TECIDOS

As etapas de identificação, avaliação e validação do potencial doador envolvem critérios específicos e detalhados determinados pela legislação vigente no país. A Portaria de Consolidação 4, de 28 de setembro de 2017, atribui essa atividade como uma das principais responsabilidades dos profissionais que desenvolvem funções na CIHDOTT, em razão de serem os profissionais que estão diretamente envolvidos com os possíveis doadores nas unidades de terapia intensiva (BRASIL, 2017A). Primeiramente, devem-se avaliar as contraindicações absolutas para doação. Na sequência, atentar-se para as contraindicações relativas, seguindo com a investigação detalhada da história clínica e o exame físico minucioso e criterioso concluindo com a verificação e a análise de exames laboratoriais, radiológicos e outros (CFM, 2017).

O objetivo é rastrear toda e qualquer situação que indique possível risco de complicações ou prováveis eventos adversos para os receptores. A

identificação do potencial doador requer avaliação minuciosa e detalhada de toda a história clínica social e familiar. O processo deve levar em consideração a necessidade de informações de todos os profissionais que assistiram/cuidaram desse paciente no transcorrer da internação.

São eventuais barreiras que podem ocorrer no desenvolvimento da identificação, da avaliação e da validação do potencial doador e desencadear eventos adversos:

- Falhas na avaliação das contraindicações absolutas.
- Dúvidas quanto às contraindicações relativas.
- Falhas na busca de informações da história clínica.
- Falhas na condução do exame físico e medidas antropométricas.
- Falhas na avaliação de exames diagnósticos.

3.5 MANUTENÇÃO DO POTENCIAL DOADOR DE ÓRGÃOS E TECIDOS

A etapa relacionada à manutenção do potencial doador apresenta importância no processo de doação de órgãos e tecidos. As intercorrências ou falhas na manutenção podem inviabilizar a doação.

Nessa perspectiva, criou-se o documento *Diretrizes para manutenção de múltiplos órgãos no potencial doador adulto falecido: aspectos gerais e suporte hemodinâmico* (WESTPHAL *et al.*, 2011), recomendado como base para o cuidado com o doador de múltiplos órgãos e tecidos.

Atrasos da equipe para iniciar os cuidados ao potencial doador podem repercutir em resposta inflamatória severa e prejuízo no aproveitamento de órgãos para transplantes (WESTPHAL *et al.*, 2011). Durante o desenvolvimento da manutenção do potencial doador de órgãos e tecidos, faz-se necessário que a equipe de saúde esteja preparada e habilitada para lidar com as alterações provenientes da lesão neurológica. Uma vez que o potencial doador é um paciente instável por diversos fatores – as alterações hemodinâmicas entre eles –, a equipe deve planejar a assistência considerando o monitoramento e as adequações frequentes nos cuidados realizados (WESTPHAL *et al.*, 2011).

São eventuais barreiras que podem ocorrer no desenvolvimento da manutenção do potencial doador de órgãos e tecidos e desencadear eventos adversos:

- Fragilidades da equipe de unidade de terapia intensiva para conduzir a manutenção hemodinâmica/pouca capacitação.
- Infraestrutura precária de equipamentos e materiais para respaldar a equipe nesse cuidado.

- Uso inadequado, não uso ou falta de habilidade para utilizar as diretrizes da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB).
- Pouca adesão da equipe da unidade de terapia intensiva quanto aos protocolos e diretrizes.

3.6 NOTIFICAÇÃO DO POTENCIAL DOADOR DE ÓRGÃOS, TECIDOS E CÉLULAS

A legislação vigente determina a notificação como compulsória, ou seja, não está relacionada apenas à possibilidade da doação dos órgãos, tecidos e células. Assim, estando a equipe com todos os documentos necessários para a notificação, a etapa seguinte é entrar em contato com a OPO ou a Central Estadual de Transplante (CET) e proceder à notificação da ME. Além de compulsória, a notificação é um compromisso ético assumido pelos profissionais mediante a possibilidade da ME (BRASIL, 2017).

Após a notificação, a equipe técnica da CET e a equipe da CIHDOTT ou OPO discutem, avaliam e validam o paciente como doador elegível ou não, conforme critérios mencionados na avaliação e na validação do potencial doador de órgãos, tecidos e células.

São eventuais barreiras que podem ocorrer na notificação do potencial doador de órgãos, tecidos e células:

- Falta de conhecimento e/ou habilidade dos profissionais na avaliação e na validação do potencial doador pela CIHDOTT.
- Atraso da equipe para efetuar essa atividade.
- Dificuldades da equipe para validar o potencial doador, necessitando de apoio da câmara técnica.
- Não conformidades entre diagnóstico e documentação.

3.7 ENTREVISTA FAMILIAR PARA DOAÇÃO DE ÓRGÃOS, TECIDOS E CÉLULAS

Após a validação do potencial doador de órgãos, tecidos e células pela equipe da CET, a equipe da CIHDOTT, com a equipe da OPO (a depender do fluxo de cada estado), pode proceder ao desenvolvimento da entrevista familiar para doação. Vale pontuar que, conforme lei 10.211/2001 e o decreto 9.175/2017, as pessoas com poder de decisão para autorizar a doação de órgãos e tecidos devem estar presentes no momento da entrevista, representando esta uma etapa fundamental no planejamento da mesma (BRASIL, 2001; 2017B).

A entrevista familiar deve ser providenciada com a finalidade inicial de acolher a família enlutada. Somente após a equipe perceber que essas pessoas já podem receber a informação sobre a doação de órgãos, tecidos e células é que deve apresentar o processo envolvido nesse procedimento. A experiência, a habilidade e a capacitação do profissional irão fazê-lo ter sua própria metodologia de entrevista. Porém, uma metodologia sequencial, com fases claras e bem definidas, é seguida em todo processo de acolhimento e entrevista familiar (KNIHS *et al.*, 2020), e recomenda-se que todos os profissionais estejam capacitados para realizar a entrevista familiar.

São eventuais barreiras que podem ocorrer na entrevista familiar para doação de órgãos, tecidos e células:

- Falta de planejamento e organização para realizar a entrevista familiar.
- Falta de habilidade e/ou conhecimento do entrevistador.
- Ambiente inadequado para realizar a entrevista familiar.
- Realização da entrevista antes da conclusão do diagnóstico de ME.
- Desconfiança da família quanto ao processo de doação.
- Autorização da doação por membros não aparentados.
- Rasura no termo de autorização familiar.

3.8 DISTRIBUIÇÃO/LOGÍSTICA E OFERTA DOS ÓRGÃOS, TECIDOS E CÉLULAS:

A distribuição e a oferta de órgãos, tecidos e células devem ser realizadas pela CET aos potenciais receptores inscritos no Cadastro Técnico Único (CTU), que devem estar com o *status* ativo. Potenciais receptores com o *status* semiativo, inativo ou removido não concorrem às ofertas de órgãos e tecidos. Após a autorização familiar e a ausência de sorologias positivas que contraindiquem a captação dos órgãos e tecidos, cabe à CET contatar as equipes transplantadoras informando a disponibilidade dos órgãos, tecidos e células e determinar as regras a serem seguidas pelas equipes – como tempo de resposta de aceitação dos órgãos e tecidos e sua retirada.

Como instrumento de apoio às ofertas, as CETs utilizam um formulário contendo informações sobre o doador (idade, peso, altura, circunferência torácica), história clínica e antecedentes, bem como exames laboratoriais, tipagem sanguínea e sorologia. O formulário de informações sobre o doador deve ser preenchido por um profissional capacitado, utilizando os dados coletados na avaliação clínica do potencial doador, e passar por dupla checagem, evitando possíveis erros na transcrição dos dados (BRASIL, 2017).

A distribuição envolve uma série de fatores, os quais devem ser avaliados detalhadamente:

- Tempo cronológico: é comum que, ao autorizar a doação, a família estipule um horário limite para entrega do corpo.
- Localização geográfica do doador e do centro transplantador: a região geográfica do estado em que se encontra o doador influencia diretamente na organização da logística.
- Condições climáticas: condições climáticas desfavoráveis (vento, chuva e nebulosidade) por vezes inviabilizam o transporte aéreo.
- Condições clínicas do doador: doadores que se encontram em condições hemodinâmicas instáveis exigem que a captação ocorra em um intervalo mais curto de tempo.
- Disponibilidade de transporte: a possibilidade de utilizar aeronaves tende a diminuir o tempo de isquemia e melhorar o aproveitamento dos órgãos, tecidos ou células que seriam descartados por problemas logísticos.
- Demanda de captações: o número de captações em planejamento/execução no estado influencia diretamente no número de transplante e na sua organização.
- Disponibilidade das equipes captadoras: por se tratar de um procedimento complexo, a cirurgia para a captação de órgãos, tecidos e células requer conhecimento e experiência dos profissionais que a realizarão.
- Estrutura do hospital doador: disponibilidade de centro cirúrgico e de equipe de enfermagem para auxiliar na cirurgia de explante.
- Localização e condições clínicas do receptor: após realização da oferta de cada órgão e tecido conforme ordem no *ranking*, a equipe de transplantes necessita de tempo para localizar seu receptor.

São eventuais barreiras que podem ocorrer na distribuição/oferta dos órgãos, tecidos e células, desencadeando eventos adversos:

- Oferta para paciente errado.
- Transplante em paciente errado.
- Erro de identificação do tipo sanguíneo do doador (ABO).
- Atraso na oferta por parte da central de transplantes.
- Atraso da equipe no aceite/recusa do órgão.

3.9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O processo de doação de órgãos, tecidos e células é complexo e composto de diversas fases envolvendo profissionais, áreas e serviços distintos. Cada

uma das fases possui especificidades que necessitam da plena atenção e do conhecimento dos profissionais envolvidos, garantindo a qualidade e a segurança em todo processo. As recomendações e as capacitações devem ser utilizadas pelas OPOs e CIHDOTTs. Na ocorrência de possível incidente ou evento adverso, é fundamental que seja realizada a notificação, possibilitando a análise pormenorizada do ocorrido e a mitigação de danos, contribuindo ainda para a elaboração e a implementação de ações que diminuam os riscos, a ocorrência e, principalmente, a recorrência de eventos adversos.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 10.211, de 23 de março de 2001. Altera dispositivos da Lei n. 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que "dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento". Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2001. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/110211.htm. Acesso em: 29 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2017A. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html. Acesso em: 29 ago. 2022.

BRASIL. Presidência da República. Secretaria-Geral. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Decreto nº 9.175, de 18 de outubro de 2017. Regulamenta a lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, para tratar da disposição de órgãos, tecidos, células e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2017B. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2017/decreto/D9175.htm. Acesso em: 24 ago. 2022.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). Resolução nº 2.173, de 2017. Define os critérios de morte encefálica. Brasília, DF: CFM; 2017. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20171205/19140504-resolucao-do-conselho-federal-de-medicina-2173-2017.pdf>. Acesso em: 29 ago. 2022.

KNIHS, N. da S. *et al.* Communication of death in the context of infant-child donation: best practices for creating family interview for organ and tissue donation. *Transplantation Proceedings*, v. 52, n. 5, p. 1216-1222, 2020.

WESTPHAL, G. A. *et al.* Diretrizes para manutenção de múltiplos órgãos no potencial doador adulto falecido. Parte I. Aspectos gerais e suporte hemodinâmico. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 23, n. 3, p. 255-268. 2011.

Aspectos e considerações bioéticas na biovigilância

Bartira de Aguiar Roza, Janine Schirmer, Valter Duro Garcia

HIGHLIGHTS

Problema: a discussão sobre o processo de doação e transplante de órgãos, tecidos e células inclui aspectos éticos importantes e que devem ser compreendidos à luz da disciplina que estuda os valores morais em nossa sociedade, que é a bioética. **Resultado:** o capítulo discute as premissas básicas e teóricas, legislações e aplicações diretas desses conceitos de acordo com os princípios da bioética, da segurança e da qualidade. **Benefícios:** a instrumentalização acerca da história, as leis, os conceitos e as aplicações bioéticas por parte dos profissionais promovem uma assistência adequada em relação aos conflitos morais que possam existir, contribuindo também para a cultura de segurança e qualidade.

4.1 BIOVIGILÂNCIA E BIOÉTICA

O Conselho da Europa publicou, em 2018, a sétima edição do *Guia de Qualidade e Segurança no Transplante de Órgãos*, em que reafirma que todos os programas de doação e transplante dependem de boa vontade e doação voluntária. Assim, é importante que a confiança do público seja mantida pelos padrões de boas

práticas. Ao envolver a confiança e o comprometimento dos doadores, por meio da obtenção de consentimento, o risco de comércio nefasto e os possíveis danos físicos causados pelo uso de órgãos serão reduzidos.

Assim, todos os produtos de origem humana, órgãos, tecidos e células, devem ser ter bases sólidas relacionadas à sua utilização terapêutica. Em 2016, a partir da publicação do Guia de Biovigilância de Células, Tecidos e Órgãos e Manual de Notificação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2016), passamos a ter uma das ferramentas de gerenciamento de risco estabelecidas para melhorar a segurança e a qualidade dos procedimentos e processos envolvidos no uso terapêutico de órgãos, tecidos e células e no transplante de órgãos humanos.

Contudo, a cultura de segurança e a avaliação de qualidade devem estar alinhadas com aspectos éticos da obtenção de produtos de origem humana, que advêm da ação humana da doação voluntária, sem obter benefício direto. As ferramentas de qualidade oferecem inúmeras possibilidades para avaliar a melhoria dos processos de doação e transplante de órgãos; já a bioética oferece ferramentas para compreender e acolher todos os atores envolvidos nesse tratamento, que se inicia com a doação de um bem, de valor incalculável, de uma família para outra.

Embora a doação represente uma conduta social moralmente boa e altruísta ("fazer o bem"), pode-se intuir que ela ainda não foi incorporada à moral comum por diversos aspectos, entre eles: o descrédito no funcionamento e na estrutura do sistema de saúde; a alocação de recursos; a relação de confiança entre profissional da saúde e paciente; o acesso equânime e justo; a confidencialidade doador/receptor; o consentimento livre e esclarecido; o respeito à autonomia; a defesa da vida e o caráter inovador e recente dessa possibilidade terapêutica, ainda em construção (ROZA, 2014).

Considerando os princípios da bioética (beneficência, autonomia, não maleficência e justiça), qualquer ação no campo da saúde deve ser voltada para fazer o bem às pessoas, não apenas desejá-lo (princípio da beneficência), mas promover a livre escolha entre as diferentes indicações disponíveis por meio de um adequado consentimento informado. Isso significa considerar os valores e as preferências da pessoa (princípio da autonomia), evitando danos, o que implica evitar o que é contraindicado (princípio da não maleficência) e tratar a todos com a mesma consideração e respeito, buscando uma distribuição equitativa de bens e evitando a discriminação (princípio da justiça) (ROMERO *et al.*, 2018).

A bioética pode ser uma importante ferramenta para a construção de uma prática segura na doação de órgãos e tecidos, por meio da utilização do princípalismo da bioética, por exemplo, nas discussões clínicas. Esse auxílio faz-se necessário, pois a prática de doação e transplante tem início com temas sempre atuais e de fundamental importância para a humanidade: a morte e o prolongamento da vida (ROZA, 2005).

Ao se imaginar que a morte tem significados diversos para diferentes pessoas, pensa-se nas dificuldades morais em relação à tomada de decisão sobre a doação e qual seria seu impacto no cotidiano das famílias que decidem favoravelmente pela doação dos órgãos de seus entes queridos. Nesse contexto, a morte passa a apresentar outra possibilidade, que até então não era comum em nossa sociedade, representando novo paradigma sobre o valor do corpo após a morte, uma vez que, por meio da doação, é possível salvar ou aumentar a sobrevivência de doentes com falências orgânicas (ROZA, 2010).

O transplante de órgãos é a única alternativa de tratamento para melhoria da qualidade de vida para muitos pacientes portadores de algumas doenças terminais. Ao mesmo tempo, é preocupante a crescente desproporção entre a alta demanda por transplante de órgãos e o baixo índice de transplantes efetivados.

Em 2016, foram publicadas diretrizes para avaliação e validação do potencial doador de órgãos em morte encefálica no Brasil, com o objetivo de maximizar as doações, a partir da incorporação de protocolos apropriados de cuidados de fim de vida (WESTPHAL *et al.*, 2016).

A convocação da Organização Mundial da Saúde (OMS) está em consonância com o princípio de que as decisões de cuidados no fim da vida devem ser fundamentadas na avaliação dos interesses do paciente, que vão além das necessidades físicas, para abrangerem questões mais amplas, como aspectos sociais, éticos e morais, incluindo o desejo para doação de órgãos. Programas de doação de sucesso dependem fundamentalmente da identificação e da notificação de todos os potenciais doadores.

A obrigação de prevenir riscos e eventos adversos deriva de obrigações profissionais e das organizações de saúde e emana dos dois princípios que estabelecem o nível universal de direito (não maleficência e justiça) – a chamada ética mínima, que precede o estabelecimento da relação clínica, muitas vezes recolhida por regulamentos legais, e que é obrigatória. Uma vez ocorrido um erro e tendo havido um dano, são os princípios de autonomia e beneficência que ocupam o centro do palco: por um lado, o paciente tem o direito de saber

o que aconteceu e, por outro, reivindicar e obter apoio, ajuda e reparação do dano causado. Deve-se mencionar que uma cultura sem culpa não significa sem responsabilidade. Negar a responsabilidade individual e atribuí-la unicamente à instituição supõem admitir uma falsa imunidade moral dos profissionais (WHO, 2004).

As ações de melhoria, garantindo uma sequência ético-legal já definida pela legislação e pelo decreto acerca dos transplantes, pressupõem o compromisso com a qualidade e a segurança do processo de doação de órgãos e tecidos, que deve ser rigorosamente perseguido pelos profissionais que trabalham nessa área (ROZA, 2015).

O transplante não é a cura, mas um tratamento para salvar vidas ou melhorar a qualidade de vida, com financiamento público e organizado por meio de uma legislação segura, que é justa. No entanto o processo doação-transplante se reveste de uma complexidade que o torna não equânime na sua distribuição entre os brasileiros, em consequência das grandes desigualdades nas taxas de doação e transplante entre as regiões do país. A demanda de pacientes que entram na lista a cada dia tem sido maior que nossa capacidade de transplantá-los, tornando o sistema injusto.

Considerando essa relação desigual entre oferta e procura, ou entre número de órgãos, tecidos e células ofertados pelo sistema e o número de pessoas que aguardam em filas de transplantes, o sistema de biovigilância deve manter os profissionais de saúde capacitados e estimulados a enfrentar os problemas que surgem, com foco na melhoria constante.

Isso porque os problemas éticos no uso terapêutico de órgãos, tecidos e células podem evidenciar as barreiras e as dificuldades vivenciadas pelos profissionais de saúde, que são de natureza clínico-biológica (falta de exames, centros transplantadores com tempo diferente na entrega dos resultados, qualidade dos exames, entre outros), geográfica (alocação dos órgãos, tecidos e células em distância difíceis de acomodar em algum tipo de transporte), cultural e moral (valores morais que impactam em todas as decisões de doar e receber, entre outros), logístico-administrativa (falta de insumos pelos centros transplantadores, capacidade de realização transplantes em diferentes regiões do país, entre outros) e econômica (gastos com transplantes em relação ao investimento da saúde pública, considerando as indicações de transplantes, entre outros). No dia a dia do trabalho das equipes transplantadoras, há outros problemas éticos, de diferentes naturezas, acima descrita acima.

Assim, considera-se como benéfico e justo (princípios da beneficência e justiça) para a sociedade que o sistema de vigilância promova ações de proteção, detecção, investigação, análise e comunicação de riscos e eventos adversos associados à doação e aos transplantes de órgão, tecidos e células. Isso só poderá se consolidar à medida que todos os protocolos, rotinas, procedimentos e outros instrumentos de gestão e assistenciais sejam construídos com base em:

- Proteção do público contra danos, incluindo a proteção de dados pessoais.
- Uso da mais alta qualidade de evidência possível.
- Tomada de decisão antecipada.
- Dever de avisar/comunicar sobre potenciais riscos e eventos adversos.
- Vigilância e monitoramento proporcionais a situação.
- Transparência.
- Perfil de risco-benefício publicamente aceitável.
- Minimização de estigmas.
- Obrigações especiais para populações vulneráveis.
- Confiança do público.

Ainda, a OMS alerta para ocorrência de tráfico de material de origem humana e o turismo para transplante, colocando em risco os mais vulneráveis com a prática de comercialização (BRASIL, 1997). Nesse sentido, foi realizada, em 2008, uma reunião em Istambul, com mais de 150 representantes de sociedades científicas, médicas e governos, para discutir a prática internacional de tráfico de órgãos. O consenso dos participantes, denominado Declaração de Istambul, estabelece que todos os países necessitam de um enquadramento jurídico e profissional para reger as atividades de doação e de transplante de órgãos, tecidos e células, bem como de um sistema de supervisão regulamentar transparente, que assegure a segurança de doadores e de receptores e a aplicação de normas e proibições de práticas não éticas (STEERING COMMITTEE OF THE ISTANBUL SUMMIT, 2008).

4.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os aspectos bioéticos brevemente descritos neste capítulo devem, sobretudo, ser considerados no desenvolvimento de documentos que norteiam a biovigilância. São ferramentas importantes para o desenvolvimento de um sistema de biovigilância seguro e confiável. Adicionalmente, os profissionais que trabalham com doação e transplante de órgãos, tecidos e células devem

investir em capacitações que incluam a ética e a bioética, para incentivar a cultura de segurança como atividade responsável, justa e equânime.

REFERÊNCIAS

Guia de Biovigilância de Células, Tecidos e Órgãos e Manual de Notificação pela Agencia Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, Brasília, DF, 1ª Edição, 2016.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 1997B. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9434.htm. Acesso em: 29 ago. 2022.

RÓMERO, M. P. *et al.* A segurança do paciente, qualidade do atendimento e ética dos sistemas de saúde. *Revista Bioética*, v. 26, n. 3, p. 333-342, 2018.

RÓZA, B. A. Efeitos do processo de doação de órgãos e tecidos em familiares: intencionalidade de uma nova doação. 2005. Tese. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2005.

ROZA, B. A. *et al.* Doação de órgãos e tecidos: relação com o corpo em nossa sociedade. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 23, n. 3, p. 417-422, 2010.

STEERING COMMITTEE OF THE ISTANBUL SUMMIT. Organ trafficking and transplant tourism and commercialism: the Declaration of Istanbul. *Lancet*, v. 372, n. 9632, p. 5-6, 2008.

The Guide to the quality and safety of organs for transplantation is published by the European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe (EDQM). ISBN 978-92-871-8596-9. © Council of Europe, 2018.

WESTPHAL, G. A. *et al.* Diretrizes para avaliação e validação do potencial doador de órgãos em morte encefálica. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 28, n. 3, p. 220-255, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). World alliance for patient safety: launch Geneva: WHO, 2004.

Riscos e benefícios do transplante de órgãos: rim, pâncreas e fígado

Érika Bevilaqua Rangel

HIGHLIGHTS

Problema: a melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos das doenças agudas e crônicas e as intervenções terapêuticas cada vez mais eficazes para tratamento dessas doenças contribuíram para o aumento da sobrevida da população. Dessa forma, o número de indivíduos que necessita de transplante de órgãos ao redor do mundo vem aumentando. **Resultado:** o transplante de órgãos é um tratamento baseado na substituição do órgão disfuncional por um funcional oriundo de um doador vivo ou falecido. A literatura é bastante vasta sobre o manejo pré, peri e pós-operatórios dos transplantes de órgãos. O refinamento das técnicas cirúrgicas e o manejo da imunossupressão permitiram o aumento da sobrevida dos enxertos ao longo dos anos. Os resultados dos desfechos agudos e crônicos estão descritos a partir de dados revisados e publicados em revistas nacionais e internacionais indexadas. **Benefícios:** o principal benefício do transplante de órgãos sólidos é o aumento da sobrevida dos pacientes com doenças agudas e crônicas irreversíveis, em todas as faixas etárias, sexo e raça/cor, em relação ao tratamento convencional. Ressalta-se que o aumento da sobrevida dos pacientes está diretamente relacionado ao

funcionamento satisfatório do enxerto e também às comorbidades preexistentes do receptor.

5.1 INTRODUÇÃO

Os transplantes de órgãos sólidos têm o objetivo de restaurar a perda da função de um determinado órgão devido a doenças agudas e crônicas irreversíveis. Ressalta-se que, em todas as modalidades de transplante de órgãos sólidos, existe maior sobrevida do paciente associada à melhora na qualidade de vida e à redução da progressão das complicações clínicas crônicas, principalmente quando o enxerto apresenta bom funcionamento.

5.2 TRANSPLANTE RENAL

O transplante renal é uma terapia substitutiva da função renal indicada para pacientes com doença renal crônica estágio 5 (taxa estimada da filtração glomerular $<15\text{mL}/\text{minuto}/1,73\text{m}^2$ ou necessidade de diálise). Em todas as faixas etárias, incluindo pacientes com idade superior a 65 anos, o transplante está associado à maior sobrevida do paciente quando comparado aos pacientes em diálise, embora essa sobrevida seja inferior àquela da população geral (FRIEDEWALD *et al.*, 2013).

A modalidade de transplante renal também influencia na sobrevida do enxerto renal, de modo que a sobrevida média do enxerto com doador vivo encontra-se em torno de 11,9 anos, enquanto para doador falecido encontra-se em torno de 8,8 anos (LODHI *et al.*, 2011). Ressalta-se que o refinamento das técnicas cirúrgicas e o uso de imunossupressores associados à terapia de indução contribuíram para a melhora da sobrevida do enxerto renal nos primeiros anos pós-transplante, de modo que o incremento ao longo dos anos tem sido mais modesto, tanto para o transplante com doador vivo quanto para doador falecido.

Outro aspecto importante que tem impacto na sobrevida do transplante com doador falecido é a qualidade do doador, que pode ser avaliada por meio da ferramenta *Kidney Donor Profile Index* (KDPI), a qual combina uma variedade de fatores do doador (idade, raça/cor, peso/altura, história de hipertensão arterial sistêmica, história de *diabetes mellitus*, causa do óbito, valor da creatinina sérica, sorologia para hepatite C e doação após parada circulatória) num único número que sumariza a probabilidade da falência do enxerto após o transplante com doador falecido. Em outras palavras, o KDPI informa quanto tempo um rim de doador falecido deve funcionar em relação a todos os rins

transplantados durante o último ano. As pontuações mais baixas do KDPI estão associadas à função renal estimada mais longa, enquanto as pontuações mais altas do KDPI estão associadas à função estimada mais curta. Por exemplo, espera-se que um rim com KDPI de 20% tenha longevidade menor que 20% dos rins transplantados (ou seja, função mais longa que 80% dos rins recuperados).

Dados da *Organ Procurement & Transplantation Network* (OPTN, s./d.) dos Estados Unidos demonstraram que se espera que um rim de doador falecido com zero a 20% de KDPI funcione, em média, quase 11 anos e meio após o transplante, em comparação com mais de 12 anos para um rim de doador vivo. A maioria (65%) dos rins de doadores falecidos tem KDPI entre 21 e 85% e espera-se que funcione por cerca de 9 anos. Ademais, é esperado que os rins com KDPI acima de 85% funcionem por mais de 5,5 anos. Dados europeus também mostraram relação entre os valores do KDPI e as taxas de filtração glomerular, mas ressaltando que a idade do doador falecido per se é um grande determinante da função do enxerto renal em 1 ano (DAHMEN *et al.*, 2019).

Outra ferramenta capaz de prever a função renal é a classificação dicotômica do doador falecido em critério expandido (doador com mais de 60 anos ou doador com mais de 50 anos com quaisquer dos dois critérios: hipertensão arterial sistêmica, óbito de causa cardiovascular ou valor da creatinina $\geq 1,5$ mg/dL) e doador padrão, de modo que é previsto que o transplante com doador padrão tenha sobrevida duas vezes maior em comparação com o falecido de critério expandido (MOHANDAS *et al.*, 2013). No entanto, as características do receptor (idade, tempo de diálise, retransplante e diabetes mellitus) também podem prever a sobrevida do enxerto renal com doador falecido por meio do *Estimated Post-Transplant Survival Score* (EPTS), de modo que pacientes com EPTS entre zero e 20% apresentam sobrevida do enxerto renal em 8 anos superior aos pacientes com EPTS entre 81 e 100% (FRIEDEWALD *et al.*, 2013).

Desta maneira, desde que o enxerto forneça ao paciente função renal adequada, a quase totalidade dos distúrbios hidroeletrólíticos e endócrinos secundários à doença renal crônica avançada é corrigida. No entanto, alguns pacientes podem apresentar função insatisfatória do enxerto renal, e o paciente pode apresentar manifestações clínicas e laboratoriais resultantes da redução da filtração glomerular (PARAJULI *et al.*, 2016). Assim, a etiologia da doença renal crônica não é corrigida com o transplante renal, e grande parte dessas causas é de doenças de acometimento sistêmico, como *diabetes mellitus* (DM), hipertensão arterial, lúpus, vasculites, amiloidose, doença policística, síndrome

de Alport, doença de Fabry, glomerulopatias secundárias aos vírus C, B, HIV, dentre outras.

O esquema de imunossupressão após o transplante renal e de outros órgãos sólidos inclui o esquema de manutenção (esquema tríplice) e baseia-se em inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) + corticosteroide + micofenolato de sódio (MPS) ou mofetil (MFM) ou azatioprina; ou inibidores da mTOR (sirolimo e everolimo) substituindo inibidor de calcineurina ou MPS/MFM.

A indução pode ser realizada com os seguintes imunossupressores: timoglobulina; anti-CD25 (basiliximabe ou daclizumabe); anti-CD52 (alemtuzumabe); e anti-moléculas coestimulatórias (belatacept).

5.3 DISFUNÇÃO DO ENXERTO RENAL

A disfunção do enxerto, caracterizada por seu não funcionamento, faz com que o paciente transplantado renal seja encaminhado frequentemente ao Serviço de Urgência, por elevação da creatinina, associada ou não a sintomas. A abordagem da disfunção do enxerto renal deve seguir a mesma linha de raciocínio da lesão renal aguda do paciente não transplantado: avaliação clínica, laboratorial e eventualmente com exames de imagem para diagnosticar causas pré-renais, renais ou pós-renais.

É importante ressaltar que o paciente transplantado renal está particularmente suscetível à hipoperfusão renal e, conseqüentemente, à lesão renal aguda pré-renal, pois: o rim transplantado é denervado, perdendo, portanto, os ajustes imediatos realizados pelo sistema nervoso simpático; o paciente habitualmente está em uso de medicamentos que interferem na regulação da pressão de perfusão do glomérulo, como inibidores da calcineurina (promovem vasoconstrição da arteríola aferente) e inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) ou bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II BRA, que promovem vasodilatação da arteríola eferente; a estenose da artéria renal pode estar presente e agravar a hipoperfusão renal em vigência de hipovolemia.

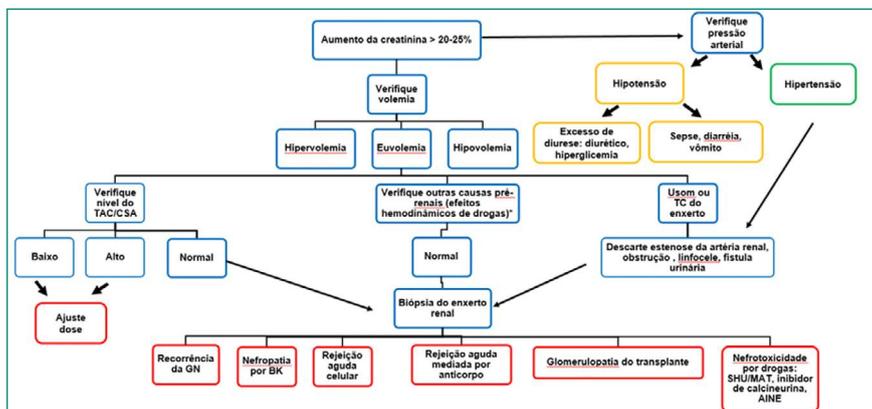
Quanto à lesão renal intrínseca ou intrarrenal, além das causas tradicionais descritas para pacientes não transplantados, aqui devem ser consideradas no diagnóstico diferencial:

- Rejeição aguda: descrita em 10 a 20% dos transplantes renais, é mais comum nas primeiras semanas após o transplante. No entanto, modificações recentes dos medicamentos imunossupressores, interações

medicamentosas que resultam em subexposição e má aderência devem alertar para a possibilidade de rejeição aguda tardia.

- Nefrotoxicidade por inibidores da calcineurina (tacrolimo ou ciclosporina): a elevação na concentração sanguínea dos inibidores da calcineurina pode ocorrer por aumento na dose, interações medicamentosas ou diarreia.
- Recorrência da doença de base, como glomerulopatias e síndrome hemolítico-urêmica atípica.
- Infecções bacterianas ou virais, como pielonefrite aguda e nefropatia por BK vírus (poliomavírus).

A figura 5.1 descreve a investigação da disfunção do enxerto renal.



TAC: tacrolimo, CSA: ciclosporina, GN: glomerulopatia, BK: poliomavírus, SHU/MAT: síndrome hemolítico-urêmica/microangiopatia trombótica, AINE: anti-inflamatório não esteroidal.

Figura 5.1. Complicações clínicas após o transplante renal: disfunção do enxerto renal.

As principais causas de lesão renal aguda pós-renal incluem causas cirúrgicas.

As complicações clínicas após o transplante renal associadas à perda do enxerto renal incluem (LIM *et al.*, 2015; LORENZ *et al.*, 2014):

- Óbito com enxerto funcionante: os fatores de risco são idade do receptor (razão de chance – RC – de 2,07), DM (RC de 2,58), diálise prévia (RC de 1,47), taxa de filtração glomerular estimada <40mL/minuto/1,73m² (RC de 2,26), PRA > 80%(RC de 2,06). As causas são cardiovascular (30%), infecção (13,3%), neoplasia (23,4%), outra (8,2%) e desconhecida (25,5%).
- Rejeição aguda celular e mediada por anticorpo/rejeição crônica.
- Disfunção crônica do enxerto: causa multifatorial.

Dentre as causas de disfunção crônica do enxerto renal, destacam-se as causas imunológicas e não imunológicas (PASCUAL *et al.*, 2002; SHRESTHA *et al.*, 2014). Dentre as causas imunológicas, destacam-se a sensibilização prévia ao transplante, a compatibilidade genética do sistema antígeno leucocitário humano (HLA, sigla do inglês *human leukocyte antigen*) e episódios de rejeição aguda (celular e/ou mediada por anticorpo), além de respostas imunológicas aguda e crônica associadas à imunossupressão inadequada e a não adesão ao tratamento.

Dentre os fatores não imunológicos associados à disfunção crônica do enxerto renal, destacam-se (MANNON *et al.*, 2010): a massa renal insuficiente; a lesão de isquemia-reperfusão, a qual está diretamente relacionada ao tempo de isquemia fria; o tipo de doador (doador vivo *versus* falecido, doador falecido padrão *versus* doador falecido com critério expandido), que pode levar a insultos agudos no período peritransplante e à disfunção precoce do enxerto renal; infecções virais; comorbidades clínicas (hipertensão arterial sistêmica, DM, dislipidemia e obesidade); e recorrência de glomerulopatias ou glomerulopatias *de novo* e nefrotoxicidade pelos imunossupressores.

Dessa forma, o grau de fibrose túbulo-intersticial do enxerto renal, avaliado pela biópsia renal em diferentes tempos após o transplante, tem correlação com a perda desse enxerto: leve (RC de 3,36), moderado (RC de 5,11) e grave (RC de 8,07). (MANNON *et al.*, 2010).

5.4 EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AOS IMUNOSSUPRESSORES

Fundamentais para a prevenção de rejeição aguda e crônica, os fármacos imunossupressores utilizados após o transplante estão associados a diversos eventos adversos, o que torna o indivíduo suscetível a infecções e ao desenvolvimento de algumas neoplasias. A estratégia atualmente utilizada pela maioria dos centros transplantadores do mundo é a associação de dois ou três fármacos, com o intuito de associar mecanismos de ação e atingir eficácia com doses menores. O quadro 5.1 resume os principais imunossupressores utilizados em nosso meio e os eventos adversos a eles associados (DE LUCENA *et al.*, 2018; FERNANDES-SILVA *et al.*, 2016; RANGEL, 2012; 2014).

Quadro 5.1. Eventos adversos associados aos principais fármacos utilizados no regime imunossupressor de manutenção após o transplante renal.

Fármacos	Eventos adversos que podem levar a atendimentos em Serviços de Urgência	Eventos adversos infreqüentemente associados a atendimentos de urgência
Ciclosporina e tacrolimo	<ul style="list-style-type: none"> · <i>Diabetes mellitus</i> · Hipertensão arterial · Nefrotoxicidade · Hipercalemia · Neurotoxicidade (tremores, disestesias, cefaleia, insônia, ataxia e convulsões) · Microangiopatia trombótica/ síndrome hemolítico-urêmica · Diarreia, náuseas, vômitos e anorexia 	<ul style="list-style-type: none"> · Hirsutismo (mais associado à ciclosporina) · Hipertrófia gengival (mais associada à ciclosporina) · Alopecia (mais associada ao tacrolimo) · Dislipidemia · Hipomagnesemia · Acidose metabólica hiperclorêmica · Hiperuricemia
Micofenolato de mofetil/ de sódio	<ul style="list-style-type: none"> · Diarreia, dor abdominal, vômitos · Anemia, leucopenia (principalmente) e plaquetopenia 	<ul style="list-style-type: none"> · Dificuldade para dormir · Dor muscular · Cefaleia · Sensação de formigamento ou queimação na pele
Azatioprina	<ul style="list-style-type: none"> · Hepatotoxicidade · Anemia, leucopenia e plaquetopenia 	<ul style="list-style-type: none"> · Maior risco para câncer de pele
Sirolimo e everolimo	<ul style="list-style-type: none"> · Retardo na cicatrização de feridas · Linfocele/ linforreia · Anemia, leucopenia e plaquetopenia · Pneumonite 	<ul style="list-style-type: none"> · Acnes · Aftas · Dislipidemia · Proteinúria
Corticosteroides	<ul style="list-style-type: none"> · <i>Diabetes mellitus</i> · Hipertensão arterial · Transtornos psiquiátricos · Necrose asséptica de fêmur · Pancreatite 	<ul style="list-style-type: none"> · Retardo no crescimento (crianças) · Osteoporose · Catarata e glaucoma · Dislipidemia · Obesidade · Fácies cushingoide · Acne, hirsutismo, fragilidade capilar

5.5 EVENTOS CARDIOVASCULARES

Os eventos cardiovasculares são a principal causa de óbito após o transplante renal nos países desenvolvidos e apresentam relação com a função do enxerto renal (LORENZ *et al.*, 2014). Além do elevado risco cardiovascular determinado pela doença de base (como hipertensão arterial e diabetes), a doença renal crônica *per se* é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares, por meio de múltiplos mecanismos (aumento da inflamação, estresse oxidativo, calcificação vascular, dentre outros). Além disso, alguns fármacos imunossupressores estão associados ao desenvolvimento ou à piora da dislipidemia, à hipertensão arterial sistêmica, ao DM, à anemia, à hiperuricemia, à obesidade e à hipercoagulabilidade (DE LUCENA *et al.*, 2018; FERNANDES-SILVA *et al.*, 2016; RANGEL, 2012; 2014).

5.6 COMPLICAÇÕES METABÓLICAS

O diabetes pós-transplante é descrito em aproximadamente 20% dos pacientes e é decorrente da ação diabetogênica dos imunossupressores, de alguns vírus e do comum aumento de peso após o transplante, resultando em inibição da secreção de insulina (tacrolimo e ciclosporina) ou aumento da resistência periférica à insulina (sirolimo, everolimo, corticosteroides, infecção pelo citomegalovírus – CMV –, hepatite C e obesidade) (DE LUCENA *et al.*, 2018 ; HECKING *et al.*, 2013 ;

RANGEL, 2014 ; YATES *et al.*, 2012). No entanto, há fatores de risco para diabetes pós-transplante que estão presentes previamente ao transplante, podendo ser modificáveis ou não modificáveis, como idade, hiperglicemia pré-transplante e índice de massa corpórea acima de 25kg/m² (DE LUCENA *et al.*, 2020).

A ocorrência de diabetes pós-transplante está associada à maior ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (RC de 1,11 para eventos cardíacos, RC de 1,16 para eventos vasculares e RC de 1,15 para acidente vascular encefálico), ressaltando que o risco desses eventos no período pós-transplante esteve presente mesmo em pacientes que não apresentaram eventos cardiovasculares previamente ao transplante (RC de 1,14) (WAUTERS *et al.*, 2012). O diabetes pós-transplante esteve associado também à maior mortalidade (RC de 2,41) e à maior perda do enxerto renal (RC de 3,72; sobrevida em 12 anos de 48% *versus* 70%) (WAUTERS *et al.*, 2012).

Além do diabetes pós-transplante, a descompensação de diabetes prévio é frequente e ocorre comumente nas primeiras semanas após o transplante, como consequência da recuperação da filtração glomerular. No entanto, em fases mais tardias, a descompensação do diabetes prévio pode ser consequência do efeito diabetogênico dos imunossuppressores, infecções virais ou bacterianas, ganho de peso e obesidade.

5.7 DESORDENS HEMATOLÓGICAS

As citopenias (anemia, leucopenia e plaquetopenia) são as desordens hematológicas mais comuns após o transplante renal. As principais causas são a toxicidade medular provocada pelos medicamentos imunossuppressores e aqueles comumente utilizados para a profilaxia ou tratamento de infecções (globulina antitimócito, azatioprina, MPS ou MFM, sirolimo, everolimo, sulfametoxazol-trimetoprim, ganciclovir e valganciclovir), pelos iECA e pelas infecções (CMV, parvovírus B19 e infecções fúngicas). Mais raramente, as citopenias podem ser secundárias a carências vitamínicas, síndrome dos linfócitos de passagem, síndrome hemolítico-urêmica (recorrente ou *de novo*), síndrome hemofagocítica ou doença linfoproliferativa (REINDL-SCHWAIGHOFER *et al.*, 2014).

A abordagem das citopenias deve seguir os padrões utilizados para pacientes imunocompetentes. Como peculiaridade, as transfusões de hemocomponentes são uma das principais formas de aloimunização, devendo ser evitadas quando possível. Pacientes com sorologia negativa para CMV devem receber hemácias filtradas. Nos pacientes com CMV positivo, o uso de filtro para evitar aloimunização é uma prática comum, mas não é um consenso (KARPINSKI *et*

al., 2004). A suspensão ou o ajuste das doses dos fármacos citados devem ser discutidas com a equipe assistente para ponderação entre risco e benefício.

De causa não completamente esclarecida, a eritrocitose (hematócrito maior que 51%) é um distúrbio hematológico que ocorre em 10 a 15% dos transplantes renais e pode provocar sintomas como tonturas, cefaleia e distúrbios visuais. Além dos sintomas de hiperviscosidade, a eritrocitose é fator de risco para eventos tromboembólicos. O tratamento envolve o uso de antiagregantes plaquetários, iECA ou bloqueador de receptor da angiotensina (BRA) e flebotomia (sangria terapêutica) (VLAHAKOS *et al.*, 2003).

5.7 DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

Pacientes com sintomas neurológicos após o transplante renal devem ser cuidadosamente avaliados, uma vez que são pacientes de alto risco para patologias neurológicas graves, como doenças vasculares, neuroinfecções e neoplasias. Os principais distúrbios neurológicos após o transplante são os que seguem (SENZOLO *et al.*, 2009):

- Fármacos imunossupressores: mais comumente relacionados à neurotoxicidade provocada pelos inibidores da calcineurina, especialmente o tacrolimo. Os principais sintomas descritos são tremor, insônia, pesadelos, cefaleia, vertigem, disestesia, fotofobia, distúrbios do humor, mutismo acinético, convulsões, cegueira cortical, défices focais, psicose e encefalopatia. Os corticosteroides estão associados principalmente a distúrbios do humor e psicose. Há relatos de síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES) associada ao uso de inibidores da calcineurina e sirolimo e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) associada ao uso de micofenolato, belatacept e rituximabe.
- Neuroinfecções virais (herpes, herpesvírus humano 8, CMV e JC), bacterianas (*Nocardia*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Listeria*) ou fúngicas (*Aspergillus*, *Candida* e *Cryptococcus*).
- Distúrbios metabólicos, eletrolíticos e carências nutricionais.
- Doença linfoproliferativa pós-transplante.
- Acidente vascular encefálico.

5.8 TRANSPLANTE DE PÂNCREAS

Existem três modalidades de transplante de pâncreas para os pacientes com insuficiência renal crônica e DM tipo 1: transplante simultâneo de pâncreas-rim

(TSPR); transplante de rim isolado com doador vivo ou falecido e transplante de pâncreas após o transplante de rim (TPAR).

No TSPR, as sobrevidas do paciente em 1, 10 e 20 anos encontram-se em 97%, 80% e 58%; do enxerto renal, em 91%, 63% e 38%; e do enxerto pancreático, em 88%, 63% e 36%, respectivamente (SOLLINGER *et al.*, 2009). No transplante isolado de rim com doador vivo ou doador falecido, a sobrevida do paciente em 1 ano é comparável à sobrevida do paciente após o TSPR; no entanto, a longo prazo a sobrevida do paciente é inferior: em 10 anos, é descrita em torno de 60 e 40% e, em 20 anos, em torno de 35 e 15%, respectivamente, para os casos de transplante renal com doador vivo e doador falecido (SOLLINGER *et al.*, 2009).

No TPAR, o transplante de rim é geralmente realizado com rim de doador vivo (70% *versus* 30% com doador falecido) (SUTHERLAND *et al.*, 2001). A sobrevida em 1 ano do enxerto pancreático varia de 81% (SUTHERLAND *et al.*, 2001) a 95% (FRIDELL *et al.*, 2009), enquanto a sobrevida do paciente em 1 ano encontra-se em 98% (FRIDELL *et al.*, 2009 ; SUTHERLAND *et al.*, 2001). Em 4 anos, as sobrevidas do enxerto pancreático e do paciente encontram-se em 60% e mais de 90%, respectivamente (SUTHERLAND *et al.*, 2001). Alguns fatores que podem predizer a perda do enxerto renal após o TPAR foram recentemente analisados e incluem o intervalo entre o transplante de rim e o transplante de pâncreas superior a 1 ano, valores das taxas de filtração glomerular 3 meses após o TPAR, rejeição renal pré-TPAR, rejeição do rim ou do pâncreas pós-TPAR e presença de proteinúria (PAVLAKIS *et al.*, 2010).

Apenas 143 dias após o TPAR, o risco de perda do enxerto renal se equipara ao do transplante renal isolado no paciente diabético, e, após 366 dias, a perda do enxerto renal nos casos de TPAR passa a ser significativamente menor em comparação ao transplante renal isolado (BROWNE *et al.*, 2011). O TPAR está associado à melhor sobrevida do enxerto renal quando a taxa de filtração glomerular pré-TPAR encontra-se superior a 40mL/minuto/1,73m², mas não quando se encontra em 30 a 39mL/minuto/1,73 m², embora nesse grupo a sobrevida do enxerto renal em 10 anos possa atingir ~70% (BROWNE *et al.*, 2011).

A sobrevida em 1 ano do paciente após o TPAR (n=61) encontra-se em 98% e, após o TSPR (n=142), em 95% e, para o enxerto pancreático, é de 95% e 90%, respectivamente (FRIDELL *et al.*, 2009). Taxas baixas de rejeição aguda foram relatadas em ambos os grupos (2%) após esquema baseado em timoglobulina (1mg/kg, cinco doses), tacrolimo e sirolimo como manutenção (micofenolato como segunda linha) e descontinuação do corticosteroide após 5 dias.

Uma preocupação após o TPAR inclui a alteração da função do enxerto renal. Assim, estudo envolvendo pacientes com DM do tipo 1 submetidos ao transplante renal com doador vivo analisou os seguintes grupos: TPAR (n=175), elegível para o TPAR, mas não realização por questões financeiras ou pessoais (n=75) e pacientes não elegíveis para o TPAR (n=57) (KLEINCLAUSS *et al.*, 2009). Nos dois primeiros grupos não houve diferença na sobrevida do enxerto renal em 1 ano, 5 anos e 10 anos, ou seja, no TPAR foi 98%, 82% e 67% *versus* transplante renal com doador vivo elegível para TPAR 100%, 84% e 62%. No entanto, a taxa de filtração glomerular em 4 anos foi maior no TPAR 53±20mL/minuto *versus* transplante renal com doador vivo elegível para TPAR 43±16mL/minuto (p=0,016). Não houve diferença na sobrevida do paciente, e as causas de óbito foram comparáveis entre os dois grupos (cardiovascular seguida de infecção).

5.9 IMPACTO DO TRANSPLANTE DE PÂNCREAS APÓS O TRANSPLANTE DE RIM NA FUNÇÃO DO ENXERTO RENAL

Os fatores de risco associados à perda do enxerto renal após o TPAR incluem (PAVLAKIS *et al.*, 2010): intervalo entre o transplante de rim e pâncreas >1 ano; valor da taxa de filtração glomerular 3 meses após o TPAR; rejeição renal pré-TPAR; rejeição do rim ou do pâncreas pós-TPAR e presença de proteinúria.

Um estudo com 2.776 pacientes com DM tipo 1 e doença renal crônica submetidos ao TPAR *versus* 13.635 pacientes DM tipo 1 e doença renal crônica submetidos ao transplante de rim isolado relatou os seguintes achados (BROWNE *et al.*, 2011):

- TPAR: maior risco de perda do enxerto renal após o transplante de pâncreas.
- Risco de perda renal equaliza 143 dias após o transplante de pâncreas.
- Após 366 dias do transplante de pâncreas: os receptores de TPAR têm o risco significativamente menor de perda do enxerto renal quando comparado com o transplante de rim isolado.

Assim, devido ao risco de perda maior do enxerto renal imediatamente após o transplante de pâncreas, a sobrevida do enxerto renal não equaliza até 695 dias após o transplante de pâncreas.

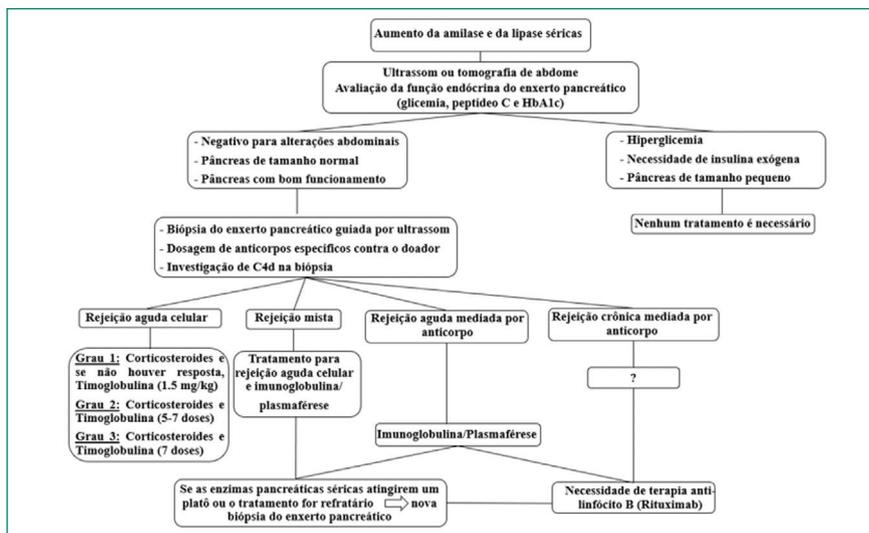
O transplante de pâncreas isolado (TPI) tem indicação para pacientes não urêmicos com DM tipo 1 de difícil manejo clínico, como os casos de DM tipo *brittle* ou DM com labilidade do controle glicêmico e nos casos em que ocorre hipoglicemia assintomática com certa frequência e há risco de óbito. Ressalta-se que a função renal pré-transplante é muito importante no momento

de indicação do TPI, uma vez que pode haver redução da taxa de filtração glomerular decorrente do uso dos imunossuppressores (OCCHIPINTI *et al.*, 2014): redução de $80 \pm 19 \text{ mL/minuto}$ para $63,6 \pm 22,4 \text{ mL/minuto}$. Além disso, pacientes com *clearance* de creatinina $< 70 \text{ mL/minuto}$ apresentam média de redução de 39,3% nesse valor (*versus* 28,8% quando *clearance* de creatinina $> 70 \text{ mL/minuto}$) (GENZINI *et al.*, 2006). De acordo com dados do *International Pancreas Transplant Registry* (IPTR), a taxa de necessidade de transplante renal em 5 anos após o TPI encontra-se em torno de 6% (GRUESSNER *et al.*, 2013).

Ainda, o TPI é uma opção de sucesso a longo prazo, pois apresenta taxas de sobrevida do paciente de quase 100% e taxas de sobrevida do enxerto de até 94% em 1 ano. Deve ser considerado em pacientes não urêmicos e com DM lábil, com a finalidade de alcançar a normoglicemia, evitar a hipoglicemia e prevenir o desenvolvimento ou a progressão das complicações secundárias do DM.

5.10 COMPLICAÇÕES CLÍNICAS APÓS O TRANSPLANTE DE PÂNCREAS

As complicações clínicas após o transplante de pâncreas estão descritas esquematicamente na figura 5.2 e incluem a disfunção exócrina e/ou disfunção endócrina (REDFIELD *et al.*, 2015).



Fonte: adaptada de Redfield *et al.* (2015).
HbA1c: hemoglobina glicada

Figura 5.2. Diagnóstico e tratamento das complicações clínicas do enxerto pancreático.

5.11 DISFUNÇÃO EXÓCRINA DO ENXERTO PANCREÁTICO

A principal causa de disfunção exócrina do enxerto pancreático é a rejeição aguda. Com as técnicas modernas de imunologia para detecção de anticorpos específicos do sistema HLA contra o doador, a ocorrência de rejeição hiperaguda (minutos a horas após o transplante) é praticamente nula. A rejeição aguda pode ser celular, mediada por anticorpos ou mista, podendo ocorrer a partir da primeira semana até o primeiro ano.

Recentemente, os dados da OPTN de 2002 a 2013 reportaram incidência de rejeição aguda no primeiro e segundo anos de 16% e 20,4% no TSPR e 17,4% e 22,5% no TPAR (KANDASWAMY *et al.*, 2015).

A ocorrência de rejeição isolada do pâncreas teve impacto significativamente negativo na sobrevida do enxerto renal em um tempo de seguimento relativamente longo de 12 anos (~45% *versus* ~55% em comparação aos casos sem rejeição). Dentre os fatores associados à perda do enxerto renal no TSPR, destacam-se a idade do receptor (maior que 40 anos), a idade do doador (maior que 45 anos), a raça negra do doador e do receptor, receptor do sexo feminino, diálise pré-transplante, transplante prévio, função retardada do enxerto renal e rejeição aguda (riscos relativos de 2,46, 4,03 e 1,01 para os casos de rejeição isolada do pâncreas, rejeição isolada do rim e rejeição de ambos os órgãos, respectivamente) (KAPLAN *et al.*, 2008). Uma conclusão importante deste trabalho é a de que a rejeição aguda no TSPR envolve geralmente os dois órgãos e deve, portanto, ter alto índice de suspeição diagnóstica. Sugere-se que o aumento da creatinina pode ser usado como marcador da rejeição do pâncreas.

Embora as sobrevidas do paciente e dos enxertos renal e pancreático sejam comparáveis após o TSPR e o TPAR, a sobrevida livre de rejeição após o TSPR foi significativamente menor do que no TPAR em 1 ano (88,5% *versus* 100%), 3 anos (78,1% *versus* 97,6%) e 5 anos (73,7% *versus* 88,5%) (BAZERBACHI *et al.*, 2013). Da mesma maneira, após exclusão dos casos sem indução e dos casos que receberam basiliximabe, o uso da timoglobulina mostrou superioridade significativa para a sobrevida livre de rejeição após o TSPR em comparação ao TPAR em 1 ano (91,5% *versus* 100%), 3 anos (82,4% *versus* 97,5%) e 5 anos (75,4% *versus* 88%) (BAZERBACHI *et al.*, 2013).

Outras causas de disfunção exócrina do enxerto pancreático incluem a pancreatite por CMV, pancreatite associada à lesão de isquemia-reperusão e complicações cirúrgicas (fístulas entéricas/pancreáticas e coleções peripancreáticas).

5.12 DIAGNÓSTICO DA REJEIÇÃO AGUDA

O diagnóstico laboratorial da rejeição aguda pancreática baseia-se no aumento da amilase e da lipase séricas (KLASSEN *et al.*, 1996; PAPADIMITRIOU *et al.*, 1998; RANGEL *et al.*, 2010; SUGITANI *et al.*, 1998). Há correlação significativa entre esses dois valores e o diagnóstico de rejeição aguda; no entanto, não foi descrita correlação com valores da glicemia (PAPADIMITRIOU *et al.*, 1998). O aumento da lipase de 322 ± 107 UI/L para 634 ± 247 UI/L tem especificidade de 71% para o diagnóstico de rejeição aguda após o TSPR com derivação entérica (SUGITANI *et al.*, 1998). Na nossa experiência, os valores séricos da lipase foram os que melhor se correlacionaram com o diagnóstico da rejeição aguda (RANGEL *et al.*, 2010), o que foi confirmado pelo grupo de Wisconsin posteriormente (NIEDERHAUS *et al.*, 2013).

No caso da derivação vesical, o aumento igual ou superior a duas vezes da amilase e lipase (valores médios de 3,6 e 8,3 vezes, respectivamente) ou um decréscimo de 40 a 50% da amilásúria apresentou especificidade de 80% para o diagnóstico de rejeição aguda (KLASSEN *et al.*, 1996). Os valores reduzidos da amilásúria após o tratamento são fatores prognósticos para a perda do enxerto pancreático (RANGEL *et al.*, 2010).

No entanto, os valores da amilase e lipase séricos e os valores da amilásúria não diferenciam a rejeição aguda mediada por células daquela mediada por anticorpos, necessitando de biópsia percutânea para diferenciá-las, além da investigação do C4d e dos anticorpos circulantes específicos contra o doador (RANGEL *et al.*, 2010).

Outras situações que podem estar associadas à ocorrência de rejeição aguda do enxerto pancreático incluem a infecção pelo CMV e a função retardada do enxerto pancreático (FREPE).

A FREPE após o transplante é definida como uso de insulina no momento da alta hospitalar (TAN *et al.*, 2004). Seriam, então, aqueles pacientes que apresentam hiperglicemia e nos quais a trombose vascular do enxerto pancreático foi descartada pelos exames de imagem. Nesses pacientes, as enzimas séricas (amilase e lipase) encontram-se normais. No entanto, quando ocorre rejeição aguda na vigência de FREPE, as enzimas séricas aumentam.

A análise de 531 transplantes de pâncreas demonstrou a ocorrência de FREPE em 31% dos casos, mas sem preferência pela modalidade (TSPR 36%, TPAR 32% e TPI 31%) (TAN *et al.*, 2004). Após 3 meses, apenas 3,5% dos pacientes continuaram usando insulina, apresentando como principal fator de risco para a ocorrência de FREPE a idade do doador (35,1 anos *versus* 28,8 anos, na análise

univariada, e a idade maior do que 45 anos, na análise multivariada) (TAN *et al.*, 2004). No entanto, a FREP não afetou significativamente a sobrevida em 1 ano (87% *versus* 94% sem FREP) e 3 anos (82% *versus* 87% sem FREP) do enxerto pancreático. Além disso, não foi demonstrada associação entre FREP e rejeição aguda (TAN *et al.*, 2004).

5.13 DISFUNÇÃO ENDÓCRINA DO ENXERTO PANCREÁTICO

Dentre as complicações cirúrgicas, a trombose vascular é a principal causa de hiperglicemia no período pós-operatório, principalmente na primeira semana.

Além disso, no primeiro mês após o transplante renal, são descritos hipomagnesemia associada ao uso dos inibidores de calcineurina (tacrolimo e ciclosporina) e aparecimento de hiperglicemia (VAN *et al.*, 2009). Os mecanismos envolvidos incluem a inibição de TRPV5, calbindina-D (28K) e TRPM6 nos túbulos distais e coletores pelos inibidores de calcineurina, o que promove a perda urinária de cálcio e magnésio. No entanto, não se sabe, até o momento, o impacto da hipomagnesemia no funcionamento do enxerto pancreático após o transplante.

Os imunossupressores podem ser diabetogênicos, por induzirem toxicidade direta ou indireta nas ilhotas pancreáticas (RANGEL, 2012; 2014). Muitos desses efeitos são dose-dependentes e exacerbados quando diferentes imunossupressores são associados. O quadro clínico envolve hiperglicemia e valores normais das enzimas pancreáticas. Os inibidores de calcineurina podem causar danos estruturais diretos nas ilhotas pancreáticas, incluindo edema citoplasmático, vacuolização, apoptose e redução dos grânulos secretórios de insulina, o que é mais pronunciado com o tacrolimo em comparação à ciclosporina (DRACHENBERG *et al.*, 2011).

Os corticosteroides podem potencializar os efeitos diabetogênicos dos inibidores de calcineurina (PHAM *et al.*, 2011), além de diminuir a sensibilidade periférica à insulina, aumentar a gliconeogênese hepática e influenciar diretamente na secreção de insulina (PHAM *et al.*, 2011). O sirolimo pode aumentar a resistência periférica à insulina e reduzir a liberação de insulina pelas ilhotas pancreáticas (PHAM *et al.*, 2011). O micofenolato não apresenta efeito importante no controle glicêmico.

A incidência de DM pós-transplante de pâncreas (definida pelo aumento da glicemia de jejum igual ou superior a 126mg/dL ou uso de insulina ou hipoglicemiantes via oral por 30 dias ou mais) varia com o tempo: 14%, 17% e 25% após 3, 5 e 10 anos, respectivamente (NEIDLINGER *et al.*, 2010). A incidência

de diabetes pós-transplante é maior no TPI (31% em sete anos), com diagnóstico mais precoce (em média 2 anos após o transplante) em comparação ao TSPR (em média 3 anos) (NEIDLINGER *et al.*, 2010). Os fatores de risco incluem idade do doador, índice de massa corporal do receptor, ganho de peso maior que 20% após o transplante, rejeição do enxerto pancreático, sorologia para CMV (D+/R-) e valores elevados da glicemia de jejum, da hemoglobina glicada e da relação triglicerídeos/lipoproteína de alta densidade no sexto mês pós-transplante (NEIDLINGER *et al.*, 2010).

A recorrência autoimune do DM pode ocorrer em 5% a 6% dos pacientes 2,5 a 10 anos após o transplante de pâncreas (VENDRAME *et al.*, 2010). Caracteriza-se por hiperglicemia na vigência de função renal normal e por valores normais das enzimas pancreáticas. Geralmente, o aumento dos níveis séricos dos autoanticorpos (anti-GAD, IA-2A e ZnT8) precede o aparecimento da hiperglicemia. A biópsia do enxerto pancreático revela insulite e/ou perda das ilhotas pancreáticas e infiltrados de linfócitos T (CD3, CD4 e CD8) e graus variados de detecção de insulina (VENDRAME *et al.*, 2010).

A rejeição crônica é causa de hiperglicemia após o sexto mês e está associada a vários fatores de risco, como rejeição aguda, uso dos imunossupressores e modalidade do transplante de pâncreas, dentre outros (DRACHENBERG *et al.*, 2011).

5.14 TRANSPLANTE DE FÍGADO

O transplante de fígado é indicado como modalidade terapêutica efetiva para uma variedade de doenças hepáticas agudas e crônicas irreversíveis. Similarmente aos outros transplantes de órgãos sólidos, o refinamento das técnicas cirúrgicas e o manejo adequado da imunossupressão permitiram que a sobrevida dos pacientes seja de 90 a 95% no primeiro ano e 70 a 75% em 5 anos (ROBERTS *et al.*, 2004). Em 18 anos, a sobrevida do paciente após o transplante hepático pode chegar a 48% (JAIN *et al.*, 2000).

A idade do receptor é um fator que pode influenciar na sobrevida do enxerto hepático. Dessa maneira, as taxas de sobrevivência de enxerto de 1, 5 e 10 anos de receptores de transplante hepático com menos de 65 anos foram descritas em 82,1%, 67,8% e 52,6%, respectivamente; para os receptores com 65 anos ou mais, foram 77,5%, 59,7% e 41,2%, respectivamente (WAKI, 2006).

Embora o modelo para doença hepática crônica em estágio final, ou escala MELD (do inglês *Model for End-Stage Liver Disease*) tenha sido projetado para prever a sobrevivência pré-transplante, pacientes com escores mais altos de MELD têm menor sobrevida pós-transplante, mas o MELD é menos

preditivo que a doença de base específica. Diferenças na sobrevida de acordo com a doença de base específica são parcialmente explicadas pelas diferenças na gravidade da doença no momento do transplante, de modo que pacientes mais jovens, do sexo feminino e em condições clínicas melhores apresentam melhor sobrevida (ROBERTS *et al.*, 2004). Além disso, a sobrevida também é influenciada pela doença de base específica, de modo que pacientes com neoplasia hepática, hepatite fulminante, doença hepática alcoólica e hepatites virais têm a pior sobrevida, enquanto pacientes com cirrose biliar primária e colangite esclerosante têm a melhor sobrevida.

Durante e no pós-operatório imediato, o fígado é submetido a uma ampla variedade de fatores potencialmente prejudiciais, incluindo hipotensão, hipóxia, isquemia e drogas hepatotóxicas. Fatores relacionados a doadores (esteatose hepática, uso de drogas vasoativas e alterações hemodinâmicas) e aspectos cirúrgicos (hemorragia intra ou pós-operatória, complicações vasculares ou biliares) ou respostas imunes (rejeição) podem levar a resultados muito diferentes. Em resumo, o resultado pós-operatório de cada paciente varia muito, dependendo de seu estado pré-operatório, da qualidade do órgão doado e da complexidade da cirurgia.

As complicações ocorrem imediatamente após o transplante e a longo prazo (MORENO *et al.*, 2006). As principais complicações no pós-operatório imediato estão relacionadas à função do enxerto (disfunção e rejeição), à técnica cirúrgica, a infecções (bacterianas, fúngicas e virais) e a problemas sistêmicos (pulmonares, renais ou neurológicos). A longo prazo, as complicações são tipicamente uma consequência da terapia imunossupressora prolongada e incluem DM, hipertensão arterial sistêmica, neoplasia *de novo* e toxicidade de órgãos – particularmente nefrotoxicidade. Embora a recorrência da doença original seja um dos principais problemas que pode ameaçar a sobrevivência a longo prazo e a perda do enxerto, não é considerada uma complicação derivada do transplante. De fato, na maioria dos casos, o procedimento de transplante não elimina a doença subjacente que causou a falha do fígado nativo.

O estabelecimento do diagnóstico correto é essencial para abordagem de todas as complicações, dadas as possíveis implicações de diferentes terapias na função do enxerto e no resultado do paciente. O diagnóstico diferencial é desafiador, devido às semelhanças das manifestações clínicas e às alterações laboratoriais da maioria das complicações do transplante de fígado.

As complicações médicas técnicas e orgânicas no pós-operatório, a disfunção primária, a rejeição de enxertos e as infecções são as principais complicações a curto prazo (MORENO *et al.*, 2006):

- Disfunção aloenxerto: não função primária; má função primária; rejeição celular aguda; hepatite viral recorrente; hepatotoxicidade de drogas.
- Complicações cirúrgicas.

5.15 DISFUNÇÃO DO ENXERTO HEPÁTICO

O fígado transplantado pode ter um curso pós-operatório normal, manifestado por diminuição progressiva das transaminases; aumento do fator V, protrombina e plaquetas; controle da acidose; normalização do amônio; boa produção biliar e ausência de encefalopatia. A disfunção do enxerto pode ocorrer no período pós-operatório imediato (disfunção precoce) ou tardia durante o acompanhamento do paciente, geralmente relacionado à recorrência da doença original (hepatite viral, doença biliar primária, colangite esclerosante, álcool ou doença hepática autoimune) ou rejeição crônica.

A disfunção precoce do enxerto pode ser por problemas do próprio enxerto (disfunção/mau funcionamento primário, síndrome colestática inespecífica e rejeição); complicações da técnica cirúrgica – vascular (trombose portal, arterial, má drenagem da veias supra-hepáticas) ou biliares; e outras causas, como toxicidade hepática relacionada a medicamentos (por exemplo, inibidores de calcineurina) ou infecções (citomegalovírus ou bacterianas). O problema, em muitos desses casos, é o diagnóstico diferencial, pois, embora do ponto de vista clínico e biológico, eles compartilhem muitas manifestações, a abordagem terapêutica é completamente diferente.

A insuficiência primária do enxerto é definida como a situação clínica em que há insuficiência da função hepática para manter a vida do indivíduo, levando à morte do paciente ou ao retransplante durante os primeiros 7 dias de pós-operatório. É uma das situações mais graves no início do pós-transplante, caracterizada pela não função imediata do fígado, com enzimas hepáticas elevadas, pouca ou nenhuma eliminação da bile, encefalopatia e coagulopatia. Sua incidência é estimada em 5 a 10%. Embora exista uma série de condições predisponentes (idade avançada, instabilidade hemodinâmica, doadores subótimos, tempo de isquemia fria, dano por reperfusão, liberação de endotoxinas intestinais e toxicidade hepática relacionada a medicamentos), a causa exata dessa complicação grave é desconhecida (MORENO *et al.*, 2006).

Pode-se suspeitar do diagnóstico a partir do momento do procedimento cirúrgico, quando a coagulopatia é observada após reperfusão, pouca produção de bile, má aparência do fígado, dentre outros fatos. Do ponto de vista biológico e clínico, é caracterizado por aumento de transaminase oxalacética (TGO)

>5.000UI; fator V <20%; tempo de protrombina <60%, apesar da administração de plasma; pouca produção biliar; encefalopatia hepática (o paciente não acorda e não pode ser extubado) e valores elevados de amônio e acidose láctica que não podem ser corrigidos.

Os achados histopatológicos são de necrose hepática isquêmica. As prostaglandinas podem ser usadas nas primeiras horas de implementação do procedimento, na tentativa de melhorar a microcirculação do fígado. No entanto, se a regressão da situação clínica não for observada após 24 a 48 horas, o retransplante deve ser considerado o mais rápido possível, para evitar o desenvolvimento de falência de múltiplos órgãos. Nesse caso, a mortalidade associada ao retransplante é muito alta.

5.16 DIAGNÓSTICO DE REJEIÇÃO AGUDA

A rejeição pode ser dividida em hiperaguda, aguda e crônica (MORENO *et al.*, 2006). As respostas hiperagudas ocorrem em minutos a horas, são mediadas por anticorpos e complemento e geralmente irreversíveis. A rejeição aguda é mediada por células ou anticorpos, ocorre durante um período de dias a meses e pode ser revertida usando uma variedade de medicamentos atualmente disponíveis. A rejeição crônica geralmente ocorre durante um período de meses, pode não responder à terapia atual e continua a ser uma fonte de perda do enxerto hepático.

Durante os episódios de rejeição aguda, os pacientes podem ser assintomáticos ou descrever mal-estar ou desconforto geral no quadrante superior. O diagnóstico deve ser considerado em pacientes receptores de transplante de fígado com níveis séricos elevados de transaminase, principalmente se isso for acompanhado por níveis sanguíneos subterapêuticos de agentes imunossupressores. A biópsia hepática é obrigatória para confirmar o diagnóstico. O tratamento é baseado em aumentos nas doses imunossupressoras basais, passando para um agente mais potente (por exemplo, da ciclosporina para o tacrolimo), introdução de um agente adicional (isto é, MFM) e pulso de corticosteroides. Episódios repetidos de rejeição aguda podem indicar a necessidade de introdução de um agente imunossupressor de segunda linha.

5.17 COMPLICAÇÕES A LONGO PRAZO

Atualmente, com a maior sobrevida na maioria dos centros de transplante, é cada vez maior a atenção dada às complicações que se desenvolvem

a longo prazo e estão relacionadas ao tratamento imunossupressor. As complicações mais frequentes são doença renal crônica, hipertensão arterial sistêmica, DM, dislipidemia, obesidade, complicações ósseas ou neurológicas e desenvolvimento de neoplasia *de novo* (MORENO *et al.*, 2006; OJO *et al.*, 2003; RANGEL, 2012).

5.17.1 Rejeição crônica

A rejeição crônica ocorre geralmente 6 meses após o transplante (MORENO *et al.*, 2006). A colestase clínica e bioquímica é a forma predominante de apresentação. A confirmação da rejeição crônica requer biópsia hepática, em que se evidenciam perda de ductos biliares pequenos e angiopatia obliterativa. Nos estágios iniciais, as alterações podem ter semelhança com a rejeição aguda, com uma infiltração densa do trato porta e endotelite do ducto biliar. A presença de infiltração de células espumosas, como os macrófagos, nos ramos arteriais, confirma o diagnóstico. Quando a bilirrubina for superior a 10mg/dL, a resposta à terapia imunossupressora é incomum, e o retransplante de fígado deve ser considerado.

5.17.2 Disfunção renal

A disfunção renal crônica pós-transplante está intimamente relacionada ao uso de inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo) (RANGEL, 2012). A nefrotoxicidade crônica causada por inibidores da calcineurina inclui dano vascular (arteriopatia e arteriolopatia), atrofia tubular e fibrose intersticial (PASCUAL *et al.*, 2002). Notavelmente, a prevalência de doença renal crônica é variável, dependendo do critério utilizado para defini-la e do método utilizado para avaliar a função renal. A medida da creatinina sérica pode subestimar a presença de doença. No entanto, doença renal significativa é definida por um nível sérico de creatinina acima de 2,3mg/dL ou por uma taxa de filtração glomerular menor do que 50mL/minuto.

Dentre os fatores de risco presentes no primeiro ano pós-transplante, destacam-se: idade avançada do receptor, infecção pós-transplante devido ao CMV, necessidade de diálise durante a cirurgia ou no estágio pós-operatório imediato e retransplante (MORENO *et al.*, 2006). A necessidade de suporte renal e a idade avançada provavelmente indicam função renal previamente deteriorada, enquanto a infecção e o retransplante pelo CMV refletem maior deterioração do estado geral e imunossupressão mais potente.

Uma abordagem para mitigar ou estacionar a disfunção crônica renal é a redução dos inibidores de calcineurina ou substituição pelos inibidores da mTOR. De fato, durante um acompanhamento médio de 36 meses, a doença renal crônica se desenvolveu em 11.426 pacientes (16,5%) dos 69.321 pacientes transplantados de órgãos (excluindo o rim), de acordo com dados americanos (OJO *et al.*, 2003). Desses pacientes, 3.297 (28,9%) necessitaram de diálise de manutenção ou retransplante renal. O risco em 5 anos de doença renal crônica variou de acordo com o tipo de órgão transplantado: 6,9% nos transplantados de coração-pulmão, 10,9% transplantados de coração, 15,8% nos transplantados de pulmão, 18,1% nos transplantados hepáticos e 21,3% nos transplantados de intestino.

Na análise multivariada, os fatores de risco para doença renal crônica foram aumento da idade (risco relativo por incremento de 10 anos de 1,36; $p < 0,001$), sexo feminino (risco relativo entre pacientes do sexo masculino em comparação com pacientes do sexo feminino, 0,74; $p < 0,001$), infecção pré-transplante por hepatite C (risco relativo de 1,15; $p < 0,001$), hipertensão arterial sistêmica (risco relativo de 1,18; $p < 0,001$), DM (risco relativo de 1,42; $p < 0,001$) e lesão renal aguda pós-operatória (risco relativo de 2,13; $p < 0,001$). A ocorrência de doença renal crônica aumentou significativamente o risco de morte (risco relativo de 4,55; $p < 0,001$). O tratamento da doença renal crônica com transplante renal foi associado a um risco de óbito em 5 anos significativamente menor do que aquele associado à diálise (risco relativo 0,56; $p = 0,02$) (OJO *et al.*, 2003).

5.17.3 Hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica é uma complicação frequente em receptores de transplante de fígado. Sua prevalência varia entre 50 e 70% nos primeiros meses pós-transplante, mas diminui posteriormente, provavelmente devido à redução das doses imunossupressoras. A hipertensão arterial sistêmica parece ser menos frequente e tardia nos protocolos de imunossupressão baseados no tacrolimo que naqueles baseados na ciclosporina.

A patogenia não está bem definida, mas possivelmente envolve a vasoconstrição das arteríolas renais aferentes, levando a alterações na filtração glomerular e na excreção de sódio (RANGEL, 2012). Os corticosteroides também desempenham papel importante, e sua retirada está associada à melhora da pressão arterial. Os princípios gerais do tratamento com HAS são semelhantes aos usados na população em geral, incluindo dieta baixa em sódio, atividade física e perda de peso. Medidas específicas incluem a redução nas doses

dos inibidores de calcineurina e a retirada precoce dos corticosteroides nos primeiros 3 a 6 meses após o transplante.

Os medicamentos de primeira escolha são aqueles que induzem a vasodilatação como antagonistas do cálcio. Os iECAs, os BRAs II e diuréticos também podem ser utilizados.

5.17.4 Diabetes *mellitus* pós-transplante

Uma porcentagem variável de pacientes (4 a 20%, de acordo com a série) desenvolverá DM após o transplante (MORENO *et al.*, 2006). A prevalência depende do tempo decorrido desde o transplante e, principalmente, dos medicamentos imunossupressores. No período inicial pós-transplante, o DM é muito frequente, provavelmente devido ao uso de altas doses dos inibidores de calcineurina (redução da síntese de insulina) e corticosteroides (aumento do apetite e resistência insulínica) e à resistência à insulina. Fatores de risco adicionais incluem idade avançada do receptor, histórico familiar de diabetes, obesidade e número de episódios de rejeição (RANGEL, 2014).

Por fim, o DM antes do transplante é um achado frequente em receptores de transplante de fígado, principalmente aqueles com cirrose alcoólica ou cirrose secundária à infecção crônica pelo vírus da hepatite C.

5.17.5 Dislipidemia

Com exceção dos pacientes com doença colestática, que frequentemente apresentam hipercolesterolemia associada à alteração da secreção biliar, a maioria dos pacientes cirróticos apresenta hipocolesterolemia relacionada à redução da síntese (MORENO *et al.*, 2006). No período pós-transplante, 17 a 66% desenvolvem alterações lipídicas séricas, que podem requerer tratamento dietético e/ou farmacológico. A etiologia da hiperlipidemia pós-transplante envolve muitos fatores, como dieta, predisposição genética, DM *de novo*, disfunção renal pós-transplante e tratamento imunossupressor.

Em particular, os corticosteroides desempenham papel significativo no início da hiperlipidemia mediado pelo aumento da secreção hepática de VLDL e de sua conversão em lipoproteína de alta densidade. O uso dos inibidores da calcineurina também está relacionado ao desenvolvimento de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. O sirolimus tem como principal efeito colateral o desenvolvimento de hiperlipemia.

O tratamento é focado em pacientes com dislipidemia persistente, principalmente se houver fatores de risco cardiovasculares concomitantes.

Dieta adequada, redução de peso, controle rigoroso do DM e hipertensão arterial, com a cessação do tabagismo ou do consumo de álcool, são medidas iniciais. Secundariamente, os inibidores da HMG-CoA-redutase (estatinas) podem ser usados como alternativas de segunda linha.

5.17.6 Obesidade

A obesidade é uma complicação muito frequente em pacientes transplantados, com prevalência que varia entre 15 e 40% 1 ano após o transplante, período em que se observa o maior ganho de peso (MORENO *et al.*, 2006). Muitos fatores estão envolvidos nessa complicação, incluindo obesidade pré-transplante, estilo de vida sedentário pós-transplante e maior ingestão de alimentos após o transplante. Os medicamentos também desempenham papel significativo; a frequência da obesidade parece ser maior com a ciclosporina do que com o tacrolimo. A retirada de corticosteroides nos primeiros 6 meses pode ser útil nesses pacientes. O tratamento da obesidade está focado em sua prevenção, incluindo aconselhamento nutricional contínuo e introdução progressiva de exercício físico.

5.17.7 Complicações ósseas

A osteopenia é um achado frequente em pacientes com doença hepática crônica avançada, particularmente naqueles com doença colestática (MORENO *et al.*, 2006). Globalmente, 20 a 40% dos receptores de transplante de fígado apresentam fraturas atraumáticas do osso. Essa prevalência sobe para 65% nos pacientes transplantados por doença colestática. Os locais mais frequentes são as vértebras e as costelas. Vários fatores têm sido implicados, como alterações hormonais associadas à patogênese da doença hepática, imobilização prolongada e tratamento imunossupressor, principalmente os corticosteroides. De fato, a imunossupressão por si só afeta a densidade óssea por sua influência nas citocinas que interferem no metabolismo ósseo, incluindo supressão direta da função dos osteoblastos, inibição da absorção intestinal de cálcio e aumento da calciúria. Assim, cálcio, vitamina D, calcitonina e bifosfonatos têm sido utilizados para controlar a osteoporose pós-transplante, embora não haja consenso sobre a melhor abordagem.

5.17.8 Complicações neurológicas

Uma grande proporção de receptores de transplante de fígado desenvolve algum grau de neurotoxicidade secundária ao uso dos inibidores de

calcineurina (MORENO *et al.*, 2006). A prevalência parece ser um pouco mais alta com tacrolimo que com ciclosporina. Tremor, o sintoma mais frequente, geralmente responde à redução da dose dos inibidores da calcineurina. Cefaleia, parestesia ou insônia são outras queixas que podem realmente se tornar muito incapacitantes. Cefaleia crônica pode melhorar com a redução das doses dos inibidores de calcineurina; se nenhuma outra causa for identificada, betabloqueadores, antidepressivos tricíclicos e antagonistas do cálcio podem ser úteis.

5.18 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os transplantes de órgãos são tratamentos bem estabelecidos ao redor do mundo e indicados para aumentar a sobrevida de pacientes com doenças agudas e crônicas irreversíveis, que comprometem o funcionamento adequado de um determinado órgão. Na ausência de imunossupressão, um órgão transplantado experimenta invariavelmente agressões progressivas mediadas pelo sistema imunológico.

Nos últimos anos, os protocolos de imunossupressão evoluíram consideravelmente, tornando o transplante de órgãos sólidos um procedimento clínico-cirúrgico de rotina, com excelentes resultados a curto, médio e longo prazos. Além do uso de esquemas imunossupressores mais potentes, o refinamento das técnicas cirúrgicas contribuiu para melhorar tanto a sobrevida dos enxertos quanto do paciente a curto, médio e longo prazos. As complicações clínicas e cirúrgicas ocorrem em 10% a 30% dos pacientes transplantados de órgãos e requerem alto nível de suspeição diagnóstica para o correto tratamento. Vários são os fatores que contribuem para essas complicações e podem afetar o funcionamento dos órgãos transplantados, como as variáveis específicas do doador (idade, causa da morte encefálica, comorbidades preexistentes e manutenção hemodinâmica), o procedimento cirúrgico propriamente dito e as variáveis específicas do receptor (idade, tempo de doença crônica, tempo de tratamento para a doença de base, comorbidades preexistentes, condição clínica no momento do transplante, aderência ao tratamento, dentre outras).

A exposição crônica aos imunossupressores contribui, apesar do benefício bem estabelecido para a manutenção do funcionamento dos enxertos, para o risco aumentado de infecções em diversos sítios; neoplasias e desordens cardiovasculares, cerebrovasculares, metabólicas, hematológicas, ósseas, dentre outras. Esse risco aumentado de complicações secundárias ao uso dos imunossupressores pode estar associado ao agravamento de condições clínicas

preexistentes do receptor, embora a própria idade do receptor seja um fator de risco para eventos adversos após o transplante. Além disso, a resposta biológica de cada indivíduo diante das diversas variáveis relacionadas ao transplante é extremamente variável. Portanto, os riscos e os benefícios do transplante de órgãos devem ser interpretados à luz da combinação das variáveis do doador, do procedimento cirúrgico e das variáveis do receptor, em relação às respostas biológicas de cada indivíduo. Um dos grandes desafios no transplante de órgãos é o desenvolvimento de plataformas que permitam a avaliação individualizada do grau de imunossupressão após o transplante, de modo que o balanço entre a imunossupressão adequada para evitar a rejeição do órgão transplantado e a dose da imunossupressão que não aumente o risco de complicações clínicas ou o agravamento de condições preexistentes deve ser o alicerce no manejo do transplante de órgãos.

5.19 RECOMENDAÇÕES ESPECÍFICAS

O paciente transplantado de órgãos requer acompanhamento multiprofissional diante da complexidade das condições clínicas e cirúrgicas envolvidas nesse procedimento e da necessidade de acompanhamento contínuo para monitorização e manutenção do funcionamento adequado dos enxertos. Medidas preventivas, como o controle das comorbidades preexistentes e daquelas diagnosticadas após o transplante (adequação dos controles pressóricos, glicêmicos, lipídicos, do peso, cessação do tabagismo, atividade física, dentre outros) e a identificação de pacientes com maior risco para as diversas complicações associadas ao transplante, como as complicações infecciosas nos pacientes que receberam doses de imunossupressores mais elevadas para prevenção ou tratamento da rejeição, ou a identificação de pacientes com maior risco cardiovascular, permitem o estabelecimento de um conjunto de medidas que contribui para o tratamento precoce dessas complicações e também para mitigar a ocorrência de eventos adversos após o transplante de órgãos.

REFERÊNCIAS

- BAZERBACHI, F. *et al.* Pancreas-after-kidney versus synchronous pancreas-kidney transplantation: comparison of intermediate-term results. *Transplantation*, v. 95, n. 3, p. 489-494, 2013.
- BROWNE, S. *et al.* The impact of pancreas transplantation on kidney allograft survival. *American Journal of Transplantation*, v. 11, n. 9, p. 1951-1958, 2011.
- DAHMEN, M. *et al.* Validation of the Kidney Donor Profile Index (KDPI) to assess a deceased donor's kidneys' outcome in a European cohort. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 11234, 2019.
- DE LUCENA, D. D. *et al.* Glucocorticoids use in kidney transplant setting. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, v. 14, n. 10, p. 1023-1041, 2018.

- DE LUCENA, D. D. *et al.* Modifiable variables are major risk factors for posttransplant diabetes mellitus in a time-dependent manner in kidney transplant: an observational cohort study. *Journal of Diabetes Research*, v. 2020, p. 1938703, 2020.
- DRACHENBERG, C. B. *et al.* Guidelines for the diagnosis of antibody-mediated rejection in pancreas allografts—updated Banff grading schema. *American Journal of Transplantation*, v. 11, n. 9, p. 1792-1802, 2011.
- FERNANDES-SILVA, G. *et al.* mTOR inhibitors in pancreas transplant: adverse effects and drug-drug interactions. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, p. 1-19, 2016.
- FRIDELL, J. A. *et al.* The case for pancreas after kidney transplantation. *Clinical Transplantation*, v. 23, n. 4, p. 447-453, 2009.
- FRIEDEWALD, J. J. *et al.* The kidney allocation system. *Surgical Clinics of North America*, v. 93, n. 6, p. 1395-1406, 2013.
- GENZINI, T. *et al.* Influence of pancreas transplantation alone on native renal function. *Transplantation Proceedings*, v. 38, n. 6, p. 1939-1940, 2006.
- GRUESSNER, R.W. *et al.* Pancreas transplant alone: a procedure coming of age. *Diabetes Care*, v. 36, n. 8, p. 2440-2447, 2013.
- HECKING, M. *et al.* Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 28, n. 3, p. 550-566, 2013.
- JAIN, A. *et al.* Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Annals of Surgery*, v. 232, n. 4, p. 490-500, 2000.
- KANDASWAMY, R. *et al.* OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: pancreas. *American Journal of Transplantation*, v. 15 Suppl 2, p. 1-20, 2015.
- KAPLAN, B. *et al.* Reported isolated pancreas rejection is associated with poor kidney outcomes in recipients of a simultaneous pancreas kidney transplant. *Transplantation*, v. 86, n. 9, p. 1229-1233, 2008.
- KARPINSKI, M. *et al.* Leukocyte reduction of red blood cell transfusions does not decrease allosensitization rates in potential kidney transplant candidates. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 15, n. 3, p. 818-824, 2004.
- KLASSEN, D. K. *et al.* Isolated pancreas rejection in combined kidney pancreas transplantation. *Transplantation*, v. 61, n. 6, p. 974-977, 1996.
- KLEINCLAUSS, F. *et al.* Pancreas after living donor kidney transplants in diabetic patients: impact on long-term kidney graft function. *Clinical Transplantation*, v. 23, n. 4, p. 437-446, 2009.
- LIM, W. H. *et al.* Peak panel reactive antibody, cancer, graft, and patient outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation*, v. 99, n. 5, p. 1043-1050, 2015.
- LODHI, S. A. *et al.* Kidney allograft survival: the long and short of it. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 26, n. 1, p. 15-17, 2011.
- LORENZ, E. C. *et al.* Kidney allograft function and histology in recipients dying with a functioning graft. *American Journal of Transplantation*, v. 14, n. 7, p. 1612-1618, 2014.
- MANNON, R. B. *et al.* Inflammation in areas of tubular atrophy in kidney allograft biopsies: a potent predictor of allograft failure. *American Journal of Transplantation*, v. 10, n. 9, p. 2066-2073, 2010.
- MOHANDAS, R. *et al.* Racial and socioeconomic disparities in the allocation of expanded criteria donor kidneys. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 8, n. 12, p. 2158-2164, 2013.
- MORENO, R. *et al.* Post-liver transplantation medical complications. *Annals of Hepatology*, v. 5, n. 2, p. 77-85, 2006.
- NEIDLINGER, N. *et al.* Incidence of and risk factors for posttransplant diabetes mellitus after pancreas transplantation. *American Journal of Transplantation*, v. 10, n. 2, p. 398-406, 2010.
- NIEDERHAUS, S. V. *et al.* Acute cellular and antibody-mediated rejection of the pancreas allograft: incidence, risk factors and outcomes. *American Journal of Transplantation*, v. 13, n. 11, p. 2945-2955, 2013.
- OCCHIPINTI, M. *et al.* Amelioration of cardiac morphology and function in type 1 diabetic patients with sustained success of pancreas transplant alone. *Diabetes Care*, v. 37, n. 8, p. e171-e172, 2014.
- OJO, A. O. *et al.* Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *New England Journal of Medicine*, v. 349, n. 10, p. 931-940, 2003.
- ORGAN PROCUREMENT & TRANSPLANTATION NETWORK (OPTN). Kidney Donor Profile Index (KDPI) Guide for Clinicians. s./d. Disponível em: <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/guidance/kidney-donor-profile-index-kdpi-guide-for-clinicians/>. Acesso em: 5 set. 2022.
- PAPADIMITRIOU, J. C. *et al.* Histologic grading scheme for pancreas allograft rejection: application in the differential diagnosis from other pathologic entities. *Transplantation Proceedings*, v. 30, n. 2, p. 267, 1998.
- PARAJULI, S. *et al.* Is Kidney Transplantation a Better State of CKD? Impact on Diagnosis and Management. *Advances in Chronic Kidney Disease*, v. 23, n. 5, p. 287-294, 2016.
- PASCUAL, M. *et al.* Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *New England Journal of Medicine*, v. 346, n. 8, p. 580-590, 2002.

- PAVLAKIS, M. *et al.* Renal allograft failure predictors after PAK transplantation: results from the New England Collaborative Association of Pancreas Programs. *Transplantation*, v. 89, n. 11, p. 1347-1353, 2010.
- PHAM, P. T. *et al.* New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, v. 4, p. 175-186, 2011.
- RANGEL, E. B. The metabolic and toxicological considerations for immunosuppressive drugs used during pancreas transplantation. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, v. 8, n. 12, p. 1531-1548, 2012.
- RANGEL, E. B. Tacrolimus in pancreas transplant: a focus on toxicity, diabetogenic effect and drug-drug interactions. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, v. 10, n. 11, p. 1585-1605, 2014.
- RANGEL, E. B. *et al.* Antibody-mediated rejection (AMR) after pancreas and pancreas-kidney transplantation. *Transplant International*, v. 23, n. 6, p. 602-610, 2010.
- REDFIELD, R. R. *et al.* Simultaneous pancreas and kidney transplantation: current trends and future directions. *Current Opinion in Organ Transplantation*, v. 20, n. 1, p. 94-102, 2015.
- REINDL-SCHWAIHOFER, R. *et al.* Blood disorders after kidney transplantation. *Transplant Reviews (Orlando)*, v. 28, n. 2, p. 63-75, 2014.
- ROBERTS, M. S. *et al.* Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transplantation*, v. 10, n. 7, p. 886-897, 2004.
- SENZÓLO, M. *et al.* Neurologic complications after solid organ transplantation. *Transplant International*, v. 22, n. 3, p. 269-278, 2009.
- SHRESTHA, B. M. *et al.* Biological pathways and potential targets for prevention and therapy of chronic allograft nephropathy. *BioMed Research International*, v. 2014, p. 482438, 2014.
- SOLLINGER, H. W. *et al.* One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow-up. *Annals of Surgery*, v. 250, n. 4, p. 618-630, 2009.
- SUGITANI, A. *et al.* Serum lipase as a marker for pancreatic allograft rejection. *Transplantation Proceedings*, v. 30, n. 2, p. 645, 1998.
- SUTHERLAND, D. E. *et al.* Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Annals of Surgery*, v. 233, n. 4, p. 463-501, 2001.
- TAN, M. *et al.* Risk factors and impact of delayed graft function after pancreas transplants. *American Journal of Transplantation*, v. 4, n. 5, p. 758-762, 2004.
- VAN, L. S. *et al.* Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *American Journal of Transplantation*, v. 9, n. 9, p. 2140-2149, 2009.
- VENDRAME, F. *et al.* Recurrence of type 1 diabetes after simultaneous pancreas-kidney transplantation, despite immunosuppression, is associated with autoantibodies and pathogenic autoreactive CD4 T-cells. *Diabetes*, v. 59, n. 4, p. 947-957, 2010.
- VLAHAKOS, D. V. *et al.* Posttransplant erythrocytosis. *Kidney International*, v. 63, n. 4, p. 1187-1194, 2003.
- WAKI, K. UNOS Liver Registry: ten year survivals. *Clinical Transplantation*, v. p. 29-39, 2006.
- WAUTERS, R. P. *et al.* Cardiovascular consequences of new-onset hyperglycemia after kidney transplantation. *Transplantation*, v. 94, n. 4, p. 377-382, 2012.
- YATES, C. J. *et al.* New-onset diabetes after kidney transplantation-changes and challenges. *American Journal of Transplantation*, v. 12, n. 4, p. 820-828, 2012.

CAPÍTULO 6

Riscos de transmissão ou desenvolvimento de doenças neoplásicas em transplantes de órgãos sólidos

Érika Bevilaqua Rangel, Ilka de Fatima Santana Ferreira Boin,
Maria Cristina Ribeiro de Castro

HIGHLIGHTS

Problema: necessidade de relacionar os principais riscos envolvendo a transmissão ou o desenvolvimento de doenças neoplásicas em transplante de órgãos sólidos, os quais impactam na sobrevida do enxerto e do paciente. Defini-los auxilia na assistência segura ao doador e ao receptor. **Resultado:** foram descritos os riscos que envolvem a transmissão ou o desenvolvimento de doenças neoplásicas e as maneiras de identificação para decisões adequadas e baseadas na relação risco-benefício. **Benefícios:** essas recomendações podem impactar no melhor reconhecimento dos riscos de transmissão ou desenvolvimento de doenças neoplásicas em transplante de órgãos sólidos e proporcionar medidas de mitigação desse risco, melhorando a biossegurança para o paciente.

6.1 INTRODUÇÃO

Sabe-se que a demanda por transplantes aumenta progressivamente em todo o mundo. A oferta de órgãos para transplante é sempre insuficiente para o número de pacientes em lista de espera. Por esse motivo, doadores não ideais são considerados, uma vez que a sobrevivência dos pacientes após o transplante com esses doadores com critérios expandidos ainda é maior que não realizar o transplante.

Observam-se, então, maior frequência de doadores mais idosos, e, em outros países, a doação de órgãos obtidos após parada cardíaca, aumentando o risco de transmissão de tumores.

Define-se câncer transmitido pelo doador como "aquele que estava presente ou presumidamente presente no doador antes do transplante".

Existem pelo menos quatro áreas distintas que requerem consideração com impacto potencialmente sério no resultado do receptor após o transplante (STALLONE *et al.*, 2015):

1. O risco de transmitir uma doença maligna ao receptor dentro do órgão do doador.
2. Os problemas de malignidade previamente diagnosticada e tratada no receptor.
3. A prevenção de doenças malignas pós-transplante *de novo*.
4. O manejo desses problemas clínicos complexos e, muitas vezes, com risco de vida.

Nesse cenário, o potencial oncogênico direto e indireto da terapia imunossupressora deve ser sempre considerado com cautela.

6.2 TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Os tumores primários do sistema nervoso central (SNC), de acordo com a recomendação do conselho europeu (19), são classificados da seguinte forma (Figura 6.1):

- Grupo 1: tumores que raramente cursam com metástase fora do SNC e podem ser considerados para a doação.
- Grupo 2: tumores que apresentam risco de transmissão quando coexistem com outros fatores de risco e só devem ser usados na ausência desses fatores.
- Grupo 3: tumores que apresentam importante risco de transmissão e só podem ser utilizados nos casos de urgência e informando o receptor.

Grupo 1 Tumores que não contraindicam doação de múltiplos órgãos	Grupo 2 Tumores que podem ser considerados para a doação dependendo das características	Grupo 3 Tumores que contraindicam doação de múltiplos órgãos
Meningioma benigno	Astrocitoma de baixo grau (Grau II)	Astrocitoma anaplásico (Grau III)
Adenoma de hipófise	Gliomatose Cerebri	Glioblastoma multiforme
Schwannoma de acústico		Meduloblastoma
Craniofaringeoma		Oligodendroglioma anaplásico (Schmidt C e D)
Astrocitoma pilocítico (Grau I)		Ependimoma maligno
Cisto epidermoide		Pneoblastoma
Cisto coroide do III ventrículo		Meningeoma anaplásico e maligno
Papiloma de plexo coroide		Sarcoma intracranial
Hemangioblastoma		Tumor de células germinais (exceto teratoma bem diferenciado)
Tumor de células ganglionais		Cordoma
Pineocitomas		Linfoma cerebral primário
Oligodendroglioma de baixo grau (Schmidt A e B)		
Ependimoma		
Teratoma bem diferenciado		

Fonte: adaptada de Westphal *et al.* (1996).

Figura 6.1. Tumores cerebrais e doação de órgãos.

Para o caso específico de doadores de córneas, doadores com doença maligna podem ser avaliados e considerados, exceto aqueles com retinoblastoma, doenças hematológicas e tumores do segmento anterior do olho. Nem sempre é fácil entender o poder maligno e metastático dos tumores do SNC, sejam eles intracranianos ou intramedulares primitivos. Isso ocorre porque os tumores primários do SNC são diversos e complexos. Eles incluem tumores benignos com malignidade incerta e tumores malignos. Alguns desses tumores são, por vezes, muito agressivos, e os pacientes têm expectativa de vida limitada. Porém, para a maioria deles, o poder metastático é baixo. Além da presença da barreira hematoencefálica, existem vários mecanismos para explicar essa baixa propensão à disseminação, incluindo a ausência de vasos linfáticos no SNC, a alta densidade do tecido conjuntivo perivascular e a ausência de comunicação entre o espaço perivascular e o fluido cerebral extra. Sabe-se, atualmente, que o risco para a transmissão de células tumorais varia conforme potencial histológico do tumor; possível aparecimento de novas mutações que tornem os tumores mais agressivos e potencialmente mais móveis; presença de uma quebra na barreira hematoencefálica; história de craniotomia que promoveria a disseminação hematogênica; uso de autotransusão intraoperatória; colocação de uma derivação ventrículo-peritoneal ou ventrículo-atrinal; duração da doença neuro-oncológica e tratamento prévio com quimioterapia ou radioterapia.

Em geral, a incidência de metástases extracranianas de tumores cerebrais varia na literatura entre zero e 5%, dependendo do tipo de tumor. As séries de autópsia relatam incidência de 0,5% para astrocitomas de alto grau e mais de

5% para meduloblastoma na infância. Os locais de metástase dos tumores gliais são pleuropulmonares, linfáticos, esqueléticos e, mais raramente, cardíacos. As metástases dos meduloblastomas afetam preferencialmente, em ordem de frequência, o esqueleto (pelve, fêmur e vértebra), o fígado, os pulmões e o pâncreas.

Os grandes registros que avaliaram as taxas de transmissão de tumores do SNC em transplantados indicam, em geral, números baixos. A mortalidade de 246 receptores de transplantes renais, hepáticos, cardíacos ou pulmonares de doadores que transportam tumores cerebrais não diferiu daquela de outros receptores de transplante. Nenhuma transmissão foi relatada em um estudo que combinou dados do registro de transplantes do Reino Unido e dos registros nacionais da Inglaterra, Escócia e Irlanda do Norte: entre 1985 e 2001, 448 receptores se beneficiaram da doação de 495 órgãos de 179 doadores com tumores cerebrais primários, 33 dos quais considerados agressivos: 24 glioblastomas e 9 meduloblastomas. Mais recentemente, no Reino Unido, entre 1990 e 2008, nenhuma transmissão foi relatada após o transplante de órgãos de doadores com glioblastomas, oligodendrogliomas, astrocitomas, meduloblastomas, tumores neuroectodérmicos, neuroblastomas e outros tumores do SNC.

A *United Network for Organ Sharing* (UNOS) relatou uma única transmissão (de glioblastoma) em uma série de 642 doadores portadores de tumores do SNC. No registro de doação de órgãos da Austrália e da Nova Zelândia, não ocorreram casos de transmissão entre 96 destinatários de 46 doadores com tumores cerebrais, incluindo 28 com tumores malignos e 7 com os fatores de risco aqui já definidos.

A taxa de transmissão do tumor inicial foi de 3% numa série da Califórnia, sendo que 34 doadores com tumor cerebral primário (incluindo 8 glioblastomas multiformes, 16 astrocitomas e 1 ependimoma) forneceram 84 órgãos. Um paciente com glioblastoma doou dois rins responsáveis por glioblastoma em dois receptores. Esses rins foram explantados nos dois casos. Foram relatados 13 doadores com tumor cerebral primário (incluindo 4 glioblastomas, 2 astrocitomas, 1 ependimoma e 1 neurocitoma). Esses doadores forneceram 48 órgãos. Com acompanhamento médio de 43 meses, a taxa de transmissão foi de 2,2%: houve um caso de glioblastoma em transplante de fígado.

O *Cincinnati Transplant Tumor Registry*, com número bem mais significativo de casos, relatou incidência mais alta: de 17 mil transplantes de órgãos entre 1970 e 2002, incluindo 62 de 36 doadores portadores de tumores cerebrais

primários (astrocitomas, glioblastomas multiformes e meduloblastomas). O risco de transmissão variou de acordo com o tumor: 1/25 astrocitomas, 8/26 glioblastomas e 3/7 meduloblastomas. O risco de transmissão do tumor do doador para o receptor foi estimado em 7% na ausência de fatores de risco, mas, na presença de um fator de risco para metástases extracerebrais, o risco de transmissão do tumor do doador para o receptor foi estimado em 53%. Buell *et al.* (2005) concluem que os órgãos de um doador com um tumor cerebral primário podem ser aceitos com baixo risco de transmissão na ausência dos fatores de risco.

Assim, o risco de desenvolver um tumor cerebral após o transplante de um portador de um tumor cerebral primário parece raro, de acordo com diferentes estudos. No entanto, o número de pacientes é pequeno, e as coortes não são homogêneas em termos do tipo histológico do tumor.

6.3 NEOPLASIA DE FÍGADO

A ocorrência de câncer de fígado provindo do doador é rara, e a doença deve ser testada com análise molecular, como hibridização fluorescente *in situ* (para cromossomos sexuais) ou análise de microssatélites. No entanto, um certo grau de quimerismo epitelial entre tecidos receptores e doadores pode ser responsável pelo desenvolvimento do carcinoma hepatocelular *de novo* de origem receptora. São relatados poucos casos na literatura de carcinoma hepatocelular *de novo* após transplante de fígado. Quando acontecem, o doador era portador de hepatite C, e a análise de lesão microssatélite revelou a origem do doador da neoplasia.

A transmissibilidade de neoplasia de fígado e de vias biliares deve ser descartada tanto na história clínica do doador, como nos exames laboratoriais, além de ser investigada durante a extração dos órgãos. Um bom contingente dessas neoplasias é metastático, pois o fígado carrega o sangue venoso portomesentérico e pode ser o sítio de lesões microssatélites ou mesmo de células neoplásicas de órgãos abdominais ou do trato digestivo. O coriocarcinoma é uma neoplasia altamente agressiva e maligna, originária do tecido trofoblástico após a gravidez hidatiforme, aborto, gravidez ectópica ou intrauterina. Foi descrito como tendo alta taxa de transmissão (93%) e alta taxa de mortalidade por beneficiários (64%). Casos ocasionais de coriocarcinoma em doadoras não reconhecido podem resultar em múltiplas transmissões e continuam a ser relatados.

Nos casos em que há suspeita de coriocarcinoma (por exemplo: irregularidades menstruais e hemorragia cerebral em uma mulher sem fatores de risco), os exames para betagonadotrofina coriônica humana (β HCG) na urina ou no sangue (por exemplo, em casos de comprometimento renal do doador) devem ser realizados, uma vez que os níveis de β HCG são aumentados na presença de coriocarcinoma. No fígado, há um tipo de metástase que se detecta por vezes no gânglio do hilo hepático, que deve ser enviado costumeiramente para exame histopatológico após sua retirada no tempo de preparação do fígado antes de seu implante. Sua ocorrência é baixa, mas a taxa de transmissão e mortalidade da neoplasia é alta. Em relação ao câncer gástrico, há um relato (FUJIWARA *et al.*, 2005) no qual a avaliação pré-doação de um doador de fígado vivo revelou câncer de célula de sinete gástrico precoce (pT1N0M0, sm1). O receptor era o filho (9 meses) do doador vivo e não existia outro doador vivo ou falecido disponível. A doação foi feita 1 mês após a gastrectomia do doador; doação de fígado e transplante foram realizados, e tanto o doador quanto o receptor ficaram bem e sem doença maligna até 1 ano depois.

Um paciente de transplante renal teve câncer derivado de doadores que foi encontrado 4 meses após o transplante e suspeitou-se ser de origem hepatobiliar. Dois outros receptores do rim contralateral e do fígado do mesmo doador que não tinham histórico médico notável e também desenvolveram adenocarcinoma metastático, enquanto nenhum tumor foi encontrado no coração ou nos receptores de ilhotas pancreáticas. Não há outros relatos de transmissão suspeita na literatura.

Um do carcinoma do seio piriforme que se manifestou no receptor renal como metástases hepáticas foi relatado na literatura.

Outra transmissão de carcinoma do pâncreas foi detectada 12 meses após o transplante em um receptor de fígado, que foi submetido a retransplante e estava vivo no momento do relatório. Outros três receptores sofreram de câncer pancreático transmitido. Um receptor foi reportado com carcinoma hepatocelular transmitido (ISON; NALESNIK *et al.*, 2011).

O risco relativo de transmissão de câncer de um doador multiórgão com histórico de câncer será diferente para os receptores de diferentes órgãos, e as diretrizes não dão orientação abrangente sobre tais riscos relativos. Por exemplo: quando um doador tem histórico de câncer de cólon, a chance do fígado (um local comum de metástase) conter células cancerígenas ocultas será maior no receptor de fígado, mas de baixo risco para o receptor de coração.

A malignidade transmitida por doadores é uma complicação rara do transplante de órgãos. Esse caso ilustra um adenocarcinoma transmitido por doadores a um paciente 11 meses após transplante de fígado ortotópico para cirrose criptogênica e carcinoma hepatocelular. O diagnóstico de malignidade transmitida por doadores pode ser desafiador e confundido com a recidiva do carcinoma hepatocelular. Um diagnóstico oportuno é crucial, pois atraso pode limitar as opções de tratamento. A biópsia de lesões hepáticas recém-encontradas e o uso de análises cariotípicas e microssatélites podem ser essenciais para o diagnóstico.

6.4 NEOPLASIAS TRANSMITIDAS PELOS DOADORES

É bem conhecido que as doenças malignas do doador podem ser transmitidas por transplante de órgãos sólidos e, na presença de terapia imunossupressora, podem progredir rapidamente, com consequências devastadoras. A transmissão acidental de vários tipos de malignidade já foi descrita em diversos estudos, de modo que, consequentemente, é atualmente uma prática padrão evitar o transplante de órgãos de doadores com doença maligna conhecida.

As exceções a essa regra bem estabelecida são os doadores com neoplasia de pele não melanoma de baixo grau e carcinoma *in situ* do colo uterino, que apresentam risco insignificante de transmissão. Embora exista o risco de transmissão de malignidade por transplante, ainda faltam evidências para quantificar com precisão tal risco. O risco de transmissão depende muito da natureza e da extensão da malignidade. O potencial de transmissão de câncer metastático é muito alto. De fato, a análise de 29 doadores de órgãos falecidos com câncer metastático do SNC erroneamente diagnosticados como hemorragia intracraniana primária ou malignidade cerebral primária demonstrou que 64% dos receptores sofreram doença metastática difusa, e a taxa de sobrevivência geral de 5 anos foi 32% (BUCELL *et al.*, 2005A). No entanto, doadores com malignidade localizada ou de baixo grau apresentam, sem dúvida, menor risco de transmissão do câncer.

Para reduzir a possível transmissão de doenças neoplásicas, a história clínica de cada doador deve ser cuidadosamente analisada e um exame clínico abrangente realizado. No momento da coleta de órgãos de doadores falecidos, os principais órgãos intratorácicos e intra-abdominais devem ser examinados cuidadosamente para excluir evidências de doenças neoplásicas ocultas, e quaisquer lesões suspeitas devem ser passadas por biópsia. Esse procedimento é

particularmente importante em doadores mais idosos, em que o risco de câncer é significativamente maior.

No entanto, em consideração à provável incidência de malignidade oculta na população de doadores em potencial, é concebível que um pequeno, embora difícil de quantificar, número de doenças malignas ativas, particularmente câncer de mama e próstata, possa nunca ser reconhecido em doadores de órgãos falecidos.

Quanto aos achados no rim do doador, podem ser encontradas lesões císticas, nodulares ou mistas. A presença de cistos simples no doador pode comprometer a função renal a curto e longo prazos, uma vez que as biópsias dos rins desses doadores apresentam maior grau de glomerulosclerose (QUI *et al.*, 2017).

Quanto à neoplasia de rim no doador, em metanálise com rins predominantemente de doadores vivos (94/109; 86%), nos quais a excisão do tumor (média de 2cm, com variação de 0,5 a 6,0cm) foi realizada *ex vivo*, observou-se que a maioria era de carcinoma renal de células claras e não houve impacto na sobrevida do paciente (1 ano, 3 anos e 5 anos, com 97,7%, 95,4% e 92%, respectivamente) e do enxerto renal (1 ano, 3 anos e 5 anos, com 99,2%, 95% e 95,6%, respectivamente) após seguimento de 39,9 meses (HEVIA *et al.*, 2019).

No entanto, a incidência de carcinoma de células renais (CCR) no doador é estimada em 0,9% (CARVER *et al.*, 1999). Nesses casos, outros autores também acreditam que o rim contralateral não deve ser usado devido às preocupações de micrometástases e bilateralidade de alguns dos CCRs (BUELL *et al.*, 2005B). Assim, quando descoberto que um rim tem um tumor, é importante que o outro rim seja acompanhado de perto. Isso é mais fácil no contexto do doador vivo, mas, na doação de doadores falecidos, deve haver programação para rastrear o rim contralateral, que pode ser transplantado para um receptor em uma unidade diferente. Ressalta-se que o transplante de rins saudáveis contralaterais de doadores falecidos está associado à taxa relativamente alta de recorrência de 4,8% (YU *et al.*, 2014). Dessa maneira, a neoplasia sincrônica bilateral é uma fonte potencial para a disseminação das células neoplásicas e a recorrência após o transplante do rim contralateral de doadores falecidos com neoplasia renal unilateral (YU *et al.*, 2014).

A malignidade transmitida por doador geralmente se torna evidente dentro de 2 anos após o transplante e envolve o enxerto (STALLONE *et al.*, 2015). Assim, em casos selecionados, a vigilância do enxerto pós-transplante por meio

de ultrassom ou tomografia computadorizada é obrigatória. A malignidade transmitida por doador geralmente leva à morte do receptor, especialmente se ocorrer em transplantes que salvam vidas, em que a remoção do enxerto e a retirada da imunossupressão não são opções. A ressecção hepática ou mesmo o retransplante são possibilidades de malignidade localizada dentro do enxerto hepático. No transplante renal, a nefrectomia do doador e a retirada da imunossupressão podem resultar na resolução completa da doença neoplásica, mesmo após sua disseminação para fora do enxerto. Nesses casos, o retransplante deve ser considerado somente após um período apropriado, para garantir que o receptor permaneça livre de recorrência da doença.

6.5 RECEPTORES COM NEOPLASIAS PREGRESSAS

A avaliação clínica dos candidatos a transplante deve sempre incluir um exame completo de qualquer sintoma ou sinal sugestivo de possível malignidade. Essa avaliação é de particular relevância em receptores, mais idosos nos quais a doença neoplásica oculta é mais provável de estar presente. Se uma malignidade for identificada, o transplante não deve ser contemplado até que a doença tenha sido tratada com sucesso, e um intervalo livre de doença adequado seja alcançado.

Uma análise retrospectiva da doença neoplásica preexistente em receptores de enxerto renal relatou que a taxa de recorrência variou de acordo com o tipo de tumor (PENN, 1993). As neoplasias com baixa taxa de recorrência (abaixo de 10%) incluem carcinoma de testículo, tireoide, colo uterino e linfoma. As neoplasias com risco intermediário de recorrência (11 a 25%) incluem carcinoma de cólon, mama e próstata, e aqueles com alto risco (>25%) incluem melanoma, carcinoma urotelial invasivo, mieloma múltiplo e sarcoma. No geral, 53% das recorrências de doença neoplásica ocorrem em receptores de enxerto tratados dentro de 2 anos antes do transplante, caindo para 34% para pacientes transplantados entre 2 e 5 anos após o tratamento do câncer e para 13% para aqueles tratados por mais de 5 anos antes do transplante (PENN, 1993). Com base nisso, a maioria das diretrizes clínicas recomenda que os pacientes devam esperar pelo menos 2 anos e, em alguns casos, até 5 anos após o tratamento bem-sucedido da neoplasia. As exceções a essas recomendações são neoplasias não invasivas (*in situ*) do colo do útero e câncer de pele não melanoma. No entanto, essas recomendações são baseadas em relatórios antigos e não levam em consideração a melhora dramática no tratamento de vários tipos de câncer

observada na última década, bem como as análises moleculares que permitiram análise mais ampla das neoplasias.

6.6 NEOPLASIAS PÓS-TRANSPLANTE DE NOVO

Os pacientes transplantados de órgãos sólidos apresentam maior risco de neoplasia em relação à população geral, variando de 3,9 a 14,9% (STALLONE *et al.*, 2015).

Durante um período médio de acompanhamento de 4,4 anos em 7.040 pacientes (34.684 pacientes-ano), 468 (6,6%) desenvolveram neoplasia, uma vez que os riscos pós-transplante por 100 mil pacientes-ano variaram entre receptores de doador vivo (razão de chance de 1,080), rins de doador falecido padrão (razão de chance de 1,44) e critérios expandidos (razão de chance de 2,02) (MA *et al.*, 2014). Em comparação aos receptores de rins de doadores vivos, os receptores de critérios expandidos apresentaram risco aumentado de neoplasia (razão de chance de 1,52), particularmente para neoplasia do trato geniturinário (razão de chance de 1,79) e doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD; razão de chance de 2,72) (MA *et al.*, 2014). As neoplasias do trato geniturinário (incluindo neoplasias de rim, trato urinário e neoplasia ginecológica) foram o tipo de câncer mais comum (30,5%), seguido de PTLD (17,1%), melanoma (14,7%), colorretal (7,9%), próstata (7,1%), pulmão e pleural (6,6%), mama (3,4%) e cânceres de tireoide (2,6%) (MA *et al.*, 2014).

O risco de neoplasia pós-transplante de *novo* está associado à sensibilização (níveis do *panel-reactive antibodies* – PRA), de modo que a taxa geral de incidência de neoplasia foi estimada em 1.172 por 100 mil pacientes-ano, e as incidências cumulativas de neoplasia entre aqueles com níveis máximos de PRA de 0%, 1% a 50%, 51% a 80% e acima de 80% foram 1,118, 1,194, 1,102 e 1,712 por 100 mil pacientes-ano, respectivamente (LIM *et al.*, 2015). Comparados aos receptores com PRA de 0%, os receptores com níveis máximos de PRA superiores a 80% apresentaram maior risco de neoplasia (razão de chance de 1,94) (LIM *et al.*, 2015).

Numa outra coorte com 7.153 transplantados renais, 467 (6,5%) desenvolveram neoplasia pós-transplante quando anticorpos depletoria de linfócitos foram utilizados para tratamento de rejeição aguda (razão de chance de 1,42), aumentado especialmente as neoplasias do trato urinário (razão de chance de 2,2) (LIM *et al.*, 2014).

De modo importante, a sobrevida dos pacientes com neoplasia tem aumentado ao longo do tempo devido ao uso de imunossuppressores mais potentes e melhor entendimento das vias moleculares. Assim, há a percepção de que o número de pacientes transplantados que vai a óbito por neoplasia tem

aumentado: passou de 1,2%, entre 1970 e 1979, para 5,2%, entre 1980 e 1989, e para 13,3%, na década de 1990 (HOWARD *et al.*, 2002). O aumento dramático das mortes relacionadas a neoplasias deve-se à combinação de aumento da idade dos pacientes, à maior sobrevida e à imunossupressão mais pesada. Os dados do *Unos/Organ Procurement & Transplantation Network* (OPTN) sobre mortalidade de pacientes entre 5 e 10 anos após o transplante demonstram que as neoplasias foram a causa da morte em 14,5% dos transplantes de rim, 18,7% do fígado e 21,5% dos receptores cardíacos (LODHI *et al.*, 2011).

Além disso, uma particularidade do transplante é a relação das infecções virais e as neoplasias, como a PTLD e a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), sarcoma de Kaposi e infecção pelo herpesvírus humano 8, neoplasia de fígado e infecção pelos vírus das hepatites B e C e neoplasia de colo de útero e infecção pelo papilomavírus humano (HPV).

Em estudo com grande número de pacientes, a soroprevalência para EBV e o risco de PTLD foi avaliada nos transplantados renais (n=112.756 transplantes; 580 PTLDs: 0,51%), cardíacos (n=13.937; 140 PTLDs: 1,0%) e hepáticos (n=40.437; 383 PTLDs: 0,95%) (DHARNIDHARKA *et al.*, 2012). Os principais achados desse estudo indicaram que os riscos de PTLD para receptores EBV negativos foram 5,005 para o transplante de rim, 6,528 para o transplante cardíaco e 2,615 para o transplante hepático, enquanto nos modelos ajustados para múltiplas covariáveis, o risco ajustado foi 3,583, 4,037 e 1,479, respectivamente. Dentre os fatores de risco, destacam-se a sorologia negativa do receptor para EBV previamente ao transplante renal e também a sorologia positiva do receptor para EBV previamente ao transplante de fígado (razão de chance de 2,053) (DHARNIDHARKA *et al.*, 2012).

Por fim, a neoplasia de pele não melanoma é a causa mais comum de neoplasia pós-transplante, e seus fatores de risco são os mesmos daqueles descritos na população geral, como idade mais avançada (possivelmente devido à maior exposição ao sol cumulativo), histórico de cânceres de pele ou lesões pré-cancerosas antes do transplante, pele clara (pele Fitzpatrick tipos I a III). Estima-se que cerca de metade dos receptores de transplante de órgãos de pele branca desenvolvem câncer de pele, histórico de exposição ultravioleta significativa de sol ou bronzeamento artificial, infecção pelo HPV (verruga), baixa contagem de linfócitos CD4 e receptores de transplante de coração e pulmão (que tendem a ter níveis mais elevados de medicação imunossupressor) (MITTAL *et al.*, 2017).

Estima-se que o risco de carcinoma espinocelular seja 65 a 250 vezes maior que a população geral, enquanto o carcinoma basocelular e o sarcoma

de Kaposi sejam 10 a 16 vezes e 84 a 500 vezes maiores que a população geral, respectivamente (MITTAL *et al.*, 2017).

O aumento da incidência de neoplasia de pele após o transplante de órgãos sólidos foi relatado nos registros com receptores de transplantes renais na Austrália, no qual a incidência acumulada aumenta conforme o número de anos após o transplante, indo de 7%, após 1 ano de imunossupressão, para 45%, após 11 anos, e para 70%, após 20 anos (BAVINCK *et al.*, 1996). Com isso, o rastreamento dos pacientes com fatores de risco, o diagnóstico e o tratamento precoces, além da utilização das medidas preventivas (uso de protetor solar), são abordagens importantes após os transplantes de órgãos sólidos.

O CCR é uma neoplasia comum após o transplante renal. O risco de CCR é substancialmente elevado em comparação à população geral (taxa de incidência padronizada=5,68), especialmente para CCR papilar (13,3 versus 3,98 para CCR de células claras) (KARAMI *et al.*, 2016). Entre os receptores de rim, o risco de CCR foi significativamente elevado para negros em comparação aos brancos (razão de risco de 1,50) e inferior em mulheres em comparação aos homens (razão de risco de 0,56). O risco elevado do CCR teve associação direta com o tempo de diálise antes do transplante (tendência de $p < 0,0001$) (KARAMI *et al.*, 2016). O risco foi associado de forma variável para os subtipos de CCR com algumas condições médicas que foram indicações para transplante: o risco de CCR de células claras foi menor na doença renal policística (razão de chance de 0,54), e o CCR papilar foi maior na nefrosclerose hipertensiva (razão de chance de 2,02) e em doenças vasculares (razão de chance de 1,86) (KARAMI *et al.*, 2016).

6.7 RASTREIO DE NEOPLASIAS PÓS-TRANSPLANTE

O rastreamento das neoplasias pós-transplante é baseado em protocolos padrão e está descrito no quadro 6.1 (STALLONE *et al.*, 2015).

Quadro 6.1. Rastreamento de neoplasia em receptores de transplante.

Tipo de neoplasia	Recomendações
Mama	Mamografia anual ou bienal para todas as mulheres
Gástrico e colorretal	Pesquisa de sangue oculto nas fezes anual e esofagogastroduodenoscopia e sigmoidoscopia flexível trienais para indivíduos com mais de 50 anos e com história familiar positiva
Cervical	Rastreamento anual da citologia do colo do útero e exame pélvico
Próstata	Exame retal e coleta do PSA anuais em todos os receptores de transplante renal do sexo masculino com mais de 40 anos
Hepatocelular	Alfafetoproteína e ultrassom realizados a cada 6 meses em indivíduos de alto risco
Pele	Autoexame de pele mensal, exame de pele total do corpo a cada 12 meses por médicos especialistas e dermatologistas
Renal	Ultrassonografia dos rins nativos a cada 6 a 12 meses
Relacionada à PTLD-EBV	Dosagem de ácido nucleico viral a cada mês até 6 meses após o transplante e a cada 6 a 12 meses a partir de então

Fonte: Stallone *et al.* (2015).

Nota - PSA: antígeno específico da próstata; PTLD: doença linfoproliferativa pós-transplante; EBV: vírus Epstein-Barr.

6.8 RECOMENDAÇÕES ANTES DO TRANSPLANTE

Todos os potenciais candidatos a transplante devem ser orientados sobre os benefícios e riscos do transplante. O consentimento informado deve incluir informações sobre o risco de transmissão de câncer. É importante destacar a raridade da transmissão e também as possíveis consequências quando essa transmissão ocorrer. O consentimento informado deve citar os riscos fornecendo informações ao paciente e protegendo a equipe do ponto de vista médico-legal.

6.9 RECOMENDAÇÕES APÓS O TRANSPLANTE

O manejo do receptor com câncer transmitido no transplante dependerá de muitos fatores, incluindo o tipo e estágio do câncer, o órgão transplantado, as comorbidades, o tempo após implantação, a imunossupressão e o desejo do paciente. Como o número de receptores que desenvolveram câncer transmitido é pequeno e o tratamento, variado, não é possível fornecer diretrizes baseadas em evidências.

Enxertectomia provavelmente beneficiará os receptores de rim/pâncreas com transmissão de câncer diagnosticado no período pós-transplante precoce e provavelmente será mais benéfico quando não houver evidências de propagação de câncer fora do enxerto. Em transplantes que não sejam rim/pâncreas, os benefícios da transplantectomia devem ser comparados com os riscos associados ao retransplante e a probabilidade de o tumor já ter se espalhado além do enxerto. Nos casos em que a cirurgia não é uma opção, a menor imunossupressão possível deve ser usada. Uso de imunossupressores que sejam inibidores da mTOR pode ser considerado, uma vez que estes parecem ser ativos também contra alguns tumores. Quando um receptor desenvolve um câncer transmitido, os outros receptores de órgãos desse doador devem ser informados e investigados.

A estratificação exata de risco de transmissão do câncer a esses receptores é difícil. Isso depende do tipo, do estágio e do grau de câncer no receptor e da biologia tumoral. Destinatários sem evidência de câncer devem ser submetidos à vigilância criteriosa. Benefícios de transplantectomia do enxerto em tais situações devem ser avaliados com base no estágio do câncer, no tipo de órgão transplantado, nas comorbidades, no tempo após implantação, na imunossupressão e no desejo do paciente.

6.10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para diminuir o risco de transmissão de câncer no transplante de órgãos sólidos, deve-se garantir que todos os doadores sejam submetidos à avaliação

para detectar doenças transmissíveis antes da doação de órgãos. Isso inclui história, exame físico, radiografia do tórax, exames de sangue e inquérito familiar. A avaliação deve ser realizada com o médico responsável pelos cuidados primários do doador.

Uma história de câncer recente ou ativa no doador geralmente resulta em exclusão do transplante. Exceções a isso são cânceres de pele não melanoma localizados e cânceres selecionados do SNC, com baixo risco de transmissão. Com o aumento proporcional de doadores idosos, a probabilidade de câncer oculto aumenta, resultando em aumento de risco. O papel das Organizações de Procura de Órgãos e dos Serviços de Anatomia-Patológica na investigação pré e pós-doação da existência e da correta classificação e extensão de tumores no doador é fundamental. Classificar esses doadores como “especiais” pelo risco de transmissão de doença é relevante no processo de seguimento dos receptores desses órgãos e no futuro, no registro de doenças transmitidas pela doação. Também são poucas as evidências de benefícios do uso de marcadores tumorais, como HCG, antígeno específico da próstata e outros para detecção de tumores em doadores. Exame anatomopatológico, no entanto, deve ser sempre indicado em doadores que apresentem linfadenomegalias, tumores cerebrais suspeitos de serem metástases e suspeita de câncer prostático.

REFERÊNCIAS

- BAVINCK, J. N. B. *et al.* The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation*, v. 61, n. 5, p. 715-721, 1996.
- BUELL, J. F. *et al.* Central nervous system tumors in donors: misdiagnosis carries a high morbidity and mortality. *Transplantation Proceedings*, v. 37, n. 2, p. 583-584, 2005A.
- BUELL, J. F. *et al.* Donor kidneys with small renal cell cancers: can they be transplanted? *Transplantation Proceedings*, v. 37, n. 2, p. 581-582, 2005B.
- CARVER, B. S. *et al.* The incidence and implications of renal cell carcinoma in cadaveric renal transplants at the time of organ recovery. *Transplantation*, v. 67, n. 11, p. 1438-1440, 1999.
- DHARNIDHARKA, V. R. *et al.* Associations between EBV serostatus and organ transplant type in PTLD risk: an analysis of the SRTR National Registry Data in the United States. *American Journal of Transplantation*, v. 12, n. 4, p. 976-983, 2012.
- HEVIA, V. *et al.* Effectiveness and harms of using kidneys with small renal tumors from deceased or living donors as a source of renal transplantation: a systematic review. *European Urology Focus*, v. 5, n. 3, p. 508-517, 2019.
- HOWARD, R. J. *et al.* The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation*, v. 73, n. 12, p. 1923-1928, 2002.
- KARAMI, S. *et al.* Risk of renal cell carcinoma among kidney transplant recipients in the United States. *American Journal of Transplantation*, v. 16, n. 12, p. 3479-3489, 2016.
- LIM, W. H. *et al.* Acute rejection, T-cell-depleting antibodies, and cancer after transplantation. *Transplantation*, v. 97, n. 8, p. 817-825, 2014.
- LIM, W. H. *et al.* Peak panel reactive antibody, cancer, graft, and patient outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation*, v. 99, n. 5, p. 1043-1050, 2015.
- LODHI, S. A. *et al.* Solid organ allograft survival improvement in the United States: the long-term does not mirror the dramatic short-term success. *American Journal of Transplantation*, v. 11, n. 6, p. 1226-1235, 2011.

- MA, M. K. *et al.* The risk of cancer in recipients of living-donor, standard and expanded criteria deceased donor kidney transplants: a registry analysis. *Transplantation*, v. 98, n. 12, p. 1286-1293, 2014.
- MITTAL, A. *et al.* Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, v. 17, n. 10, p. 2509-2530, 2017.
- PENN, I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation*, v. 55, n. 4, p. 742-747, 1993.
- QIU, W. *et al.* Simple Cysts in Donor Kidney Contribute to Reduced Allograft Function. *American Journal of Nephrology*, v. 45, n. 1, p. 82-88, 2017.
- STALLONE, G. *et al.* Management and prevention of post-transplant malignancies in kidney transplant recipients. *Clinical Kidney Journal*, v. 8, n. 5, p. 637-644, 2015.

CAPÍTULO 7

Risco de transmissão de doenças infecciosas em transplante de células, tecidos e órgãos

Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin, Lígia Camera Pierrotti, Monica Taminato, Raquel Silveira Bello Stucchi, Wanessa Trindade Clemente

HIGHLIGHTS

Problema: identificar os riscos e potenciais eventos adversos nas diferentes fases do processo de doação e transplante de células, tecidos e órgãos. **Resultado:** descrição dos riscos inerentes ao processo de doação e transplante de células, órgãos e tecidos, desde a avaliação do potencial doador até o acompanhamento do receptor no pós-operatório imediato, identificando os pontos críticos e as oportunidades de ações para mitigação dos riscos, e identificação da necessidade da biovigilância dos eventos adversos relacionados ao processo de doação e transplante. **Benefícios:** estas recomendações impactam em maior segurança na avaliação do doador; redução dos eventos adversos e aumento da segurança para o paciente; suporte às ações de Biovigilância no controle das etapas críticas do processo, e redução dos custos diante de complicações pós-transplante.

7.1 INTRODUÇÃO

As doenças transmissíveis pelo doador são um risco real na prática do transplante de órgãos, tecidos e células. Embora raras, com incidência estimada de aproximadamente 0,2%, as doenças transmissíveis pelo doador estão associadas à morbidade e à mortalidade significativas no receptor (ISON *et al.*, 2013). Dentre as doenças transmissíveis pelo doador, as doenças infecciosas são as mais frequentes e usualmente ocorrem pela transmissão da infecção do doador para o receptor, decorrente de uma infecção conhecida ou desconhecida do doador no momento da doação do órgão, tecido ou células (SHINGDE *et al.*, 2018). As doenças infecciosas também podem ser transmitidas ao receptor no ato do transplante de órgãos e tecidos por contaminação de algum insumo, como, por exemplo, a contaminação do líquido de preservação dos órgãos, ou por transmissão de agentes infecciosos por falha nos processos de higienização ou esterilização do procedimento (SOTIROPOULOS *et al.*, 2019).

É importante distinguir as infecções esperadas, transmissíveis pelo doador quando se assume o risco da transmissão e procede-se ao manejo apropriado do receptor para mitigar os efeitos negativos desse procedimento, como, por exemplo, nos casos de uso de doador citomegalovírus (CMV) soropositivo para um receptor soronegativo, das infecções inesperadas. Define-se por infecção inesperada qualquer infecção no doador que não foi reconhecida ou reportada antes do transplante. Exemplos de transmissão inesperada são os casos de transmissão de tuberculose e raiva pelo doador (GARZONI; ISON, 2011).

A avaliação do doador pré-transplante é fundamental para definir o grau de risco de transmissão de doenças derivadas do doador para o receptor. Durante a triagem pré-transplante do doador é possível: identificar condições que desqualifiquem o doador (infecções, dentre outras) ou identificar e tratar infecções ativas antes da doação, nos casos de transplante com doador vivo; e definir as estratégias de prevenção e manejo no receptor, a depender do risco de transmissão do doador (FISCHER; LU, 2013; LEN *et al.*, 2014; MALINIS; BOUCHER, 2019).

Entretanto, mesmo após a avaliação do doador pré-triagem, casos de transmissão de infecção para o receptor ocorrem por doença no doador não identificada antes da doação; testes laboratoriais de rastreios específicos não realizados ou pela própria acurácia dos exames laboratoriais (ISON *et al.*, 2013). Uma vez que a triagem do doador não possibilita eliminar completamente o risco de transmissão de doença ao receptor, esse processo precisa garantir que o risco seja o menor possível, sem, contudo, inviabilizar a oferta de órgãos

e tecidos e comprometer o benefício clínico máximo da terapia com produtos médicos de origem humana. O equilíbrio entre risco e benefício é único em cada situação específica e, em última análise, é responsabilidade da equipe de transplante considerá-lo com o devido conhecimento e consentimento do receptor (ANVISA, 2020).

O capítulo pretende apresentar, de maneira sucinta, os dados de literatura referente à transmissão de doenças infecciosas pelo doador, as recomendações de triagem infecciosa pré-transplante do doador, o grau de risco de transmissão e as recomendações práticas para o uso ou a exclusão de doadores, visando à prevenção da transmissão das doenças infecciosas ao receptor.

7.2 TRIAGEM INFECCIOSA PRÉ-TRANSPLANTE DO DOADOR

Todo doador deve ser avaliado pré-transplante de maneira sistemática, por meio de uma avaliação clínico-epidemiológica e uma avaliação laboratorial (MALINIS; BOUCHER, 2019) (Quadro 7.1). A avaliação laboratorial inclui avaliação universal, que deve ser realizada para todo doador independente dos antecedentes clínicos e epidemiológicos, e avaliação adicional, dirigida pelo risco epidemiológico e clínico do doador. A avaliação laboratorial dirigida também deve considerar a incidência do patógeno na população geral, o risco de transmissão, seu impacto no receptor e a disponibilidade de testes de rastreio. Situações de surtos e epidemias podem justificar testes de rastreios específicos, como, por exemplo, o rastreio sistemático dos doadores para infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) realizado durante a pandemia da doença pelo coronavírus 2019 (Covid-19).

Quadro 7.1. Triagem infecciosa pré-transplante do doador.

Avaliação clínico-infecciosa	
Antecedentes	<p>Infecções prévias</p> <p>Onde nasceu, morou, locais que visitou</p> <p>Exposições ocupacionais, tatuagens, piercings, uso de drogas ilícitas, comportamento sexual, prisão, contato com animais</p>
História clínica atual	<p>Sinais e sintomas de infecção – procurar sinais de alerta:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Febre · Lesões de pele (abscessos, úlceras, trauma genital ou anal, rash), infoadenomegalia · Exploração da cavidade: presença de pus, esplenomegalia, implantes · Imagem: radiografia de tórax, ECO ou tomografia · Leucometria, PCR, anemia, plaquetopenia, eosinofilia · Doador falecido · causa do óbito, tempo de terapia intensiva, uso de antimicrobianos de amplo espectro
Exame físico	Completo do doador
Avaliação laboratorial	
Universal	<p>Sorologia HIV</p> <p>Sorologia VHB (HbsAg, AntiHbS, Anti-HBc total)</p> <p>Sorologia VHC</p> <p>Sorologia HTLV I/II</p> <p>Sorologia <i>Treponema pallidum</i></p> <p>Sorologia doença de Chagas</p> <p>Hemocultura</p>

Continua...

Continuação.

Facultativo	Sorologia CMV* Sorologia Epstein-Barr* Sorologia toxoplasma†
Dirigida ^c	Urocultura Sorologia/ NAT <i>Plasmodium</i> spp. NAT HIV/ VHB/ VHC Sorologia/ NAT DENV/ ZIKV/ CHIKV/ YFV NAT SARS-CoV-2

Nota - * Recomenda-se realizar pelo menos nos transplantes pediátricos; † recomenda-se realizar pelo menos para transplante de coração; ‡ avaliação laboratorial dirigida é baseada na história clínica-epidemiológica do doador e ou situação epidemiológica no momento do transplante.

A triagem laboratorial não é uniforme e depende do tipo de enxerto, do país e do acesso aos testes laboratoriais de rastreio. No Brasil, a triagem laboratorial de todos os potenciais doadores falecidos de órgãos, tecidos e células está normatizada na Portaria de Consolidação nº 4, de 29 de setembro de 2017 (BRASIL, 2017). É obrigatória a realização das sorologias para HIV, vírus da hepatite B (VHB; HbsAg, AntiHBs, Anti-HBc total) e C (VHC) de todo doador potencial de córnea, e das sorologias para HIV, VHB (HbsAg, AntiHBs, Anti-HBc total), VHC, vírus linfotrópico da célula T humana (HTLV) I e II, sífilis e doença de Chagas para todo doador potencial de outros tecidos, órgãos e células. É facultativa a realização de sorologias para toxoplasmose, CMV e Epstein-Barr, devendo ser essa rotina regulamentada pela respectiva Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO); porém, quando optado pela não realização desses exames na triagem infecciosa do potencial doador, uma amostra de sangue do doador deve ficar armazenada para posterior análise laboratorial, se necessário.

7.3 CATEGORIAS DE NÍVEIS DE RISCO DE TRANSMISSÃO DE DOENÇAS

Existem cinco categorias de níveis de risco de transmissão de doenças infecciosas: (1) risco inaceitável; (2) risco aumentado, mas aceitável; (3) risco calculado; (4) risco não avaliado; e (5) risco padrão (Quadro 7.2) (COSTA *et al.*, 2008; LEN *et al.*, 2014; ANVISA, 2020). A aceitação do risco de transmissão pelo doador deve levar em conta as condições do receptor e sua necessidade do procedimento, bem como as possibilidades de manejo desse receptor pós-transplante. Dessa maneira, a aceitação do risco pode variar entre os serviços. Por exemplo, a aceitação do risco de transmissão de *Trypanosoma cruzi* por meio de órgãos provenientes de doador chagásico no Brasil deve ser definida por cada centro ou equipe transplantadora, que deve levar em consideração a disponibilidade de testes laboratoriais para vigilância de parasitemia no pós-transplante e a disponibilidade de medicamento para a tomada dessa decisão.

Quadro 7.2. Definição e exemplos das categorias de níveis de risco de transmissão de doenças

Nível de risco	Definição	Exemplos de doenças transmissível
Risco inaceitável	Contraíndicação absoluta Exceto procedimentos de transplante que salvam vidas	Tuberculose ativa Doença por prion
Risco aumentado, mas aceitável	Identificação de infecção transmissível no doador durante o processo de avaliação pré-transplante, mas a utilização do órgão é justificada pela situação de saúde específica do receptor ou pela gravidade de seu quadro clínico	Transplante doador VHC positivo para receptor VHC negativo Transplante pulmão com doador com infecção fúngica pulmonar
Risco calculado	Identificação de infecção transmissível no doador, mas o transplante é permitido para receptores com a mesma doença ou com medida terapêutica no receptor pós-transplante	Transplante doador VHB/VHC/EBV/CMV positivo para receptor negativo <i>Syphilis</i> Chagas Infecções bacterianas com pelo menos 24 horas de terapia dirigida no doador pré-transplante
Risco não avaliado	Processo de avaliação não permite uma avaliação de risco adequada (infecções potencialmente transmissíveis para o doador), mas que não fazem parte do rastreio de rotina pré-transplante	<i>Paracoccidiodes brasiliensis</i> Babesia
Risco padrão	Processo de avaliação não identifica uma doença transmissível	Infecções sem disseminação sistêmica/ sem envolvimento do órgão infectado

Nota – VHC: vírus da hepatite C; VHB: vírus da hepatite B; EBV: vírus Epstein-Barr; CMV: citomegalovírus.

7.4 AGENTES INFECCIOSOS TRANSMISSÍVEIS

As doenças infecciosas transmissíveis no ato do transplante envolvem um enorme número de patógenos, dentre vírus, bactérias, fungos, parasitas, protozoários e príons (WOLFE; ISON, 2019).

7.4.1 Doenças por vírus**7.4.1.1 Herpesvírus**

Os herpesvírus são vírus de distribuição ubíqua e altas soroprevalências na população adulta e representam as infecções virais mais prevalentes pós-transplante, usualmente por reativação de infecção latente no receptor. O transplante de doadores soropositivos para receptores soronegativos (D+/R-) pelo vírus varicela-zóster (VZV) e pelo vírus Epstein-Barr (EBV) ocorre mais frequentemente em transplantes pediátricos. O CMV é a infecção viral mais importante no pós-transplante, associado a elevadas morbidade e mortalidade do receptor (RAZONABLE; HUMAR, 2019).

No Brasil, onde a soroprevalência da infecção pelo CMV na população adulta é superior a 90% (TUON *et al.*, 2019), o transplante D+/R- é menos frequente. Porém, a replicação do CMV e a doença citomegálica no receptor proveniente de um transplante D+/R- são complicações associadas a piores desfechos do aloenxerto e do receptor e devem ser manuseada com estratégias de prevenção baseada na profilaxia antiviral ou terapia preemptiva (RAZONABLE; HUMAR, 2019; KOTTON *et al.*, 2018).

Casos de infecção pelo herpesvírus tipo 8 (HHV-8) provenientes do doador são raros e podem estar associados ao sarcoma de Kaposi disseminado e à

doença de Castleman multicêntrica (VIJGEN *et al.*, 2016). A triagem do doador para os herpesvírus é importante para definir as estratégias de prevenção, replicação e adoecimento por alguns desses vírus (como CMV e EBV), mas o *status* de infecção do doador não significa contraindicação para o uso de órgãos desses doadores.

7.4.1.2 Arboviroses

Embora exista o potencial de transmissão das arboviroses para o receptor proveniente do doador, a comprovação de transmissão é limitada apenas a alguns patógenos. Existem relatos de transmissão por doador de órgão sólido do vírus do Nilo Ocidental (WNV) (ANESI *et al.* 2019) e do vírus da dengue (DENV) (SAIGAL *et al.*, 2013; GUPTA *et al.*, 2016; ROSSO *et al.*, 2018; MATHEW *et al.*, 2019). Embora existam casos de transmissão em receptores de transplante por meio do uso de produtos de sangue do vírus Zika (ZIKV) (BARJAS-CASTRO *et al.* 2016) e do vírus vacinal da febre amarela (CDC, 2010.), não há, até o momento, relato de transmissão dessas arboviroses por doador de órgão sólido. Até o momento, não há casos de transmissão do vírus Chikungunya (CHIK) por produtos de sangue, células, órgãos e tecidos.

Recentemente, outros arbovírus transmitidos pelo doador também foram descritos – o vírus da encefalite transmitida por carrapatos (LIPOWSKI *et al.* 2017) e o vírus Borna (SCHLOTTAU *et al.*, 2018) na Europa. Doadores com infecção aguda por arboviroses devem ser descartados. Em situações de circulação endêmica das arboviroses, como no Brasil, é fundamental avaliar a história clínica dos doadores para afastar infecção aguda por arboviroses, o que representa contraindicação para o uso de órgãos por 30 dias a partir do teste positivo ou do início dos sintomas.

O uso de testes moleculares para identificação rápida de doadores virêmicos assintomáticos é uma estratégia interessante em períodos de alta circulação desses vírus, mas depende da disponibilidade dos testes de reação em cadeia de polimerase (PCR) e da viabilidade logística de disponibilização do resultado em tempo hábil para a realização do procedimento, sem que impacte, de forma negativa, na atividade de transplante.

7.4.1.3 Hepatites virais

As hepatites virais A, B, C D e E representam um risco para transmissão por meio do uso de órgãos de doadores virêmicos nas fases agudas e crônicas das infecções (hepatites B, C e D). Doadores com hepatite aguda não devem ser

aceitos para doação. O rastreio sorológico para hepatites virais dos doadores é feito para hepatites B e C para investigação da possibilidade de infecção crônica virêmica assintomática, o que contraindica a doação, exceto em situações especiais, com a anuência da equipe do transplante e do receptor, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Doadores com marcador sorológico para hepatite B podem ser utilizados, a depender do estado sorológico do doador e receptor, tipo de transplante e disponibilidade de uso profilático de antiviral e imunoglobulina específica hiperimune (ABDALA *et al.* 2012). Assim, doadores com hepatite B crônica virêmicos (definido por presença de HBsAg ou DNA-VHB no sangue) são usados apenas em situações especiais, preferencialmente para receptores com hepatite B ou receptores sem hepatite B que devem receber profilaxia antiviral para o VHB e imunoglobulina hiperimune. Esses receptores devem ser monitorados ao longo do período pós-transplante (AYOUB; MARTIN; BHAMIDIMARRI, I 2018).

Doadores anti-HBC positivos podem ser aceitos para receptores com marcador sorológico positivo para hepatite B, fazendo-se uso de profilaxia com antiviral para todos os receptores e associação com imunoglobulina hiperimune para os receptores de transplante hepático (ABDALA *et al.*, 2012). O uso de doadores com hepatite C (antivírus da hepatite C – VHC – positivo) pode ser considerado tanto em situações de urgência como em situações de rotina apenas para receptor anti-VHC soropositivo virêmico (JONES *et al.*, 2020).

No caso de transplante hepático, é indicada biópsia hepática do doador, e o órgão é recusado se houver hepatopatia pelo VHC (ABDALA *et al.*, 2012). A possibilidade de o receptor adquirir um genótipo de VHC do doador diferente de seu genótipo foi reportada em um receptor de transplante renal (WIDELL *et al.*, 1995). O vírus da hepatite D é um vírus defectivo que necessita da presença do antígeno de superfície do VHB para se replicar. Assim, o vírus da hepatite D (VHD) só pode ser transmitido de doadores com coinfeção VHC/VHD, ou, mais raramente, de doadores com infecção pelo VHD em receptores com infecção pelo VHB (superinfecção). Assim, a transmissão do HVD pode ser evitada pelo rastreio sorológico do VHB dos doadores de órgãos (WHITE *et al.*, 2019).

7.4.1.4 HIV

Desde a introdução da triagem sorológica de rotina dos doadores de células, tecidos e órgãos para HIV que se iniciou em 1985, o número de casos de infecção pelo HIV derivada de doador caiu drasticamente. Entretanto, casos de transmissão de HIV ainda têm sido reportados, em geral envolvendo doadores

de risco para infecção pelo HIV e uso de testes sorológicos – cujo intervalo entre a infecção e a detecção do teste positivo é superior aos testes moleculares (WHITE *et al.*, 2019). Exceto em situações especiais de programas de transplante de doadores HIV positivos para receptores HIV positivos, o doador HIV positivo é contraindicado para doação.

7.4.1.5 Vírus linfotrópico da célula T humana

O HTLV é um vírus de distribuição heterogênea que causa infecção assintomática na maioria das pessoas. Em uma pequena proporção de pacientes, entretanto, o HTLV-1 está associado ao desenvolvimento de linfoma ou leucemia aguda de células T (2 a 5%) após 20 a 30 anos de infecção e paraparesia espástica tropical (0,25 a 4%). O HTLV-2 não está associado a nenhuma doença humana.

Embora existam casos de transmissão de HTLV 1/2 por órgão transplantado, a evolução dos pacientes infectados em geral é boa, sem associação com doenças após aquisição de HTLV-1 (WHITE *et al.*, 2019; KAUL; SHARMA, 2019). Com isso, o rastreamento sorológico de doadores para HTLV-1/2 não é uniformemente indicado. No Brasil, o vírus está presente em todas as regiões, com taxas de soroprevalência <0,1 a 1,8%; as maiores taxas são reportadas na Bahia, Pernambuco e Pará, e altas taxas de endemicidade nas populações indígenas (de até 34% de soroprevalência) (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2002).

O rastreamento sorológico de HTLV-1/2 dos doadores de órgãos deve ser feito com teste que permita distinguir doadores soropositivos para HTLV-1/2, devendo os doadores soropositivos para HTLV ser descartados.

7.4.1.6 Vírus respiratórios

Até o momento não há evidência do risco de transmissão dos vírus respiratórios por meio de órgãos transplantados, mesmo em situações de transplante de pulmão, exceto para o vírus influenza e, mais recentemente, a preocupação com o SARS-CoV-2, associado à Covid-19. Doadores com infecção por influenza não são virêmicos, mas doadores em tratamento de influenza por menos de 10 dias ou aqueles que foram a óbito por influenza não devem doar pulmão e intestino (HALLIDAY, *et al.*, 2012).

Em relação ao SARS-CoV-2, embora até o momento não existam casos relatados de transmissão do vírus por meio de células, órgãos e tecidos, há o risco potencial dessa transmissão ocorrer, e, portanto, todos os doadores devem ser rastreados para exposição ou diagnóstico da Covid-19 antes da doação (KUMAR *et al.*, 2020). Seguindo as recomendações atuais do Ministério da

Saúde do Brasil, está contraindicada a doação de órgãos e tecidos provenientes de doador com Covid-19 confirmada, doador com teste PCR via transcriptase reversa para SARS-CoV-2 positivo, ou doador com síndrome respiratória aguda grave (SARS) sem etiologia definida e teste laboratorial para Covid-19 não realizado.

Devido ao risco teórico de transmissão pelo transplante e risco de exposição dos profissionais de saúde, todos os doadores devem ser rastreados para infecção por SARS-CoV-2 por exame clínico e laboratorial na avaliação pré-transplante. O teste de PCR via transcriptase reversa em amostras respiratórias de vias aéreas superiores e/ou inferiores (esta última recomendada para a doação de pulmão) deve ser feito até 24 a 72 horas antes da doação. Órgãos de doadores com Covid-19 prévia e teste PCR via transcriptase reversa negativo são aceitáveis para doação. A doação de pulmão e intestino de doadores com teste PCR via transcriptase reversa positivo deve ser excluída, e três casos de infecção por Covid-19 derivada de doador foram relatados em receptores de transplante de pulmão (KAUL; SHARMA, 2021; KUMAR *et al.*, 2021). Entretanto, diante das evidências crescentes do uso seguro de órgãos extrapulmonares de doadores com teste de PCR via transcriptase reversa positivos, os critérios de aceite de órgãos de doadores com teste PCR via transcriptase reversa positivo foram atualizados (BRASIL, 2022). Assim, doador com teste PCR via transcriptase reversa positivo sem história clínica de Covid-19, ou com início dos sintomas entre 10 e 21 dias da doação e resolução do quadro clínico, ou início dos sintomas há mais de 90 dias e resolução do quadro clínico podem ser aceitos, exceto para doação de pulmão e intestino. Doador com teste PCR via transcriptase reversa positivo e início dos sintomas entre 21 e 90 dias da doação e resolução do quadro clínico podem ser aceitos, considerando-se a possibilidade de aceite do pulmão para transplante em casos de urgência com priorização em lista.

Doadores com Covid-19 e início de sintomas há menos de 10 dias, doadores com síndrome gripal ou SARS sem etiologia definida (com teste laboratorial não realizado, inconclusivo, ou não detectado, confirmada) e doadores com Covid-19 e início de sintomas há menos de 21 dias com hospitalização sem resolução dos sintomas seguem com contraindicação absoluta para doação de órgãos.

As recomendações atuais de aceitação de órgãos para transplante, exceto pulmão e intestino, baseiam-se na ausência de transmissão de SARS-CoV-2 em transplantes de órgãos, exceto pulmão, e no risco aumentado de morbimortalidade em candidatos a transplante que permanecem em lista de espera, suportadas

por dados de literatura. Entretanto, a experiência nesse cenário é limitada, e os resultados de longo-prazo do transplante de órgãos de doadores falecidos com teste de PCR via transcriptase reversa positivo ainda são desconhecidos. Recomenda-se que, face à decisão de prosseguir ao transplante com órgãos de doadores falecidos com teste de PCR via transcriptase reversa positivo, os centros de transplante informem ao potencial candidato ao transplante que o doador foi testado positivo e obtenham assinatura de Termo de Consentimento reconhecendo a condição do doador e autorizando o transplante. A decisão de prosseguir ou não ao transplante de órgão não pulmonar/ não intestino de um doador com teste de PCR via transcriptase reversa positivo deve ser independente da história de vacinação e/ou infecção prévia do doador e/ou candidato ao transplante. É importante salientar que a Nota Técnica n.º 24/2022 estabelece que os centros transplantadores que realizarem transplante com órgãos provenientes de doadores com PCR via transcriptase reversa positiva para SARS-CoV-2 devem, obrigatoriamente, notificar as Centrais Estaduais de Transplante e a Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplantes, que manterá informada a Gerência de Hemo e Biovigilância e Vigilância pós-Uso de Alimentos, Cosméticos e Produtos Saneantes (GHBIO), para controle e monitoramento dos casos e das reações adversas nos receptores, caso ocorram (BRASIL, 2022).

7.4.1.7 Outros vírus

A raiva, uma doença viral evitável por vacina, com uma das maiores taxas de mortalidade, próxima a 100%, continua afetando um grande número de pessoas ao redor do mundo, com registro de quase 60 mil óbitos por ano (WHO, 2017). Cerca de 99% dos casos de raiva humana são transmitidos por meio de mordida de cães infectados. Entretanto, em pacientes transplantados, todos os casos de raiva relatados até o momento foram transmitidos por tecidos e órgãos, com altas taxas morbidade e mortalidade (BRONNERT *et al.*, 2007; MAIER *et al.*, 2010; WAGGONER; SODA; DERESINSKI, 2013; ZHOU *et al.*, 2016).

Os doadores usualmente apresentavam história de exposição à mordida de animais e sinais e sintomas de doença neurológica no momento da captação. A triagem epidemiológica e clínica é fundamental para prevenção dos casos de transmissão de raiva pelo doador, uma vez que a situação de raiva no receptor de transplante é rara, e o teste diagnóstico de raiva de rastreamento está disponível.

O vírus da coriomeningite linfocitária é um arenavírus isolado pela primeira vez em 1933. Sua prevalência no mundo é baixa, e o vírus é adquirido por meio da exposição indireta ou direta a secreções aerolizadas de camundongos domésticos. Na população geral, a infecção é assintomática ou causa apenas uma doença leve com baixa letalidade. Em indivíduos imunocomprometidos, entretanto, a infecção está associada a um quadro de meningite asséptica com alta letalidade.

A transmissão de pessoa para pessoa pode ocorrer por meio de transmissão materno-fetal e por transplante de órgãos. Existem 20 casos de coriomeningite linfocitárias reportados em pacientes transplantados de órgãos sólidos, distribuídos em seis grupos de transmissores relacionados a um doador em comum (CDC, 2008; FISCHER *et al.*, 2006. PALACIOS *et al.*, 2008. MACNEIL *et al.*, 2021; MATHUR *et al.*, 2017). Todos desenvolveram febre, letargia, leucopenia e envolvimento do sistema nervoso central, e 15 deles evoluíram a óbito. Nenhum dos doadores apresentava sinais clínicos de infecção no momento da captação, mas um doador tinha história de contato com um *hamster* infectado com cepa do vírus idêntica à detectada no receptor (FISHER *et al.*, 2006).

A sorologia para o vírus da coriomeningite linfocitária foi realizada retrospectivamente e foi negativa em todos os casos. No entanto, falta evidência da utilidade de testes diagnósticos de rastreio para a coriomeningite linfocitária, e a triagem laboratorial não é recomendada até o momento. Todos os receptores de órgãos e tecidos que evoluam com meningoencefalite sem elucidação diagnóstica durante o período pós-transplante devem ser avaliados para a possibilidade de coriomeningite linfocitária, raiva e outras doenças incomuns, que não fazem parte do rastreio de rotina do doador no momento da captação de órgãos e tecidos.

7.4.2 Doenças por bactérias

7.4.2.1 Infecções bacterianas agudas – com e sem foco, com e sem agente isolado

Infecções bacterianas podem ser transmitidas por doadores. Bacteremias no doador que são causadas por bacilos *Gram*-negativos têm sido associadas a maior risco de transmissão e piores resultados quando comparadas a bacteremias por bactérias *Gram*-positivas (GREEN *et al.*, 2015).

As maiores taxas de transmissão ocorrem com *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (GREEN *et al.*, 2015; YUAN *et al.*, 2016). O risco de

transmissão de bactéria do doador para o receptor não foi relacionado ao tipo de órgão transplantado. Entretanto, o uso de órgãos de doadores com infecção bacteriana documentada, com ou sem isolamento do agente bacteriano em hemocultura ou outros materiais clínicos, pode ser utilizado com segurança desde que os doadores estejam em tratamento com antimicrobiano adequado (espectro e dose) por, pelo menos, 24 a 48 horas; não haja evidência de infecção envolvendo o aloenxerto e o doador tenha apresentado resposta clínica favorável.

Mediante o uso de órgãos de doadores com infecção bacteriana, o receptor deverá receber de 7 a 14 dias de antibiótico selecionado, de acordo com o tratamento do doador (LEN *et al.*, 2014; WOLFE; ISON, 2019). Utilizando essas premissas, o uso de órgãos de doadores bacterêmicos não implica em maior risco de complicações infecciosas ou diminuição da sobrevida do enxerto ou do paciente. Doadores bacterêmicos, que tenham evidência de focos metastáticos – como infecção embólica do enxerto ou endocardite, devem ser considerados apenas em situações de exceção, pelo maior risco de transmissão da infecção nesses casos, e os receptores devem receber terapia antimicrobiana por tempo mais prolongado (WOLFE; ISON, 2019).

Doadores com meningite bacteriana documentada podem ser aceitos desde que os receptores recebam tratamento antimicrobiano adequado, por tempo determinado, de acordo com o agente bacteriano (por exemplo: 7 dias para *Neisseria meningitidis*, 10 a 14 dias para *Streptococcus pneumoniae* e 7 a 10 dias para *Haemophilus influenzae*). Meningite bacteriana causada por organismos altamente virulentos ou intracelulares, como espécies de *Listeria* ou micobacterias, ainda é considerada contraindicação para o transplante na maioria dos centros.

7.4.2.2 Infecção bacteriana não reconhecida

Aproximadamente 5% dos doadores apresentam bacteremia sem manifestação clínica no momento da captação de órgãos (bacteremia oculta) (FREEMAN *et al.*, 1999; LUMBRERAS *et al.*, 2001). Doadores sem suspeita de infecção também podem apresentar culturas positivas de urina (ao redor de 5%) e líquido de preservação (LEN *et al.*, 2008; ZIBARI *et al.*, 2000). Esses pacientes não apresentam suspeita de infecção no momento da captação. No entanto, febre nas últimas 24 horas após explante (LUMBRERAS *et al.*, 2001) e estadia em unidade de terapia intensiva por mais de 3 dias (CERUTTI *et al.*, 2006) foram fatores preditivos importantes de bacteremia oculta no doador.

Nos casos de infecção bacteriana não reconhecida, os resultados de hemoculturas do doador não estão disponíveis no momento do transplante. Entretanto, a equipe transplantadora deve ser informada imediatamente do resultado positivo para início da antibioticoterapia direcionada do receptor o mais rapidamente possível.

7.4.2.3 Infecções por bactérias multidrogas resistentes

Doadores com infecções por bactérias multidrogas resistentes (MDR) exigem discussão cuidadosa com a equipe de doenças infecciosas de transplantes antes de aceitar os órgãos. A avaliação de risco-benefício é necessária para conduzir as decisões de aceite do órgão e definir a conduta antimicrobiana no receptor (WOLFE; ISON, 2019).

Na prática, define-se bactéria MDR o isolado com resistência antimicrobiana a pelo menos um medicamento em três ou mais categorias de antimicrobianos. Embora as taxas de transmissão de infecção bacteriana sejam similares em infecções por bactérias MDR ou não MDR, a utilização de órgãos de doadores com infecções por bactérias MDR está associada a um atraso no início de terapia antimicrobiana efetiva e a altas taxas de mortalidade (CERUTTI *et al.*, 2006; ANESI *et al.*, 2019).

Muitos dos doadores com infecção por bactéria MDR não são identificados no pré-transplante, e a profilaxia cirúrgica adotada de rotina usualmente não tem ação antimicrobiana para o agente MDR. Por isso, é importante a pronta comunicação entre as centrais de captação de órgãos e os centros transplantadores (ISON *et al.*, 2013). Os fatores de risco para culturas positivas com bactérias MDR em doadores são hepatite C, necessidade de diálise, transplante de células-tronco hematopoiéticas prévio e exposição a antibióticos de amplo espectro (ANESI *et al.*, 2019).

A maior parte das infecções por bactérias MDR incluem bactérias *Gram*-negativas, sobretudo as enterobactérias, e os *Gram*-negativos não fermentadores resistentes a carbapenêmicos. Em estudo avaliando o risco de transmissão de bactérias *Gram*-negativas resistentes a carbapenêmicos, os autores demonstraram que o risco está relacionado com o sítio de infecção no doador e o manejo da infecção no receptor (MULARONI *et al.*, 2015). Nesse estudo, a transmissão de bactéria MDR ocorreu apenas em receptores classificados de alto risco de transmissão (aqueles cujo doadores de órgão apresentavam bacteremia ou infecção do aloenxerto) que receberam terapia antimicrobiana direcionada por menos de 7 dias ou iniciada após 7 dias.

Em situações em que é conhecida a infecção por bactéria MDR no doador pré-transplante, a recusa do doador deve ser considerada, se não houver terapia antimicrobiana disponível para o agente isolado, e ou antimicrobiano com biodisponibilidade adequada para tratar infecções localizadas.

7.4.2.4 Infecções por micobactérias

A tuberculose continua sendo uma importante doença em saúde pública. Estimam-se 2 a 3 bilhões de pessoas infectadas no mundo e 10 milhões de casos da doença em 2018 (WHO, 2019). O Brasil se mantém no grupo dos 22 países com números mais altos de casos de tuberculose por ano, com estimativa de 45 (39 a 52) casos por 100 mil habitantes em 2018 (WHO, 2019). A incidência de *Mycobacterium tuberculosis* MDR no Brasil é rara – inferior a 3%.

As taxas de incidência de tuberculose nos pacientes transplantados seguem as de incidência na população geral, porém a incidência de tuberculose em receptores de transplante sólidos é 20 a 74 vezes a da população geral (TORRE-CISNEROS *et al.*, 2009; BUMBACEA *et al.*, 2012), mostrando-se maior em receptores de transplante de pulmão, quando comparada aos demais receptores de órgãos sólidos (TORRE-CISNEROS *et al.*, 2009).

A tuberculose pós-transplante está associada a taxas mais elevadas de morbidade e mortalidade comparadas às da população geral. Muitas vezes, o diagnóstico da tuberculose no paciente transplantado é tardio devido às apresentações clínicas não usuais, frequente acometimento extrapulmonar e doença disseminada (BUMBACEA *et al.*, 2012; AGUADO *et al.*, 2009; SUBRAMANIAN; MORRIS, 2013; HORNE *et al.*, 2013).

A interação entre medicamentos imunossupressores e antituberculose, sobretudo entre os inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e a rifampicina, está associada a maior risco de rejeição do aloenxerto no paciente transplantado em tratamento de tuberculose. Devido a isso, a prevenção da doença no pós-transplante é importante na evolução do órgão e do paciente transplantado. A reativação de foco de tuberculose latente é a principal causa de tuberculose pós-transplante. Outras formas de doença no paciente transplantado são a tuberculose primária por exposição pós-transplante e a aquisição da micobactéria pelo doador com doença ativa (BUMBACEA *et al.*, 2012).

Define-se infecção latente por tuberculose todo indivíduo com evidência de exposição a *M. tuberculosis* e resposta imune adquirida a *M. tuberculosis* na ausência de manifestações de atividade da doença (ausência de febre,

sudorese, perda de peso, tosse, dentre outras). A exposição a *M. tuberculosis* pode ser identificada por critério epidemiológico (contato com indivíduo com tuberculose ativa sem histórico de tratamento de infecção latente após o contato), radiológico (sinais de lesão residual de tuberculose em parênquima pulmonar) e/ou imunológico (teste tuberculínico positivo e ou teste de liberação de gama interferon por linfócitos ativados por peptídeos de *M. tuberculosis in vitro* – os testes de IGRA, *interferon gamma release assay*) (WHO, 2019).

Estima-se que a tuberculose pós-transplante transmitida por meio da infecção ativa de *M. tuberculosis* do doador para o receptor ocorra em cerca de 5% dos casos, e a doença no receptor usualmente envolve o aloenxerto e está associada a alta morbidade e mortalidade (BUMBACEA *et al.*, 2012). Embora seja possível o risco de transmissão para o doador de infecção latente pela *M. tuberculosis*, este ainda não está determinado. Todos os doadores de órgãos devem ser avaliados quanto ao risco de tuberculose ativa no momento da doação (SANTORO-LOPES *et al.*, 2018).

Os doadores de transplante intervivos devem ser submetidos a uma história clínica e à avaliação radiológica para descartarem doença ativa. No caso de diagnóstico de doença ativa, a doação deve ser postergada até tratamento adequado da tuberculose com exames microbiológicos negativos.

A investigação e o tratamento da infecção latente do doador intervivo antes da doação têm sido indicados na maioria das recomendações internacionais (BUMBACEA *et al.*, 2012; SUBRAMANIAN; MORRIS, 2013; SANTORO-LOPES *et al.*, 2018), embora o impacto dessa medida na prevenção da transmissão de *M. tuberculosis* ainda não seja claro.

Os doadores falecidos devem ser investigados para o risco de tuberculose ativa pela história médica, e órgãos de doadores com tuberculose ativa não devem ser aceitos (SANTORO-LOPES *et al.*, 2018). Em caso de diagnóstico da doença ativa no doador tornar-se disponível apenas após o transplante, a terapia antituberculose deve ser iniciada imediatamente no receptor, de acordo com as recomendações de tratamento locais (SANTORO-LOPES *et al.*, 2018).

Órgãos de doadores com tratamento de tuberculose há pelo menos 6 meses podem ser aceitos. A investigação da tuberculose latente nos doadores falecidos não está indicada, pois o tempo não permite a realização de teste tuberculínico e os testes de IGRA não estão validados para doador falecido. O diagnóstico de tuberculose latente no doador não é critério de contra-indicação da doação, mas o tratamento da infecção latente no receptor deve ser considerado, especialmente nos casos de transplante pulmonar (SANTORO-LOPES *et al.*, 2018).

7.4.3 Doenças por fungos

7.4.3.1 Fungos endêmicos – *histo, cripto e paracocco*

7.4.3.1.1 Histoplasmose

A transmissão da histoplasmose pelo doador é uma ocorrência rara, e, assim, o teste de rotina de todos os doadores de uma área endêmica não se faz necessário. Doadores de áreas endêmicas que manifestam doença ou apresentam achados que podem ser relacionados à histoplasmose devem ser submetidos a exames específicos, como cultura de líquidos biológicos e/ou tecidos, teste de antígeno, sorologia e histopatologia do tecido (SINGH *et al.*, 2012). No entanto, o processo de doação não deve ser postergado; caso haja positividade destes exames, os receptores devem ser reavaliados.

O achado mais frequente é a presença de granulomas nos tecidos, podendo inclusive ser visualizada levedura morfológicamente consistente com histoplasma no enxerto ou outros tecidos de doadores. A conduta não está bem estabelecida, mas a profilaxia com itraconazol pode ser considerada particularmente para receptores de pulmão. Se infecção de doador falecido for confirmada, recomenda-se tratamento antifúngico no receptor. Doadores vivos com histoplasmose ativa devem ser tratados com terapia antifúngica por 3 a 6 meses antes doação de órgãos (WHEAT *et al.*, 2007; MILLER; ASSI, 2013).

7.4.3.1.2 Paracoccidiodomicose

Doadores que residem, residiram ou viajaram para áreas rurais endêmicas, especialmente aqueles que trabalharam em áreas rurais, devem ser considerados de risco e submetidos a uma radiografia de tórax, teste cutâneo e sorologia específica (imunodifusão, preferencialmente). Pesquisa e cultura do fungo devem ser realizadas em órgãos ou tecidos com lesões suspeitas (TELES; MARTINS, 2011; SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

Considerando a escassez de dados disponíveis, não é recomendado aceitar órgão de doador com doença ativa. Para um doador vivo com doença ativa, o tratamento por no mínimo 6 meses é recomendado antes da doação, quando possível. Pode-se considerar o transplante de órgão de um doador com história ou outra evidência de infecção, mas sem doença ativa. Ao usar um órgão de um doador infectado, profilaxia com itraconazol 400mg por dia, por 12 meses, é recomendada, e o receptor deve ser acompanhado regularmente com sorologia, por, no mínimo, 12 meses (ABDALA *et al.* 2018; BATISTA *et al.*, 2012).

7.4.3.1.3 Criptococose

A criptococose ocorre em 0,3% a 5% dos receptores de transplante, principalmente como resultado de infecção reativada. Poucos casos de infecção transmitida pelo doador foram descritos (WHITE *et al.*, 2018). Doadores com alterações neurológicas ou pulmonares sem etiologia definida devem ser testados para antígeno criptocócico sérico (ABDALA *et al.*, 2018; WHITE *et al.*, 2018).

A decisão de usar órgãos de doadores com antígeno positivo sem evidência de doença deve ser individualizada. Nessa situação, a profilaxia antifúngica para os receptores pode ser benéfica. O transplante de órgãos de doadores com criptococose ativa deve ser evitado, considerando que essas infecções são difíceis de tratar (ABDALA *et al.* 2018). As diretrizes norte-americanas recomendam que órgãos de doadores com doença criptocócica não tratada devem ser evitados, exceto em circunstâncias que salvam vidas. Nos casos em que o doador está recebendo tratamento antifúngico para doença criptocócica, a decisão da utilização do órgão deve ser individualizada e, preferencialmente, a doença não deve estar em atividade. Se a transmissão de criptococose ocorrer, infecções extraneurais de leves a moderadas podem ser tratadas com fluconazol. Em casos graves com doença disseminada, há indicação de tratamento de indução utilizando uma formulação lipídica de anfotericina B e flucitosina, seguida por consolidação e terapia de manutenção com fluconazol por 6 a 12 meses (SINGH *et al.*, 2012)

7.4.3.1.4 Candida

7.4.3.1.4.1 Candidíase no transplante renal

Candidíase derivada de doador ocorre em aproximadamente um a cada mil transplantes renais, normalmente como resultado de contaminação do fluido de preservação antes ou no momento de obtenção de órgãos (SINGH *et al.*, 2012). A ruptura de víscera abdominal é frequente como fonte provável da contaminação (ALBANO *et al.*, 2009).

A transmissão de doadores com candidemia também foi relatada (ISON *et al.* 2009). Em receptores de rim, a candidíase derivada de um doador pode apresentar-se como candidemia, urinoma infectado, hematoma perineal, abscesso ou bola fúngica, assim como também podem ocorrer complicações vasculares, como, por exemplo, aneurisma micótico e ruptura anastomótica.

Fluconazol é o medicamento preferido para tratamento ou prevenção de candidíase derivada de doador (SINGH *et al.*, 2012). Na ausência de infecção

clínica, terapia antifúngica empírica pode ser descontinuada após 2 semanas. Para pacientes com evidências clínicas ou microbiológicas de infecção, a terapia deve ser estendida por 4 a 6 semanas, dependendo dos resultados de imagens, culturas e dados clínicos. Se houver complicações vasculares, um mínimo de 6 semanas de tratamento antifúngico é recomendado (SINGH *et al.*, 2012). Quando se comprova a presença de *Candida* no líquido de preservação ou em casos de perfuração intestinal documentada no doador, o tratamento antifúngico profilático deve ser iniciado no receptor (SINGH *et al.*, 2012). As diretrizes norte-americanas destacam que a candidúria do doador não é uma contraindicação à doação de rim, desde que o receptor receba o antifúngico adequado. Entretanto, doadores com candidemia não tratada devem ser descartados (SINGH *et al.*, 2012).

7.4.3.1.4.2 Candidíase no transplante de órgãos abdominais

Contaminação do fluido de preservação com *Candida* ocorre com relativa frequência no transplante de fígado (~4% de fluidos de preservação), e a profilaxia antifúngica é comumente administrada a receptores de transplante de fígado considerados em risco de infecções fúngicas invasivas (SINGH *et al.*, 2012). Quando *Candida* é recuperada do líquido de preservação ou há contaminação intestinal durante a retirada do órgão, os receptores de transplante de fígado devem receber terapia antifúngica empírica por 2 semanas.

7.4.3.1.4.3 Candidíase no transplante de órgãos torácicos

Espécies de *Candida* frequentemente colonizam a orofaringe e comumente aparecem em culturas do trato respiratório. A profilaxia com antifúngico é administrada no transplante de pulmão (DUMMER *et al.*, 2004). No entanto, se a profilaxia não é administrada e houver comprovação de *Candida* em secreção broncopulmonar do doador, a terapia empírica deve ser considerada e mantida, até que haja integridade da anastomose brônquica (WHITE *et al.*, 2018).

7.4.4 Doenças por parasitas e protozoários

7.4.4.1 Doença de Chagas

A doença chagásica é endêmica na América Latina, com aproximadamente 6 milhões de pessoas infectadas, 30 mil novos casos na região e cerca de 14 mil mortes ao ano (CHAGAS, 2020). A doença de Chagas importada é reconhecida como um problema emergente nos Estados Unidos e na Europa devido à

imigração oriunda da América Latina. Estima-se que existam mais de 80 mil casos na Europa e mais de 300 mil nos Estados Unidos.

Os doadores oriundos de regiões endêmicas ou que passaram um tempo significativo em regiões endêmicas apresentam risco de potencial infecção e transmissão da doença de Chagas. Neles deve ser feito o rastreamento sistemático antes do transplante. No Brasil, o rastreio para doença de Chagas é feito em todos os doadores (FRANCO-PAREDES *et al.*, 2010; PIERROTTI; KOTTON, 2015; PIERROTTI *et al.*, 2018). O diagnóstico sorológico da doença crônica é baseado na positividade de dois métodos sorológicos convencionais ou, optando-se por métodos de triagens altamente sensíveis (como métodos de Ortho® ELISA), apenas um método positivo (WHO, 2019).

As técnicas sorológicas convencionais são ensaio imunoenzimático, imunofluorescência indireta e hemaglutinação indireta. Em caso de sorologia inconclusiva (ou seja, um teste positivo e um negativo), um terceiro teste é necessário. Resultados sorológicos inconclusivos podem ser confirmados por PCR, que é capaz de detectar baixa parasitemia em pacientes crônicos. A PCR não deve ser usada como teste de triagem em pacientes crônicos, porque sua sensibilidade varia entre 40% e 95% na fase crônica, por causa da parasitemia intermitente.

Os critérios de aceitação do doador apoiam o uso de rins e fígados de doadores chagásicos crônicos, mas não indicam o uso do coração e intestinos. A decisão de aceitar um órgão de um doador infectado é um equilíbrio entre a urgência da necessidade do órgão e a aceitação do risco de possível infecção no receptor, tanto pela equipe médica quanto pelo receptor, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e decididamente informado, com a capacidade de diagnosticar e tratar a infecção, se ela vier a ocorrer (FRANCO-PAREDES *et al.*, 2010; PIERROTTI; KOTTON, 2015; PIERROTTI *et al.*, 2018).

Órgãos de doadores com infecção aguda, embora rara, devem ser adiados. O risco de infecção e transmissão, por meio do uso de rins e fígados de doadores cronicamente infectados é de cerca de 10 a 20%, e as taxas de transmissão, após o transplante cardíaco, são de 75% ou mais (FRANCO-PAREDES *et al.*, 2010; PIERROTTI *et al.*, 2018). Quando se aceita um doador de órgãos com positividade para doença de Chagas, deve ser feito um monitoramento cuidadoso, com avaliação clínica e parasitológica de 6 a 24 meses após o transplante para receptores soronegativos.

Não há, na literatura, estudo que valide um programa de monitoramento específico, mas a maioria costuma monitorar os pacientes durante os

primeiros 2 anos após o transplante, com exames laboratoriais de parasitemia, preferencialmente por métodos moleculares para detecção de baixas parasitemias antes do início dos sintomas.

Os testes parasitológicos de rotina podem detectar infecção subclínica antes da ocorrência de qualquer sintoma ou disfunção orgânica. Tais testes incluem análise direta de parasitemia (método de Strout), métodos moleculares, detecção patológica de parasitas em tecidos e sorologia. Se ocorrer transmissão, os testes devem ser realizados semanalmente durante o tratamento até, pelo menos, a obtenção de dois resultados negativos. Faltam dados sistemáticos sobre a eficácia da profilaxia para receptores após o transplante para prevenção da transmissão do *T. cruzi* de doadores positivos para receptores negativos.

O monitoramento de evidências de infecção de transmissão geralmente é preferível ao uso de terapia profilática. Para doadores vivos, a equipe de transplante deve realizar o tratamento pré-transplante, e a liberação do doador deve ser realizada o mais rapidamente possível após a conclusão do tratamento (PIERROTTI; KOTTON, 2015; PIERROTTI *et al.*, 2018). Em situações especiais, que requerem a realização do transplante antes de completar o tratamento, este não deve ser realizado antes de 14 dias do início da terapia para a doença de Chagas.

As opções de tratamento atuais para a doença de Chagas estão limitadas a apenas a dois medicamentos nitro-heterocíclicos antigos: benzonidazol e nifurtimox. O benzonidazol é a opção de tratamento geralmente preferida, devido à sua melhor tolerabilidade e à ausência de interação com os medicamentos imunossupressores. A dose padrão é de 5 a 7mg/kg por 24 horas, dividida em duas doses, e o tratamento dura geralmente 60 dias. A taxa média de recuperação entre os casos agudos é de 80% (PIERROTTI *et al.*, 2018).

A transmissão oral tem sido reportada e secundária ao uso de alimentos contaminados durante o preparo deles (suco de goiaba, caldo de cana ou açaí e seus derivados). Esses questionamentos podem ser reportados em doadores em regiões endêmicas (CLEMENTE *et al.*, 2018).

7.4.4.2 Leishmaniose

A leishmaniose é uma doença rara entre receptores de transplantes. A infecção pode causar leishmaniose cutânea, mucocutânea ou visceral. A forma visceral é a predominante descrita em receptores de órgãos sólidos. Os pacientes após o transplante podem desenvolver leishmaniose por infecção primária por meio de um vetor, da reativação de uma infecção latente, da transmissão por transfusão sanguínea ou na utilização de órgãos transplantados (CLEMENTE *et al.*, 2018).

Os doadores originários de países endêmicos têm risco potencial (embora indeterminado) de transmissão. Até o momento, na literatura, não há relato. A triagem de doadores possivelmente portadores de leishmaniose visceral não tem sido recomendada. Doadores de transplante intervivo com leishmaniose visceral ativa devem ser tratados antes da doação. A sorologia positiva ou outros marcadores de exposição prévia, sem evidência de infecção ativa, não é contraindicação à doação. Considerando os dados limitados sobre transmissão por órgãos transplantados ou transfusão sanguínea e a alta prevalência de doadores infectados assintomáticos sem transmissão comprovada, os órgãos não devem ser descartados.

No caso de haver aceite de doador de órgãos com leishmaniose visceral, recomenda-se que os receptores devam ser monitorados clinicamente periodicamente para a detecção de sinais e sintomas da doença pós-transplante (CLEMENTE *et al.*, 2018). O exame laboratorial por PCR sequencial pode ser útil para monitoramento laboratorial adicional (CLEMENTE *et al.*, 2018).

7.4.4.3 Malária

A malária deve ser considerada em qualquer doador que tenha viajado para áreas endêmicas. Dentre os casos de malária no mundo 10% ocorrem na América Latina, e cerca de 90% dos casos de malária nas Américas ocorrem na Bacia Amazônica, compartilhada por Brasil, Bolívia, Colômbia, Equador, Guiana Francesa, Peru, Suriname e Venezuela. Os outros 10% ocorrem em regiões não amazônicas, principalmente ao longo das áreas costeiras e vales andinos de várzea, bem como em alguns países das Américas do Norte e Central, México e Panamá (WHO, 2019).

O Brasil é responsável por 60% dos casos e cerca de 50% dos óbitos por malária que ocorrem na região. *Plasmodium vivax* é responsável por 75% dos casos de malária das Américas, seguido por *Plasmodium falciparum* (25%) e *Plasmodium malariae* (<0,1%) (AREVALO-HERRERA *et al.*, 2012). A malária é transmitida aos humanos pela picada de *Anopheles mosquitoes* infectados em áreas tropicais da África Subsaariana, Ásia, Oceania e América Latina. Menos comumente, a malária também pode ser transmitida por transfusão sanguínea, compartilhamento de seringas infectadas, transmissão materno-fetal ou via órgãos transplantados.

Embora a malária pós-transplante seja considerada um evento infeccioso raro, existe o risco de transmissão da infecção pelo doador infectado. Dessa maneira, um histórico epidemiológico relevante para a malária deve ser

investigado rotineiramente, devendo-se obter informações quanto ao local de nascimento, países e regiões de residência, histórico de viagens, histórico de malária nos últimos 3 anos, histórico de doença febril de causa não definida no caso de epidemiologia positiva e histórico de transfusões de sangue (PIERROTTI *et al.*, 2018). Se a história epidemiológica for positiva ou incerta, um teste laboratorial deve ser obtido.

Indivíduos provenientes de regiões endêmicas são geralmente expostos a várias infecções e adquirem um estado semi-imune, que permite a persistência de baixa parasitemia na ausência de sintomas. Na ausência de reexposições, essas infecções usualmente se resolvem após um determinado tempo, que varia conforme a espécie do *Plasmodium*: 2 anos para *P. falciparum*, 3 anos para *P. vivax* e *P. ovale* e provavelmente por muitos anos ou mesmo sem resolução para *P. malariae*.

Nesse contexto, o rastreamento laboratorial de indivíduos de áreas endêmicas pelos métodos usuais de esfregaço de sangue corado com Giemsa ou testes rápidos antigênicos não são suficientemente sensíveis para detecção da baixa parasitemia, e a presença de sorologia positiva, nesses pacientes, não define doença ativa. Assim, o desafio, no rastreamento desses pacientes, consiste na detecção da baixa parasitemia (parasitemia submicroscópica), que deve ser realizado preferencialmente com métodos de biologia molecular (PIERROTTI *et al.* 2018).

A presença de sorologia positiva nesses pacientes não define doença ativa. O teste sorológico pode ser considerado se o histórico de exposição do doador for desconhecido. O rastreamento laboratorial de indivíduos com epidemiologia positiva e sintomáticos com suspeita de malária deve ser feito com microscopia espessa de esfregaço de sangue corado com Giemsa, que continua o padrão-ouro para o diagnóstico da malária doença.

No cenário de transplante de fígado, a presença de uma fase hepática latente do *P. vivax* ou *P. ovale* após o tratamento bem-sucedido representa risco adicional para a transmissão da malária para o receptor. A triagem pré-transplante de esfregaços de sangue não identifica os hipnozoítos, formas infectantes do parasita que persistem dentro dos hepatócitos. Doadores infectados por *P. vivax* ou *P. ovale* com presença de hiponozoítas hepáticos podem transmitir malária para receptores de transplante hepático. Uma história epidemiológica, portanto, é obrigatória para se identificar esse risco nos doadores de fígado (PIERROTTI *et al.* 2018).

Todos os doadores potenciais com evidência de infecções ativas devem ter sua doação adiada até que sejam diagnosticados e tratados. Após o tratamento,

o período de adiamento deve seguir as diretrizes locais. As recomendações sobre o período de adiamento para doadores de risco para malária variam entre regiões e países, com base na endemicidade, disponibilidade de triagem de doadores e nível de risco de transmissão da malária (REESINK *et al.*, 2010). O tempo de adiamento para uso desse tipo de doador em países endêmicos é geralmente menor em comparação com os países não endêmicos. No Brasil, as recomendações de rastreamento e tempo de adiamento para aceite do doador são determinadas pelo Índice Parasitário Anual (IPA) da área onde vive ou mora o doador (BRASIL, 2013). Para a região endêmica amazônica, doadores com histórico de malária nos últimos 12 meses, histórico de febre nos últimos 30 dias ou estadia em regiões de altos IPA são excluídos sem indicação de triagem laboratorial. Doadores de regiões endêmicas assintomáticos que não preenchem os critérios descritos são aceitos. Fora da região amazônica, doadores com histórico de malária nos últimos 30 dias devem ser excluídos, aqueles com histórico de malária entre 30 dias e 12 meses devem ser submetidos à triagem de parasitemia, idealmente por teste molecular, e, se parasitemia positiva, eles devem ser excluídos. Doadores com histórico de malária por *P. malariae* devem ser permanentemente excluídos.

No caso de aceite de doador de órgãos com histórico de malária e, com base em casos relatados de transmissão de malária após o transplante em receptores de órgãos sólidos, tanto os doadores vivos quanto os receptores devem ser monitorados por ferramentas clínicas e laboratoriais prospectivamente após o transplante, idealmente por um período de 2 meses (PIERROTTI *et al.*, 2018). A detecção de DNA ou RNA de *Plasmodium* pela PCR é a melhor escolha. A terapia preventiva da malária para receptores de transplante não foi formalmente recomendada. No entanto, em caso de alto risco devido à exposição recente do doador ou infecção, a terapia preventiva pode ser considerada (PIERROTTI *et al.*, 2018).

7.4.4.4 Esquistossomose

A esquistossomose deve ser considerada em todos os indivíduos que residiram ou viajaram para áreas endêmicas com contato significativo com água doce. Os países que relatam transmissão ativa são Brasil, Venezuela, República Dominicana, Guadalupe, Martinica, Porto Rico, Santa Lúcia e Suriname (FRANCO-PAREDES *et al.*, 2010; PIERROTTI; KOTTON, 2015; CAMARGO *et al.*, 2018; MOURÃO *et al.*, 2018).

A transmissão de esquistossomose por aloenxerto de fígado pode causar infecção, mas bons resultados em longo prazo são relatados (LEN *et al.*, 2014;

CAMARGO *et al.*, 2018). Se o doador de órgãos for de região endêmica, a triagem deve ser feita por exame de fezes, testes sorológicos ou exame histológico do órgão explantado, o que pode demonstrar reação organulomatosa e/ou a presença de ovos do *Schistosoma mansoni* ou presença de fibrose periportal com reação inflamatória periovular. Na maioria dos casos, a esquistossomose no doador não é diagnosticada antes do transplante, porque os doadores são assintomáticos e os testes parasitológicos, falsamente negativos ou não realizados (LEN *et al.* 2014; CAMARGO *et al.* 2018).

A PCR é altamente sensível e pode oferecer valor agregado no diagnóstico da esquistossomose, se disponível. Os doadores vivos infectados podem ser aceitos, e, se possível, tratados antes da doação com dose única de praziquantel (20mg/kg/dose duas ou três vezes ao dia, durante 1 dia). Quando se aceita o doador de órgãos com esquistossomose, ou se ela só tiver sido detectada no exame histológico do órgão transplantado, devem-se monitorar o receptor por exame de fezes e sorologia ou ficar atento para qualquer complicação. O receptor só deve ser tratado se for encontrada excreção ativa de óvulos ou houver soroconversão (LEN *et al.*, 2014; CAMARGO *et al.*, 2018). A terapia preventiva de receptores permanece controversa devido à falta de efeito da terapia sobre os ovos e os vermes imaturos.

7.4.4.5 *Estrongiloidíase*

A transmissão de *estrongiloidíase* por doador de órgãos infectado foi bem documentada em receptores de todos os órgãos, e, infelizmente, isso ocorre com frequência. Os doadores de alto risco são aqueles que nasceram ou viveram em áreas endêmicas por um período significativo (CAMARGO *et al.*, 2018; MOURÃO *et al.*, 2018). As equipes de transplante devem estar vigilantes na busca de doadores falecidos com fatores de risco epidemiológico ou eosinofilia, embora a eosinofilia possa estar ausente em pacientes imunocomprometidos.

Os doadores de alto risco devem ser rastreados para infecção por *Strongyloides stercoralis* antes da doação, a qual deve ser tratada com ivermectina antes do transplante (dose 200mcg/kg ao dia, por 2 dias, devendo ser repetido em 2 semanas). Ensaios de imunoabsorção enzimática para anticorpos antinematoides de *Strongyloides* da classe da imunoglobulina G são os testes mais frequentemente usados para essa finalidade, embora, em certas regiões, as reações falso-positivas, devido a outros nematoides, dificultem a interpretação (CAMARGO *et al.*, 2018).

Para doadores vivos em potencial, podem-se realizar a sorologia e/ou a pesquisa nas fezes para ovos pesados. Os doadores falecidos podem ter o teste sorológico feito, embora isso não possa distinguir entre infecção ativa ou prévia em áreas endêmicas, e os resultados podem não estar disponíveis no momento da doação (CLEMENTE *et al.*, 2018; CAMARGO *et al.*, 2018).

Os doadores infectados devem ser aceitos e, se possível, tratados antes da doação. No caso de aceite do doador infectado, se doador vivo, ele deve ser tratado com ivermectina antes do transplante. Se não for viável fazer a triagem do doador antes do transplante, é recomendado tratar empiricamente o receptor com ivermectina (ciclo de 1 a 2 dias) após o transplante e fazer acompanhamento. Em áreas hiperendêmicas, com amplo acesso à ivermectina, doadores e receptores podem receber profilaxia universal de 1 a 2 dias, devido ao baixo custo e à baixa toxicidade do medicamento. A sorologia também pode ser usada em áreas não endêmicas. Em caso de dúvida, a recomendação é o tratamento empírico (CLEMENTE *et al.*, 2018; CAMARGO *et al.*, 2018).

7.4.4.6 Toxoplasmose

Toxoplasma gondii é um protozoário oportunista em indivíduos imunodeficientes que exibe prevalência mundial bastante variável, infectando 10 a 80% da população geral. O Brasil é considerado um país de alta prevalência de toxoplasmose, com taxas de positividade de 50 a 80% na população infantil (DUBEY *et al.*, 2012).

O curso da infecção é geralmente benigno, e a maioria dos indivíduos infectados permanece assintomático ou levemente sintomático. A toxoplasmose é transmitida por ingestão de cistos (carnívoros), ingestão de oocistos (contaminação fecal-oral), por infecção congênita, ou por transfusão de sangue ou transplante de tecidos e órgãos.

A aquisição de *T. gondii* por transplante é rara, mas está descrita em casos de transplantes de doadores positivos para receptores negativos para toxoplasmose. A prevalência de toxoplasmose adquirida por transmissão de órgãos nos Estados Unidos foi de 12,5% em receptores soronegativos e 25% em pacientes sem profilaxia. Na literatura, há relatos de maior infecção após transplante de rim, seguido em menor incidência de fígado, pâncreas e múltiplos órgãos. A maioria dos casos foi transmitida pelo doador (42%), que também teve taxa mais alta de disseminação e mortalidade (KHURANA; BATRA, 2016; NANAYAKKARA; SCHAENMAN, 2019).

A transmissão de toxoplasmose ocorre sobretudo no paciente transplantado cardíaco. Os casos de infecção derivada do doador devem ser

suspeitados principalmente nos casos de toxoplasmose que ocorrem nos primeiros 3 meses pós-transplante (ASSI; ROSENBLATT; MARSHALL, 2007; DEROUIN; PELLOUX, 2008; MARTIN *et al.*, 2011). A transmissão da infecção de um doador soropositivo que adquiriu infecção no passado para um receptor soronegativo (D+/R-) é máxima após o transplante cardíaco (50 a 75%), seguido pelo transplante de fígado (20%) e renal (<1%) transplantes, na ausência de profilaxia (NANAYAKKARA; SCHAENMAN, 2019).

A incidência de toxoplasmose em paciente transplantado cardíaco soronegativo, recebendo um órgão de um doador soropositivo sem uso de profilaxia, é de 50 a 75% (ORR *et al.*, 1994; GALLINO *et al.*, 1996). A toxoplasmose aguda adquirida por meio de doador é uma doença grave associada à alta mortalidade (CAMPBELL *et al.*, 2006). A sintomatologia clínica inclui encefalite, pneumonite, coriorretinite, meningite e envolvimento de múltiplos órgãos em oposição ao espectro autolimitado em indivíduos imunocompetentes (KHURANA; BATRA, 2016; CAMPBELL *et al.*, 2006).

Durante a imunossupressão induzida pós-transplante, os bradizoítas encistados no doador (no caso de uma infecção primária adquirida pelo aloenxerto) ou no receptor (no caso da reativação) transformam-se em taquizoítas em proliferação, que destroem as células infectadas. No caso de receptores soronegativos, a infecção costuma ser mais grave e se disseminar mais frequentemente pela ausência de imunidade antitoxoplasma preexistente. Além da toxoplasmose primária adquirida pelo aloenxerto no momento do transplante, a toxoplasmose no paciente transplantado também pode ser uma infecção primária por exposição pós-transplante, ou uma reativação de infecção latente.

Para receptores soropositivos pré-transplante, a reativação da infecção latente é rara e menos grave que a infecção transmitida pelo doador. Dados de literatura mostram que a incidência varia entre 9 e 56%, sendo governada por fatores como a prevalência de infecção na região e o uso e resposta à quimioprofilaxia (KHURANA; BATRA, 2016; NANAYAKKARA; SCHAENMAN, 2019).

Todo doador e receptor de transplante cardíaco deve realizar sorologia para toxoplasmose pré-transplante e, nos casos de discordância sorológica D+/R-, o receptor deve receber profilaxia com sulfametoxazol-trimetropin pós-transplante por pelo menos 6 meses. Nos casos de transplante de órgão não cardíaco, a realização da sorologia é opcional, mas quando optado pela não realização do exame pré-transplante, deve-se estocar material tanto do doador como do receptor no momento do transplante, para realização do teste pós-

transplante em caso de suspeita clínica de toxoplasmose transmitida pelo doador.

7.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A transmissão de doenças infecciosas inesperadas pelo doador pode ocorrer em todo procedimento de uso de órgãos, tecidos e células, e é fundamental manter elevado grau de suspeição de doença transmitida pelo doador diante das intercorrências apresentadas pelo receptor. A investigação dos demais receptores do mesmo doador pode trazer informações importantes da fonte comum (o doador) de transmissão do agente infeccioso. A notificação mediata da ocorrência de transmissão de doença infecciosa é fundamental.

A biovigilância das doenças transmissíveis pelo doador é um desafio contínuo, que visa à qualidade e segurança do processo de transplante; à segurança do receptor e à garantia da adequada oferta de órgãos, tecidos e células para atendimento da demanda e manutenção dos processos de transplante de células, órgãos e tecidos. As recomendações de rastreio do doador e das situações de aceite ou exclusão do doador constituem um processo contínuo, e condições do doador que foram critérios de exclusão absoluto no passado podem deixar de sê-lo. Investimentos contínuos na melhoria da avaliação epidemiológica e no desenvolvimento de técnicas diagnósticas laboratoriais mais sensíveis e específicas são fundamentais para a redução do risco de transmissão de infecções pelo doador no transplante de células, órgãos e tecidos.

7.6 RECOMENDAÇÕES BÁSICAS PARA MINIMIZAR OS RISCOS DE TRANSMISSÃO DE INFECÇÃO PELO DOADOR NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS, ÓRGÃOS E TECIDOS

1. Realizar avaliação de sinais e sintomas infecciosos e triagem infecciosas pré-transplante no doador universal (Anexo 7.1).
2. Avaliar as recomendações para o uso ou a exclusão de doadores com diagnóstico de infecção.
3. Garantir a adequação dos protocolos, conforme as características epidemiológicas regionais e dos serviços.
4. Garantir a notificação dos eventos infecciosos e seguimentos dos casos.
5. Treinar permanentemente as equipes envolvidas em todos os processos do ciclo, desde identificação do doador, captação dos órgãos, tecidos e

células, condicionamento, transporte, transplante até seguimento do receptor

6. Garantir a biossegurança no processo de manutenção, captação e transporte dos órgãos, tecidos e células.
7. Estabelecer protocolos de controle de infecções e medidas de prevenção.
8. Garantir técnicas laboratoriais adequadas.
9. Avaliar riscos epidemiológicos dos doadores documentada.
10. Estabelecer protocolos de seguimento para os casos com risco de transmissão pelo doador.

7.7 RECOMENDAÇÕES PARA USO OU EXCLUSÃO DE DOADORES COM DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO, EM CONFORMIDADE COM A PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO N.º 4, DE 28 DE SETEMBRO DE 2017 DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

O uso ou exclusão de órgãos de um doador infectado depende da gravidade da infecção, dos resultados microbiológicos, das opções terapêuticas e da urgência da transplantação pelo receptor. É critério absoluto de exclusão do doador se identificadas sorologia positiva para HIV e sorologia positiva para HTLV-1/2; se doador com tuberculose em atividade; se doador com sepse refratária e infecções virais e fúngicas graves ou potencialmente graves, na presença de imunossupressão, exceto as hepatites B e C.

É critério absoluto de exclusão do doador se diagnóstico de infecção aguda conhecida no momento do explante, como tuberculose, doença de Chagas e malária. Também é critério absoluto de exclusão do doador para uso de órgãos, tecidos ou células as doenças por prion e as neurológicas de etiologia viral ou indeterminada – panencefalite subaguda esclerosante, encefalite viral ativa, encefalite de origem desconhecida, encefalopatia progressiva ou leucoencefalopatia multifocal progressiva.

REFERÊNCIAS

- ABDALA, E. *et al.* Assessment of organ transplants from donors with markers of hepatitis B. *Clinics*, v. 67, n. 4, p. 399-404, 2012A.
- ABDALA, E. *et al.* Use of hepatitis C-positive donors in transplantation. *Clinics*, v. 67, n. 5, p. 517-519, 2012B.
- ABDALA, E. *et al.* Endemic Fungal Infection Recommendations for Solid-Organ Transplant Recipients and Donors. *Transplantation*, v. 102, p. S52-9, 2018.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Manual de biovigilância de células, tecidos e órgãos humanos. Brasília, DF: Anvisa, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/biovigilancia/publicacoes/manual-de-biovigilancia-em-celulas-tecidos-e-orgaos-humanos.pdf/view>. Acesso em: 24 ago. 2022.
- AGUADO, J. M. *et al.* Tuberculosis in Solid-Organ Transplant Recipients: Consensus Statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clinical Infectious Diseases*, v. 48, n. 9, p. 1276-1284, 2009.

- ALBANO, L. *et al.* Evidence That Graft-Site Candidiasis after Kidney Transplantation Is Acquired during Organ Recovery: A Multicenter Study in France. *Clinical Infectious Diseases*, v. 48, n. 2, p. 194-202, 2009.
- ANESI, J. A. *et al.* Risk factors for multidrug-resistant organisms among deceased organ donors. *American Journal of Transplantation*, v. 19, n. 9, p. 2468-2478, 2019.
- ANESI, J. A.; SILVEIRA, F. P. Arenaviruses and West Nile Virus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*, v. 33, n. 9, 2019.
- AREVALO-HERRERA, M. *et al.* Malaria in selected non-Amazonian countries of Latin America. *Acta Tropical*, v. 121, n. 3, p. 303-314, 2012.
- ASSI, M. A.; ROSENBLATT, J. E.; MARSHALL, W. F. Donor-transmitted toxoplasmosis in liver transplant recipients: a case report and literature review. *Transplant Infectious Disease*, v. 9, n. 2, p. 132-136, 2007.
- AYOUB, W. S.; MARTIN, P.; BHAMIDIMARRI, K. R. Hepatitis B Virus Infection and Organ Transplantation. *Gastroenterology & Hepatology of CNY*, v. 14, n. 1, p. 33-40, 2018.
- BARJAS-CASTRO, M. L. *et al.* Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil. *Transfusion*, v. 56, n. 7, p. 1684-1688, 2016.
- BATISTA, M. V. *et al.* Recipient of kidney from donor with asymptomatic infection by *Paracoccidioides brasiliensis*. *Medical Mycology*, v. 50, n. 2, p. 187-192, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria n. 2.712, de 12 de novembro de 2013. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2013. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt2712_12_11_2013.html. Acesso em: 7 set. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria de Consolidação n.º 4, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html. Acesso em: 29 ago. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Acesso em: 7 set. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes. Nota técnica No 34/2020-CGSNT/DAET/SAES/MS. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/arquivos-noticias-anvisa/597json-file-1>. Acesso em: 7 set. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Nota técnica N.º 24/2022-CGSNT/DAET/SAES/MS Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/notas-tecnicas/nota-tecnica-gerenciamento-do-risco-sanitario-da-epidemia-de-covid-19-para-a-doacao-e-transplantes-de-orgaos-tecidos-e-celulas-tronco-hematopoeticas.pdf/view>. Acesso em: 7 set. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial. Doença de Chagas. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim_especial_chagas_14abr21_b.pdf. Acesso em: 7 set. 2022.
- BRÖNNERT, J. *et al.* Organ Transplantations and Rabies Transmission: Table 1. *Journal of Travel Medicine*, v. 14, n. 3, p. 177-180, 2007.
- BUMBACEA, D. *et al.* The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *European Respiratory Journal*, v. 40, n. 4, p. 990-1013, 2012.
- CAMARGO, L. F. A. *et al.* Schistosomiasis and Strongyloidiasis recommendations for solid-organ transplant recipients and donors. *Transplantation*, v. 102, p. S27-34, 2018.
- CAMPBELL, A. L. *et al.* First Case of Toxoplasmosis Following Small Bowel Transplantation and Systematic Review of Tissue-Invasive Toxoplasmosis Following Noncardiac Solid Organ Transplantation. *Transplantation*, v. 81, n. 3, p. 408-417, 2006.
- CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. *et al.* Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-1/II) no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 35, n. 5, p. 499-508, 2002.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Brief report: Lymphocytic choriomeningitis virus transmitted through solid organ transplantation—Massachusetts, 2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 57, n. 29, p. 799-801, 2008.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Transfusion-Related Transmission of Yellow Fever Vaccine Virus — California, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 49, p. 34-37, 2010.
- CERUTTI, E. *et al.* Bacterial- and fungal-positive cultures in organ donors: Clinical impact in liver transplantation. *Liver Transplantation*, v. 12, n. 8, p. 1253-1259, 2006.
- CLEMENTE, W. T. *et al.* Recommendations for management of endemic diseases and travel medicine in solid-organ transplant recipients and donors. *Transplantation*, v. 102, n. 2, p. 193-208, 2018A.
- CLEMENTE, W. T. *et al.* Visceral and cutaneous leishmaniasis recommendations for solid organ transplant recipients and donors. *Transplantation*, v. 102, p. S8-15, 2018B.
- COSTA, A. N. *et al.* Quality and safety in the Italian donor evaluation process. *Transplantation*, v. 85, Supplement, p. S52-6, 2008.

- DEROUIN, F.; PELLOUX, H. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 14, n. 12, p. 1089-1101, 2008.
- DUBEY, J. P. *et al.* Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. *Parasitology*, v. 139, n. 11, p. 1375-1424, 2012.
- DUMMER, J. S. *et al.* A survey of anti-fungal management in lung transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, v. 23, n. 12, p. 1376-1381, 2004.
- FISCHER, S. A. *et al.* Transmission of Lymphocytic Choriomeningitis Virus by Organ Transplantation. *New England Journal of Medicine*, v. 354, n. 21, p. 2235-2249, 2006.
- FISCHER, S. A.; LU, K. Screening of donor and recipient in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation*, v. 13, n. s4, p. 9-21, 2013.
- FRANCO-PAREDES, C. *et al.* Transplantation and tropical infectious diseases. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 14, n. 3, p. e189-196, 2010.
- FREEMAN, R. B. *et al.* Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. *Transplantation*, v. 68, n. 8, p. 1107-1111, 1999.
- GALLINO, A. *et al.* Toxoplasmosis in heart transplant recipients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 15, n. 5, p. 389-393, 1996.
- GARZONI, C.; ISON, M. G. Uniform definitions for donor-derived infectious disease transmissions in solid organ transplantation. *Transplantation*, v. 92, p. 12, p. 1297-300, 2011.
- GREEN, M. *et al.* Donor-derived transmission events in 2013. *Transplantation*, v. 99, n. 2, p. 282-287, 2015.
- GUPTA, R. K. *et al.* Dengue Virus Transmission from Living Donor to Recipient in Liver Transplantation: A Case Report. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, v. 6, n. 1, p. 59-61, 2016.
- HALLIDAY, N. *et al.* Risk of transmission of H1N1 influenza by solid organ transplantation in the United Kingdom. *Transplantation*, v. 93, n. 5, p. 551-554, 2012.
- HORNE, D. J. *et al.* Challenging Issues in Tuberculosis in Solid Organ Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*, v. 57, n. 10, p. 1473-1482, 2013.
- ISON, M. G. *et al.* Donor-Derived Disease Transmission Events in the United States: Data Reviewed by the OPTN/UNOS Disease Transmission Advisory Committee. *American Journal of Transplantation*, v. 9, n. 8, p. 1929-1935, 2009.
- ISON, M. G.; GROSSI, P. Donor-derived infections in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation*, v. 13, n. s4, p. 22-30, 2013.
- JONES, J. M. *et al.* Assessing Solid Organ Donors and Monitoring Transplant Recipients for Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis B Virus, and Hepatitis C Virus Infection - U.S. Public Health Service Guideline, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 69, n. 4, p. 1-16, 2020.
- KAJUL, D. R.; SHARMA, T. S. Human T-cell lymphotropic virus in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clinical Transplantation*, v. 33, n. 9, 2019.
- KHURANA, S.; BATRA, N. Toxoplasmosis in organ transplant recipients: Evaluation, implication, and prevention. *Tropical Parasitology*, v. 6, n. 2, p. 123, 2016.
- KOTTON, C. N. *et al.* The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*, v. 102, n. 6, p. 900-931, 2018.
- KUMAR, D. *et al.* Covid-19: A global transplant perspective on successfully navigating a pandemic. *American Journal of Transplantation*, v. 20, n. 7, p. 1773-1179, 2020.
- LEN, O. *et al.* Donor infection and transmission to the recipient of a solid Allograft. *American Journal of Transplantation*, v. 8, n. 11, p. 2420-2425, 2008.
- LEN, O. *et al.* Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor-derived infections. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 20, p. 10-18, 2014.
- LIPOWSKI, D. *et al.* A cluster of fatal tick-borne encephalitis virus infection in organ transplant setting. *Journal of Infectious Diseases*, v. 215, n. 6, p. 896-901, 2017.
- LUMBRERAS, C. *et al.* Clinical significance of donor-unrecognized bacteremia in the outcome of solid-organ transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases*, v. 33, n. 5, p. 722-776, 2001.
- MACNEIL, A. *et al.* Solid organ transplant-associated lymphocytic choriomeningitis, United States, 2011. *Emerging Infectious Diseases*, v. 18, n. 8, p. 1256-1262, 2012.
- MAIER, T. *et al.* Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clinical Infectious Diseases*, v. 50 n. 8, p. 1112-1119, 2010.

- MALINIS, M.; BOUCHER, H.W. Screening of donor and candidate prior to solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*, v. 33, n. 9, 2019.
- MARTIN, M. N. *et al.* *Toxoplasma gondii* primary infection in renal transplant recipients. Two case reports and literature review. *Transplant International*, v. 24, n. 1, p. e6-12, 2011.
- MATHEW, J. S. *et al.* Dengue virus transmission from live donor liver graft. *American Journal of Transplantation*, v. 19, n. 6, p. 1838-1846, 2019.
- MATHUR, G. *et al.* High clinical suspicion of donor-derived disease leads to timely recognition and early intervention to treat solid organ transplant-transmitted lymphocytic choriomeningitis virus. *Transplant Infectious Disease*, v. 19, n. 4, p. e12707, 2017.
- MILLER, R.; ASSI, M. Endemic Fungal Infections in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*, v. 13, n. s4, p. 250-261, 2013.
- MOURÃO, P. H. O. *et al.* Recommendations for management of endemic diseases and travel medicine in solid-organ transplant recipients and donors. *Transplantation*, v. 102, p. S81, 2018.
- MULARONI, A. *et al.* Outcome of transplantation using organs from donors infected or colonized with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *American Journal of Transplantation*, v. 15, n. 10, p. 2674-2682, 2015.
- NANAYAKKARA, D. D.; SCHAEFMAN, J. Screening of donors and recipients for infections prior to solid organ transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, v. 24, n. 4, p. 456-464, 2019.
- ORR, K. E. *et al.* Outcome of *Toxoplasma gondii* mismatches in heart transplant recipients over a period of 8 years. *Journal of Infection*, v. 29, n. 3, p. 249-253, 1994.
- PALACIOS, G. *et al.* A New Arenavirus in a cluster of fatal transplant-associated diseases. *New England Journal of Medicine*, v. 358, n. 10, p. 991-998, 2008.
- PIERROTTI, L. C. *et al.* Chagas disease recommendations for solid-organ transplant recipients and donors. *Transplantation*, v. 102, p. S1-7, 2018.
- PIERROTTI, L. C.; KOTTON, C. N. Transplantation in the tropics: lessons on prevention and management of tropical infectious diseases. *Current Infectious Disease Reports*, v. 17, n. 7, p. 34, 2015.
- PIERROTTI, L. C. *et al.* Malaria disease recommendations for solid organ transplant recipients and donors. *Transplantation*, v. 102, p. S16-S26, 2018.
- RAZONABLE, R. R.; HUMAR, A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*, v. 33, n. 9, 2019.
- REESINK, H. W. *et al.* The use of malaria antibody tests in the prevention of transfusion-transmitted malaria. *Vox Sanguinis*, v. 98, n. 3p2, p. 468-478, 2010.
- RÓSSO, F. *et al.* Transmission of dengue virus from deceased donors to solid organ transplant recipients: case report and literature review. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 22, n. 1, p. 63-69, 2018.
- SAIGAL, S. *et al.* Transmission of dengue virus from a donor to a recipient after living donor liver transplantation. *Liver Transplantation*, v. 19, n. 12, p. 1413-1414, 2013.
- SANTORO-LOPES, G. *et al.* Tuberculosis recommendations for solid organ transplant recipients and donors. *Transplantation*, v. 102, p. S60-S65, 2018.
- SCHLOTTAU, K. *et al.* Fatal encephalitic borna disease virus 1 in solid-organ transplant recipients. *New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 14, p. 1377-1379, 2018.
- SHIKANAI-YASUDA, M. A. *et al.* II Consenso Brasileiro em Paracoccidiodomicose - 2017*. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 27, n. esp, 2018.
- SHINGDE, R. *et al.* Unexpected donor-derived infectious transmissions by kidney transplantation: A systematic review. *Transplant Infectious Disease*, v. 20, n. 2, p. e12851, 2018.
- SINGH, N. *et al.* Donor-derived fungal infections in organ transplant recipients: guidelines of the American Society of Transplantation, infectious diseases community of practice. *American Journal of Transplantation*, v. 12, n. 9, p. 2414-2428, 2012.
- SÓTIROPOULOS, G. C. *et al.* Contamination of the preservation solution in solid organ transplantation. *Transplantation Proceedings*, v. 51, n. 2, p. 392-395, 2019.
- SUBRAMANIAN, A. K.; MORRIS, M. I. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation*, v. 13, n. s4, p. 68-76, 2013.
- TELES, F. R. R.; MARTINS, M. L. Laboratorial diagnosis of paracoccidiodomycosis and new insights for the future of fungal diagnosis. *Talanta*, v. 85, n. 5, p. 2254-2264, 2011.
- TORRE-CISNEROS, J. *et al.* Tuberculosis after Solid-Organ Transplant: Incidence, Risk Factors, and Clinical Characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) Cohort. *Clinical Infectious Diseases*, v. 48, n. 12, p. 1657-1665, 2009.

- TUON, F. F. *et al.* Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus and Epstein Barr virus in 578 tissue donors in Brazil. *Journal of Infection and Public Health*, v. 12, n. 2, p. 289-291, 2019
- VIJGEN, S. *et al.* Fatal outcome of multiple clinical presentations of human herpesvirus 8-related disease after solid organ transplantation. *Transplantation*, v. 100, p. 1, p. 134-140, 2016.
- WAGGONER, J. J.; SODA, E. A.; DERESINSKI, S. Rare and emerging viral infections in transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases*, v. 57, n. 8, p. 1182-1188, 2013.
- WHEAT, L. J. *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, v. 45, n. 7, p. 807-825, 2007.
- WHITE, S. L. *et al.* Infectious disease transmission in solid organ transplantation. *Transplantation Direct*, v. 5, n. 1, p. e416, 2019
- WIDELL, A. *et al.* Hepatitis C superinfection in hepatitis C virus (VHC)-infected patients transplanted with an VHC-infected kidney. *Transplantation*, v. 60, n. 7, p. 642-647, 1995.
- WOLFE, C. R.; ISON, M. G. Donor-derived infections: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*, v. 33, n. 9, 2019
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). World Malaria Report. Geneva: WHO, 2019. Disponível em: https://www.mmv.org/sites/default/files/uploads/docs/publications/World Malaria Report_0.pdf. Acesso em: 7 set. 2022.
- YUAN, X. *et al.* Organ Donation and Transplantation From Donors With Systemic Infection: A Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings*, v. 48, n. 7, p. 2454-2457, 2016.
- ZHOU, H. *et al.* Probable Rabies Virus Transmission through Organ Transplantation, China, 2015. *Emerging Infectious Diseases*, v. 22, n. 8, p. 1348-1352, 2016.
- ZIBARI, G. *et al.* The use of contaminated donor organs in transplantation. *Clinical Transplantation*, v. 14, n. 4, p. 397-400, 2000.

Anexo 7.1. Recomendações para investigação de evidências físicas mais importantes para risco de infecções.

- Infecção por HIV: teste de triagem positivo ou reativo prévio para HIV; perda de peso inexplicável; suores noturnos inexplicáveis; manchas azuis ou roxas na pele ou sob a mucosa, típicas do sarcoma de Kaposi; linfadenopatia disseminada (linfonodos inchados) por mais de 1 mês; temperatura inexplicável de 38.6°C por mais de 10 dias; tosse persistente inexplicável ou falta de ar; infecções oportunistas; diarreia persistente inexplicável; e ou manchas brancas persistentes inexplicáveis ou manchas incomuns na boca.
- Infecção por hepatite: teste positivo ou reativo prévio para o vírus das hepatites B ou C; icterícia inexplicável; hepatomegalia inexplicável e/ou diagnóstico passado de hepatite viral clínica sintomática após o 11º aniversário, a menos que evidências da época da doença documentem que a hepatite foi identificada como causada pelo vírus da hepatite A, Epstein-Barr ou citomegalovírus.
- Infecção por sífilis: pessoas que tiveram ou foram tratadas de sífilis no último ano. O paciente deixa de ter essa evidência clínica caso o tratamento tenha obtido sucesso há mais de 1 ano.
- Sepsis (incluindo bacteremia, septicemia, síndrome de sepsis, infecção sistêmica, síndrome de resposta inflamatória sistêmica ou choque séptico), seguindo os protocolos nacionais e internacionais de identificação.
- Doenças sexualmente transmissíveis: presença de lesão ulcerativa genital, lesão perianal, lesões sugestivas de herpes simples, cancro, dentre outras; doadores crianças e adultos devem ser rastreados quanto ao possível risco de abuso infantil (sexual).
- Uso de drogas percutâneas não médicas, como marcas de agulhas; o exame deve incluir exames de tatuagens, que podem estar cobrindo marcas de agulhas (visto em HIV e vírus das hepatites B e C).
- Presença de *piercing*, sinais de acupuntura, tatuagem ou maquiagem definitiva, sem condições de avaliação quanto à segurança do procedimento realizado, feitos nos últimos 12 meses; caso os procedimentos tenham sido realizados em estabelecimentos regularizados pela vigilância sanitária, o período a ser considerado é de 6 meses, excetuando-se o caso de *piercing* na região oral e genital, no qual o período a ser considerado é de 12 meses.

Riscos de transmissão de doenças infecciosas por tecidos oculares

Denise de Freitas, Elcio Hideo Sato, Luciene Barbosa Sousa, Renata Fabiana Leite

HIGHLIGHTS

Problema: avaliar o processo de infecção nos transplantes de córnea, limbo e/ou esclera, uma vez que há a possibilidade de transmissão pelo tecido propriamente dito que, eventualmente, apresenta-se contaminado, ou, ainda, há a possibilidade de transmissão por doador que é portador de uma doença infecciosa, contagiando o receptor. Os transplantes de tecidos oculares requerem medidas preventivas contundentes quanto ao risco de infecção, tanto para o receptor quanto para os profissionais de saúde que atuam nesse campo. **Resultado:** foram desenvolvidas recomendações específicas sobre prevenção de transmissão de infecção e/ou de doença infectocontagiosa envolvendo receptores e os profissionais de saúde incluídos na manipulação desses tecidos. Dessa maneira, procurou-se minimizar ou, idealmente, anular os riscos detectáveis de infecção no processo de transplantes de tecidos oculares. **Benefícios:** essas recomendações impactam em: qualidade do tecido doado; segurança para o paciente e para os profissionais de saúde envolvidos no processo de captação de tecidos corneanos; rotina pós-operatória prevista e tranquila, com reabilitação mais rápida da visão do paciente, recuperando sua qualidade de vida; redução de custos com o tratamento clínico e com a eventual necessidade de outros tratamentos cirúrgicos diante da complicação de uma infecção no receptor, incluindo a possibilidade de novos transplantes de córnea; redução de custos com o tratamento clínico dos profissionais de saúde envolvidos no processo de captação de tecidos corneanos; e redução de custos ocasionados durante o tratamento de complicações tanto do sistema público como privado.

8.1 INTRODUÇÃO

As córneas são os tecidos mais transplantados em todo o mundo, com excelentes resultados, dependendo da indicação cirúrgica (TAN *et al.*, 2012).

Doenças infecciosas, como tracoma; nutricionais, como deficiência de vitamina A, e cicatriciais por traumas são causas comuns de perda de transparência da córnea em países em desenvolvimento. Por outro lado, os países desenvolvidos têm mais doenças hereditárias, como a distrofia endotelial de Fuchs; degenerativas, como o ceratocone; ou iatrogênicas, como a descompensação do endotélio corneano pós-cirurgia de catarata. Esses casos normalmente têm melhores prognósticos para o transplante de córnea (MATHEWS *et al.*, 2018).

A infecção é uma complicação de caráter grave no pós-operatório de transplante de córnea (DAVILA; MIAN, 2016). Fatores de risco para essa grave complicação podem estar relacionados ao receptor, à técnica cirúrgica ou ao tecido doado, podendo ocorrer a contaminação e, conseqüentemente, a transmissão de doença infecciosa durante o uso de tecidos oculares, ou, ainda, a contaminação do tecido durante todo o processo que envolve sua captação: retirada do tecido do doador, ambiente do processamento do tecido e pelos instrumentais utilizados em todo processo (LINDQUIST *et al.*, 2009).

A segunda fase de processamento de córneas para as novas modalidades de transplante (endotelial ou lamelar anterior profundo) requer maneiras de minimizar o risco de transmissão de doenças infectocontagiosas para os técnicos dos Bancos de Olhos (BTOCH) ou médicos que trabalham com o preparo do tecido, além de requerer medidas de qualidade quanto ao ambiente onde esse tecido será processado (BROTHERS *et al.*, 2017; MATHES *et al.*, 2019).

8.2 PRINCIPAIS DOENÇAS INFECTOCONTAGIOSAS EM TECIDOS OCULARES

Na literatura, é confirmada a transmissão, por meio da doação de tecido ocular, das seguintes doenças do doador: raiva, hepatite B, citomegalovírus (CMV), vírus do herpes simples, doença de Creutzfeldt-Jakob, infecções bacterianas e fúngicas (LINDQUIST *et al.*, 2009). Não há, até o momento, evidências da transmissão por transplante de córnea para HIV, sífilis, hepatite A e C, tuberculose, infecção pelo vírus linfotrópico da célula T humana (HTLV) 1 e 2, nos casos ativos de hanseníase, febre tifoide, varíola, malária, Ébola, sepse em atividade, arboviroses, dependendo do tipo e tempo de evolução. No entanto, essas doenças infecciosas são formalmente contraindicadas para doação de tecido (BRASIL, 2015).

Durante a pandemia da doença pelo coronavírus 2019 (Covid-19), não houve, até hoje, alerta e/ou descrição, na literatura técnica e científica, de transmissão comprovada do vírus causador da doença, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). Assim, por ser um novo vírus sem características bem estabelecidas, o Sistema Nacional de Transplantes (SNT) recomendou às suas centrais estaduais que apenas casos com diagnóstico de morte encefálica fariam o teste de reação em cadeia de polimerase (PCR) via transcriptase reversa, considerado padrão-ouro para diagnóstico de Covid-19 ativa. Uma vez o resultado seja negativo, poderia ser captado em segurança (BRASIL, 2020).

A ceratite infecciosa e a endoftalmite, provavelmente originadas de contaminação bacteriana ou fúngicas do tecido corneano captado, são complicações raras após o transplante de córnea, porém devastadoras. Os fatores de risco incluem tecido corneano doado contaminado ou inoculação tardia devido a suturas, defeitos epiteliais e uso de corticosteroides tópicos (DAVILA; MIAN, 2016).

Há estudos que apontam como riscos significativos para infecção pós-transplante de córnea hospitalização recente do doador, morte por câncer e realização do transplante 5 dias ou mais pós-doação (DUBORD *et al.*, 2013). Outros concluem, como fatores associados, a contaminação da córnea, a morte por câncer e doença cardíaca, não associada a idade, sexo do doador, tempo entre a morte e captação da córnea, além do tempo da captação até o transplante. É descrito que a contaminação da córnea pode causar infecção ocular no pós-operatório, com endoftalmite ocorrendo até 12 vezes mais comumente com rima corneoescleral positiva na cultura antimicrobiana (HASSAN *et al.*, 2008).

Para evitar a infecção do receptor, são realizados testes de triagem, para detectar infecção no tecido doado. É realizada cultura, passando-se um *swab* no limbo corneano, antes da retirada do disco corneoescleral, previamente à colocação no meio de preservação. Essa técnica pode alcançar 41,4% de positividade, mas, apesar da boa sensibilidade, as culturas da rima corneoescleral pós-preservação de 14 dias foram negativas para casos que tiveram cultura de limbo positiva, evidenciando que a maioria das bactérias detectadas na cultura do limbo foram eliminadas pelo antibiótico do meio de preservação, questionando-se a validade do teste (SZIGIATO *et al.*, 2020).

Outros estudos mostram que a positividade de cultura em rimas corneoesclerais pode variar de 11% a 39% (KIATOS *et al.*, 2017). No entanto, é referido que as culturas bacterianas preveem mal a infecção clínica, não mudam

o tratamento e têm alto custo. Contudo, as culturas fúngicas preveem infecção clínica em mais de 10% dos pacientes, têm o potencial de mudar o tratamento e são 40% mais baratas do que a cultura dupla de bactérias e fungos (KIATOS *et al.*, 2017).

Estudos sugerem que culturas para fungos podem ser consideradas em áreas onde as taxas de infecção por fungos são altas. Acredita-se que culturas positivas da rima corneoescleral, particularmente para bactérias, não têm valor preditivo para o desenvolvimento de infecção pós-operatória, sugerindo que esse indicador de controle de qualidade é ruim e existem outros fatores importantes para o desenvolvimento de infecção pós-operatória. Ainda, as culturas de rima corneoescleral positivas para fungo podem ser mais preditivas de ceratite infecciosa e endoftalmite em comparação às culturas da borda bacteriana positivas. Alguns BTOCH recomendam que os cirurgiões enviem a rima corneoescleral restante e o meio de armazenamento para testes microbiológicos pós-transplante, especialmente em casos suspeitos (EDQM, 2019).

É importante ressaltar que transplante lamelares endoteliais têm maior chance de desenvolver infecção fúngica, especialmente por *Candida* spp. Há BTOCH europeus que adicionam um antifúngico (por exemplo: anfotericina B) ao meio de cultura de tecido no momento do armazenamento. Além disso, coletam uma amostra de fluido, durante o armazenamento, para confirmar que não há crescimento microbiano, antes que o tecido seja liberado para cirurgia (LAU *et al.*, 2019).

Já foi descrito o risco de dupla transmissão da infecção por *Candida* spp para dois receptores por córneas de um mesmo doador (PALIOURA *et al.*, 2018). Acredita-se que, se uma córnea doada tem carga fúngica suficiente para causar infecção pós-transplante de córnea no olho do receptor, a outra provavelmente transmitirá infecção fúngica, dada a flora microbiana semelhante. Assim, deve ser estimulado que os cirurgiões notifiquem eventos adversos (EA) de transplante de córnea para que seja possível realizar intervenção precoce (ALDAVE *et al.*, 2013).

A suplementação de antifúngico aos meios de preservação e de cultura de tecidos disponíveis na atualidade permanece contraindicada até que existam evidências suficientes sobre eficácia, segurança e custo, bem como uma revisão crítica da incidência de infecções fúngicas pós-transplante de córnea.

É imprescindível a execução de um sistema estruturado e eficiente de vigilância de EA em doação de tecidos de uso terapêutico, assim como regulação

de transplante alógenos de limbo corneoescleral de parentes e doação de tecidos acelulares, como membrana amniótica e de células, como acontece na expansão *in vitro* de células de limbo corneoescleral.

8.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A contaminação local ou sistêmica do receptor originada da utilização de diferentes tecidos para recuperação da função ou integridade ocular é uma situação possível e deve ser evitada e notificada, para que medidas corretivas sejam executadas. A endoftalmite pós-operatória causada por microrganismos transferidos com o enxerto é, portanto, uma reação adversa (RA) grave. Em relação aos profissionais de saúde no processo de captação, o risco de contaminação é sistêmico. Por isso, é importante respeitar todas as normativas de boas práticas para evitar esse EA. Com a implantação de um sistema de notificação de EA prático e efetivo, caberá ao BTOCH enviar aos cirurgiões protocolos de notificação compulsória de qualquer EA, ressaltando a necessidade de colaboração de todos no preenchimento e no envio dessas notificações.

8.4 RECOMENDAÇÕES ESPECÍFICAS PARA PREVENÇÃO DE TRANSMISSÃO DE INFECÇÃO E DOENÇA INFECTOCONTAGIOSA POR TECIDOS OCULARES

As recomendações específicas foram baseadas no *Eye Bank Association of America Medical Standards* (EYE BANK ASSOCIATION OF AMERICA, 2019A) e *Procedures Manual* (EYE BANK ASSOCIATION OF AMERICA, 2019B), que foram aprovados pelo *Eye Bank Committee of the American Academy of Ophthalmology*, nas *Guide to the Quality and Safety of Tissues and Cells for Human Application*, no *European Committee (Partial Agreement) on Organ Transplantation* (CD-P-TO) (EDQM, 2019) e na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 55, de 11 de dezembro de 2015, que dispõe sobre as boas práticas em tecidos humanos para uso terapêutico (BRASIL, 2015).

8.5 AGENTES ETIOLÓGICOS E DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS RELEVANTES

São agentes etiológicos e doenças transmissíveis relevantes para o tecido ocular que devem ser testados: HIV tipos 1 e 2; vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, HTLV-1/2 e a bactéria *Treponema pallidum* (causador da sífilis) – esse último não obrigatório pela legislação brasileira. Outros exemplos de

agentes etiológicos e doenças transmissíveis que são relevantes para o tecido ocular: encefalopatia espongiforme transmissível humana, incluindo a doença de Creutzfeldt-Jakob e vírus do Nilo Ocidental, sepse, vaccinia e vírus Zika.

8.6 CONDIÇÕES E COMPORTAMENTOS DE RISCO MAIS IMPORTANTES PARA INFECÇÕES

Seguir as determinações definidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 55 de 2015, Art. 107 (item I a XVI) ou lei vigente (BRASIL, 2015).

Evidências clínicas mais importantes para infecções

- Infecção por HIV: teste de triagem positivo ou reativo prévio para HIV; perda de peso inexplicável; suores noturnos inexplicáveis; manchas azuis ou roxas na pele ou sob a mucosa, típicas do sarcoma de Kaposi; linfadenopatia disseminada (linfonodos inchados) por mais de 1 mês; temperatura inexplicável de 38.6°C por mais de 10 dias; tosse persistente inexplicável ou falta de ar; infecções oportunistas; diarreia persistente inexplicável e/ou manchas brancas persistentes inexplicáveis ou manchas incomuns na boca.
- Infecção por hepatite: teste positivo ou reativo prévio para o vírus das hepatites B ou C; icterícia inexplicável; hepatomegalia inexplicável e/ou diagnóstico passado de hepatite viral clínica sintomática após o 11º aniversário, a menos que evidências da época da doença documentem que a hepatite foi identificada como causada pelo vírus da hepatite A, Epstein-Barr ou CMV.
- Infecção por sífilis: pessoas que tiveram ou foram tratadas de sífilis no último ano. O paciente deixa de ter essa evidência clínica caso o tratamento tenha obtido sucesso há mais de 1 ano.
- Sepse (incluindo bacteremia, septicemia, síndrome de sepse, infecção sistêmica, síndrome de resposta inflamatória sistêmica ou choque séptico), seguindo protocolos nacionais e internacionais de identificação.

Qualidade em equipamentos, instrumentos e salas de processamento de tecidos

- Verificação anual da capela de fluxo laminar, ou cabine de segurança biológica, que atenda aos padrões ISO classe II tipo A ou em sala de processamento ou de cirurgia credenciada: crescimento bacteriano <25

Unidades Formadoras de Colônias por placa de assentamento de 90mm/hora de exposição.

- Registro de limpeza e desinfecção com hipoclorito de sódio a 10% ou álcool 70% antes e depois de cada uso.
- Outros aparelhos que estejam na área do BTOCH, como lâmpada de fenda, microscópio especular, centrífugas, entre outros, devem ser limpos, seguindo especificações do fabricante.
- Seguir os Protocolos Operacionais Padrão (POP) para evitar a contaminação cruzada entre tecidos no BTOCH. Realizar esterilização adequada de todos os instrumentos e aparelhos (por exemplo: microcerátomo) relacionados ao processo de captação e processamento de tecidos oculares.
- Usar todos os Equipamentos de Proteção Individual (EPI) durante os processos.
- Remover tecido, sangue, entre outros, com escova apropriada, após imersão em solução desinfetante, como hipoclorito de sódio a 10% ou similar reconhecidamente equivalente.
- Os materiais cirúrgicos são delicados e requerem cuidados durante o processo de limpeza e esterilização realizados na central de material e esterilização, com parâmetros determinados pela legislação local.

Controle de infecção e segurança dos profissionais

- Higienização das mãos antes e depois de cada atividade.
- Compulsório o uso de EPIs (toca, óculos de proteção, protetor facial, máscara cirúrgica, luvas estéreis, roupa privativa e avental impermeável).
- Seguir as precauções com os materiais perfurocortantes (lâminas e agulhas). Descarte imediato após o uso em recipiente apropriado. Notificar a liderança imediata, em caso de acidente de trabalho.
- Devem estar com a vacinação obrigatória em dia, conforme normas do Ministério do Trabalho e Emprego locais.
- Riscos de infecções aos profissionais de saúde na captação: hepatite viral ativa, AIDS ou soropositividade para o HIV, encefalite viral ativa ou encefalite de origem desconhecida, doença de Creutzfeldt-Jakob e raiva.

8.7 INFORMAÇÃO SOBRE O DOADOR

Detalhar histórico clínico e social do doador, identificar atendimento oftalmológico durante a internação e realizar cálculo de hemodiluição (risco de falsar os resultados dos exames de sorologia).

8.8 MANUTENÇÃO DOS OLHOS ANTES DA CAPTAÇÃO

Seguir as etapas do POP institucional e orientado pelo BTOCH.

Captação:

- Certificar-se de que o corpo do doador ou, pelo menos, os olhos foram refrigerados antes da captação. Anotar o início do resfriamento do tecido ocular ou da refrigeração do corpo (nos casos de PCR).
- Utilizar adequadamente todos os EPIs.
- Realizar inspeção completa do corpo do doador (necessária assistência para mover o corpo); os achados da inspeção devem ser anotados após o exame.
- Realizar coleta sanguínea em grandes vasos (nos casos de PCR).
- Realizar a enucleação dos globos oculares ou *in situ* (exclusivo oftalmologista) com técnica cirúrgica correspondente.
- Reconstruir a área do doador como preconizado pelo POP institucional.

Recomendações:

- Instilar duas gotas, em cada olho, de colírio de iodopolvidona aquosa a 5% ou antibiótico por 3 minutos e, na sequência, soro fisiológico 0,9%, antes do início da captação.
- Captação *in situ*: colher material para culturas, passando *swab* estéril no local da incisão antes de retirar o disco corneoescleral, para pesquisa de bactérias e fungos. No entanto, parece haver pouco valor preditivo nesse procedimento. Os discos corneoescleral são colocados no meio de preservação em ambiente em que a qualidade do ar geralmente não é controlada. Ressalta-se que a realização de limpeza cuidadosa da superfície ocular antes da excisão e o uso de técnica asséptica e de antibióticos no meio de armazenamento ajudam a minimizar o risco de contaminação.

Preparação do globo ocular no BTOCH para diferentes usos:

O globo ocular deve ser examinado por biomicroscopia ocular em lâmpada de fenda, e as alterações devem ser registradas.

A preparação do globo ocular enucleado deve ser realizada em capela de fluxo laminar ou cabine de segurança biológica que atenda aos padrões ISO classe II tipo A, em sala de processamento ou de cirurgia credenciada.

Para os casos de uso da córnea pelo método de câmara úmida:

- Globo ocular, córneas e escleras devem permanecer sob refrigeração à temperatura entre 2°C e 8°C.
- A biomicroscopia óptica deve ser feita, além de exame de microscopia especular corneana.
- A validade de utilização da córnea é 14 dias.
- Para os casos em que se fará a preservação do disco corneoescleral após a exposição do globo ocular às soluções de desinfecção, ainda dentro da capela de fluxo laminar, da cabine de segurança biológica ou da sala de cirurgia, é realizada a excisão do disco corneoescleral.
- Para o preparo de lamelas de transplante estromais e endoteliais, devem-se utilizar capela de fluxo laminar, cabine de segurança biológica ou sala de cirurgia.
- O preparo de lamelas pode ser realizado pelo BTOCH ou cirurgião.
- O processamento do tecido lamelar pode ser realizado usando métodos manuais ou automatizados (microcerátomo, com lâminas descartáveis).
- Todo o processo deve seguir regras restritas de esterilização vigente.
- Nos casos de processamento assistido a laser, todo instrumental a ser utilizado no laser referente aos cortes deve ser descartável, e todo o processo deve seguir regras restritas de esterilização em autoclave.
- A sala cirúrgica deve cumprir especificações de crescimento bacteriano <25 Unidades Formadoras de Colônias/placa de assentamento de 90mm/hora de exposição.
- Os tecidos oculares devem ser armazenados com *status* de quarentena até que todos os processos, a qualidade funcional do tecido e os testes sejam checados. Uma vez checados e comprovados, principalmente os exames sorológicos negativos, esses resultados devem ser registrados ou anexados à ficha do doador, e a córnea pode ser distribuída.
- Distribuição: a córnea deve ser novamente examinada quanto à sua qualidade funcional, buscando sinais de infecção e/ou outras complicações. Deve-se observar a coloração do meio, uma vez que o fenol vermelho é um indicador de pH que altera sua cor na presença de infecção, ou seja, turvação do meio é indicação de contaminação. Se todos os parâmetros forem adequados e a córnea estiver em boas condições, pode ser liberada.

Preservação escleral:

- Preservação em álcool etílico $\geq 70\%$, glicerol estéril, criopreservação, esterilização por radiação ou algum outro método validado, com baixa chance de desenvolvimento de infecção.
- Tamanho: esclera inteira até um sexto do tamanho original.
- A validade de utilização é 90 dias.

Avaliação do tecido:

- Deve ser realizado exame minucioso, que inclui exame de biomicroscopia em lâmpada de fenda, densidade celular endotelial e medida da paquimetria por microscopia especular.
- Em caso de suspeita de infecção no tecido doado, deve-se atentar para a presença de infiltrados, lesões epiteliais que lembrem dendritos ou úlceras geográficas de infecção por herpes, entre outros. Diante de um achado suspeito, a liberação do tecido é de critério do diretor médico do BTOCH.

8.9 CULTURA MICROBIOLÓGICA

O cultivo de globos oculares ou de rimas corneoesclerais de doadores fica a critério de cada BTOCH, apesar de não haver evidência científica para tal. No Brasil, os testes microbiológicos para detecção de contaminação bacteriana e fúngica devem ser feitos, no mínimo, em amostras coletadas no momento da retirada, ou antes da exposição a antibióticos, e após o término do processamento. Em caso de amostras com teste microbiológico positivo, deve-se proceder à identificação do microrganismo, à investigação das causas da contaminação e, quando for o caso, à realização de ações preventivas e corretivas:

- Cultura da rima do disco corneoescleral pode ser feita no momento da preservação ou logo após a retirada do meio de preservação para a cirurgia.
- Cultura de *swab* em globos oculares deve ser feita após completada toda a assepsia do tecido.
- Resultados positivos de cultura devem ser imediatamente informados ao cirurgião e ao BTOCH os que captou a córnea.
- Casos de infecção pós-operatória devem ser imediatamente notificados ao BTOCH, para que haja uma busca ativa do outro receptor e checagem de possíveis falhas em todo o processo de captação.
- Outros EAs infecciosos, seja do receptor, dos profissionais de saúde na captação e/ou do processo como um todo, devem ser relatados ao BTOCH que captou o tecido, assim como ao que distribuiu o tecido.

É importante ressaltar que sempre há a necessidade de revisar e atualizar os procedimentos de captação, particularmente quanto à descontaminação, assim como renovar o treinamento de todos os profissionais de saúde envolvidos em todos os processos do BTOCH.

REFERÊNCIAS

- ALDAVE, A. J. *et al.* Report of the Eye Bank Association of America medical advisory board subcommittee on fungal infection after corneal transplantation. *Cornea*, v. 32, n. 2, p. 149-154, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC N° 55, de 11 de dezembro de 2015. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0055_11_12_2015.pdf. Acesso em: 8 set. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Alteração dos critérios técnicos para triagem de candidatos à doação de órgãos e tecidos e para manejo do paciente em lista de espera, frente à pandemia de coronavírus (SARS-CoV-2). 2020. pp. 4.
- BROTHERS, K. M. *et al.* Association between fungal contamination and eye bank-prepared endothelial keratoplasty tissue: temperature-dependent risk factors and antifungal supplementation of optisol-gentamicin and streptomycin. *JAMA Ophthalmology*, v. 135, n. 11, p. 1184-1190, 1 2017.
- DAVILA, J. R.; MIAN, S. I. Infectious keratitis after keratoplasty. *Current Opinion in Ophthalmology*, v. 27, n. 4, p. 358-366, 2016.
- DUBORD, P. J. *et al.* Eye banking and corneal transplantation communicable adverse incidents: current status and project NOTIFY. *Cornea*, v. 32, n. 8, p. 1155-1166, 2013.
- EYE BANK ASSOCIATION OF AMERICA. EBAA Medical Standards. United States: 2019A.
- EYE BANK ASSOCIATION OF AMERICA. EBAA Procedures Manual. United States: 2019B.
- EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE (EDQM). Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. France: 2019.
- HASSAN, S. S. *et al.* Infectious disease risk factors of corneal graft donors. *Archives of Ophthalmology*, v. 126, n. 2, p. 235-239, 2008.
- KIATOS, E. *et al.* The value of corneoscleral rim cultures in keratoplasty: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, v. 9, p. 459-474, 2017.
- LAU, N. *et al.* Fungal infection after endothelial keratoplasty: association with hypothermic corneal storage. *British Journal of Ophthalmology*, v. 103, n. 10, p. 1487-1490, 2019.
- LINDQUIST, T. D. *et al.* Minimizing the risk of disease transmission during corneal tissue processing. *Cornea*, v. 28, n. 5, p. 481-484, 2009.
- MATHES, K. J. *et al.* Reports of post-keratoplasty infections for eye bank-prepared and non-eye bank-prepared corneas: 12 years of data from a single eye bank. *Cornea*, v. 38, n. 3, p. 263-267, 2019.
- MATHEWS, P. M. *et al.* Etiology of global corneal blindness and current practices of corneal transplantation: a focused review. *Cornea*, v. 37, n. 9, p. 1198-1203, 2018.
- MIAN, S. I. *et al.* Incidence and outcomes of positive donor rim cultures and infections in the cornea preservation time study. *Cornea*, v. 37, n. 9, p. 1102-1109, 2018.
- PALIOURA, S. *et al.* Candida endophthalmitis after descemet stripping automated endothelial keratoplasty with grafts from both eyes of a donor with possible systemic candidiasis. *Cornea*, v. 37, n. 4, p. 515-518, 2018.
- SZIGIATO, A. A. *et al.* Usefulness of prestorage corneal swab culture in the prevention of contaminated corneal tissue in corneal transplantation. *Cornea*, v. 39, n. 7, p. 827-833, 2020.
- TAN, D. T. *et al.* Corneal transplantation. *Lancet*, v. 379, n. 9827, p. 1749-1761, 2012.

Riscos de transmissão de doenças infecciosas em transplante de células-tronco hematopoiéticas

Andreia Ribeiro de Almeida, Renata Fabiana Leite

HIGHLIGHTS

Problema: é necessário identificar nas diferentes fases do processo do transplante de células-tronco hematopoiéticas os riscos e os eventos adversos que envolvem doador e receptor, a fim de controlar, averiguar e monitorar os riscos em todo processo. **Resultado:** foram identificados fatores inerentes à doação e ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, relacionados à complexidade do processo, que podem potencialmente aumentar o risco para a ocorrência de eventos adversos. Diante da problemática, evidencia-se a importância de sua notificação, a fim de aprimorar a segurança e a qualidade do processo, evidenciar benefícios, e contribuir com a análise que norteia as melhores práticas científicas, envolvendo a equipe multidisciplinar referenciada no transplante de órgãos e tecidos. **Benefícios:** Essas recomendações impactam na: identificação, notificação, monitoramento e tratamento dos eventos adversos; qualidade da coleta das células; segurança dos profissionais envolvidos, doadores e receptores; interseções que permeiam as diferentes fases da doação/transplante de células-tronco hematopoiéticas; criação de estratégias educacionais e assistenciais; minimização de riscos eminentes esperados e adquiridos; e redução de custos no processo.

9.1 INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) representa uma das modalidades terapêuticas mais importantes na oncologia, imprescindível a pacientes adultos e pediátricos, mudando o cenário das comorbidades malignas ou não, que afetam as células do sangue.

Após 30 anos de existência, nos Estados Unidos, o *National Marrow Donor Program* (NMDP), que coordena o banco nacional de doadores (*Be The Match*), considerado o maior e mais diversificado registro do mundo, atingiu a marca de 100 mil TCTH realizados. No Brasil, o Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea (Redome), atualmente sob a coordenação do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca) é o terceiro maior banco de medula óssea (MO) do mundo, ficando atrás dos bancos norte-americano e alemão (segundo maior do mundo), ambos mantidos com recursos privados.

Atualmente, existem dois centros pesquisadores de referência para notificação, divulgação de resultados de TCTH e elaboração de diretrizes: o *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR®) e a *European Society for Bone and Marrow Transplantation* (EBMT), ressaltando-se que alguns centros transportadores brasileiros reportam seus dados para o CIBMTR® (CIBMTR, 2020).

Mesmo com bons resultados com o TCTH, os pacientes são expostos a procedimentos que ocasionam sua imunossupressão e os expõem a riscos de infecção, efeitos colaterais, sofrimentos físicos e psicológicos (FERMO, 2016).

Requisitos técnico-sanitários mínimos e padronização de boas práticas avançadas para uso terapêutico de células humanas/produtos são necessários para garantir a segurança e a qualidade do processo. Assim, o desenvolvimento de pesquisas clínicas e a revisão permanente dos Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) são fundamentais para minimizar os eventos adversos (EAs) (ANVISA, 2018).

9.2 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Em 1999, a portaria 1.217/99 (BRASIL, 1999) regulamentou várias indicações para o transplante de MO (TMO), normatizou as condições para a assistência e estabeleceu as condições iniciais para a viabilização do programa de transplantes utilizando doadores não aparentados. Recentemente, a portaria 1.813/20 (BRASIL, 2020) ampliou o limite de idade do receptor de 65 anos para 75 anos, conforme descrito na Portaria de Consolidação GM/MS 04/17 (BRASIL, 2017).

Consiste na infusão intravenosa de células-tronco hematopoiéticas (CTHs), responsáveis pela produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas, restabelecendo a função da MO danificada ou defeituosa. O TCTH divide-se nas modalidades: autólogo (recebe CTHs do próprio paciente); alogênicos (aparentado, haploidêntico e não aparentado; recebe CTHs por doação de outra pessoa) e singênico (recebe CTHs do irmão gêmeo univitelino). O cadastro do possível doador é realizado em um hemocentro, onde é extraída uma pequena quantidade de sangue periférico, para estudo da histocompatibilidade do antígeno leucocitário humano (HLA). Na sequência os dados são incluídos no Redome.

9.3 RECUPERAÇÃO MEDULAR E/OU “PEGA” MEDULAR

Alguns dias e/ou semanas após o TCTH, dependendo da modalidade e da fonte de coleta, modo de preparo, escolha do regime de condicionamento, HLA e compatibilidade ABO, ocorre o aumento de leucócitos e plaquetas. Espera-se que a taxa de leucócitos nos pacientes seja sustentável por 2 dias, com valor acima de 500 células/mm³, e as plaquetas alcancem valor acima de 20.000 células/mm³, por, no mínimo, 2 dias consecutivos, após 7 dias, sem necessidade de transfusão (AMEO, s./d.).

9.4 FASE PRÉ-TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

9.4.1 Preparo para coleta de transplante de células-tronco hematopoiéticas (fonte aférese)

Após a escolha do doador alogênico, 3 dias antes da coleta (aférese), é preciso estimular as CTHs de sangue periférico, com aplicação de uma primeira dose de fator de crescimento hematopoiético (FCH). É de competência médica prescrever o número total de doses do FCH, que será calculado de acordo com o peso corpóreo do doador. A primeira dose de FCH é realizada em ambiente hospitalar ambulatorial ou em hospital-dia, sob vigilância do enfermeiro, para identificar possíveis reações alérgicas. O doador e/ou cuidador recebe orientações do enfermeiro sobre o FCH (posologia, frequência, via de aplicação, transporte, armazenamento) e a identificação de possíveis reações, ficando sob suas responsabilidades as próximas aplicações do FCH, até a internação.

9.4.2 Coleta do transplante de células-tronco hematopoiéticas por aspirado de medula óssea

A coleta de MO é um procedimento realizado por profissionais habilitados com técnicas assépticas e em uso de Equipamentos de Proteção Individual

(EPI), conforme exigências da legislação brasileira. Nas primeiras 24 horas antecedentes à coleta da MO/CTHs, o doador é avaliado pela equipe multiprofissional e realiza exames, como hemograma completo e hemoculturas, na vigência de febre, devido ao risco de infecção. O “alvo da coleta”, ou o total de células nucleadas (TCN), pode ser definido pelas variáveis como peso corpóreo do receptor, necessidade de manipulação do produto e fonte de coleta, resultando no produto final, filtrado e armazenado em bolsa de infusão (ANVISA, 2018). Atualmente, a expressão do antígeno CD34+ é o marcador mais utilizado para determinar o início e a dose de CTHs a serem coletadas (SBTMO, 2020). Há protocolos que recomendam que se colha um volume maior de CD34+, a fim de armazená-las para um eventual segundo transplante (*back-up*). No Quadro 9.1, pode-se entender as etapas do processo de CTHs em relação ao tipo de doador.

Quadro 9.1. Processo de coleta de células-tronco hematopoéticas.

Doador	Doação	Fonte	Responsável	Anestesia	Volume de coleta	Frequência
Doador alogênico	Doação aparentada	CTH-MO	Médico capacitado e treinado	Geral	Aspirar 5mL em cada punção do doador. Tempo máximo de 2 horas de coleta e 2 horas e meia de anestesia	Doação subsequentes, se necessidade de nova terapia
	Doação voluntária	CTH-sangue periférico	Responsável técnico do serviço de aférese	Local	O alvo recomendado varia de 2 a 5x10 ⁶ /kg de peso do doador	Doação subsequentes, TCTH (autólogo): um ou mais procedimentos de aférese
Doador autólogo	Doação voluntária	CTH-SCUP (sangue de cordão umbilical e placentário)	Responsável técnico do banco de SCUP ou onde o material coletado será processado	Dural ou epidural	Coleta de 70 a 100mL	Após o nascimento, o cordão umbilical é pinçado, cortando a ligação entre o bebê e a placenta

Fonte: Anvisa (2017); Redome (2020).

Nota - CTH-MO: célula-tronco hematopoética-medula óssea; TCTH: transplante de célula-tronco hematopoética; CTH-SCUP: célula-tronco hematopoética-sangue de cordão umbilical e placentário.

9.5 RISCOS NA COLETA

Todo processo deve ser mapeado para identificação dos possíveis riscos e minimização ao máximo dos EAs, já que ele possui características e tempos específicos, compreendendo coleta, manipulação do produto final e seu retorno ao centro transplantador. Dessa forma, os EAs relacionados ao processo do TCTH devem ser notificados, sejam eles mecânicos e/ou fisiológicos (ANVISA, 2017).

Dentre os riscos mecânicos, devemos ressaltar: derramamento do produto, danos à embalagem, contaminação do sítio cirúrgico e/ou material cirúrgico e/ou produto final da coleta de MO (ANVISA, 2017). Quanto aos fisiológicos, a alteração hemodinâmica é o principal risco durante o processo e necessita de ação imediata.

Os riscos durante a coleta por aspirado de medula podem ser relacionados, associados e/ou caracterizados por mobilização do FCH (ruptura esplênica e doença autoimune); ato cirúrgico (anestesia e/ou procedimento, anemia grave

com necessidade de hemotransfusão; fraturas, lesões diversas e outros EAS); e reações específicas ou não (alergias, dor, sangramentos, hipovolemia, trombose, infecção, pneumotórax e/ou outros sinais e sintomas).

Os riscos durante a coleta por aférese podem ser relacionados, associados e/ou caracterizados por mobilização pelo FCH (ruptura esplênica e doença autoimune); tipo de acesso venoso; e reações específicas ou não (alergias, dor, sangramentos, hipovolemia, trombose, infecção, pneumotórax e/ou outros sinais e sintomas).

Na literatura, não foram encontrados registros de riscos fisiológicos, ocasionados na coleta de sangue de cordão umbilical e placentário (SCUP) no ato da coleta.

9.6 ARMAZENAMENTO

O produto final será armazenado em bolsas de infusão, com circuito fechado, utilizando-se de técnicas assépticas para minimizar os riscos de contaminação do produto. O registro de preparo desse procedimento deve ser arquivado permanentemente. O Quadro 9.2 demonstra as fontes de coleta das células em relação a temperatura e transporte recomendados no cuidado com os produtos de origem humana (ANVISA, 2018) (Quadro 9.2).

Quadro 9.2. Fonte de coleta de células-tronco hematopoiética, temperatura e transporte.

Fonte de coleta	Temperatura	Transporte
CTH-MO fresca: até 72 horas para infusão	CTH-MO fresca: não congelada	Infusão a fresco -2 a 24°C, utilizando-se embalagem com componente isotérmico
	Criopreservação CTH-MO: temperatura <-80°C, sendo aceitável variação de até 4°C acima dessa temperatura	Criopreservadas em -80°C a <65°C; acondicionadas em contêiner apropriado para transporte a seco, em nitrogênio suficiente até o destino
CTH- SP: criopreservada até 48 horas, para infusão Back-up: até 5 anos, para infusão	Criopreservação CTH-MO: temperatura <-80°C, sendo aceitável variação de até 4°C acima dessa temperatura.	CTH-SP: temperatura entre 2°C e 24°C, utilizando-se embalagem com componente isotérmico CTH-SP (em nitrogênio líquido) como material refrigerado, deve ser acondicionada em contêiner apropriado para transporte a seco, em nitrogênio suficiente por 48 horas até o destino
CTH-SCUP: com viabilidade celular indeterminada para infusão	CTH-SCUP: temperatura <150°C negativos	CTH-SCUP: temperatura entre 2° e 24°C, utilizando-se embalagem com componente isotérmico

Fonte: Anvisa (2018); Cordcell (2020).

Nota - CTH-MO: células-tronco hematopoiéticas-medula óssea; CTH-SP: células-tronco hematopoiéticas-sangue periférico; CTH-SCUP: células-tronco hematopoiéticas-sangue de cordão umbilical e placentário

9.7 TRANSPORTE

Após o término da coleta das CTHs, a bolsa de infusão e os tubos de sangue para sorologias (hepatites B e C, HIV, citomegalovírus, sífilis, doença de Chagas e toxoplasmose) e hemoculturas (microorganismos aeróbios e anaeróbios) receberão etiquetas de identificação com código alfanumérico, sendo acondicionadas em embalagem de transporte, sob temperatura recomendada, e serão enviadas imediatamente à clínica de hemoterapia credenciada ao

serviço de transplante. A avaliação quantitativa de CD34+ será realizada para certificação do alvo de coleta (ANVISA, 2018). A equipe de transporte deve manter os registros do produto, compartilhando, provendo e garantindo a qualidade, a rastreabilidade e a segurança do tecido coletado ao centro transplantador (ANVISA, 2017).

9.8 RISCOS PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O gerenciamento dos riscos, direcionado por meio de POPs deve estar presente em todo o processo do TCTH. Estudos comprovam que o manejo precoce das complicações no TCTH corroboram para um desfecho favorável. Dentre os riscos mais frequentes, podem-se destacar alopecia (AMEO, s./d.), complicações pulmonares, pneumonia intersticial, bronquite obliterante, hemorragia difusa alveolar, mucosite, síndrome de obstrução sinusoidal, náuseas, vômitos (GARCIA; SCHMIDT, 2019), cistite hemorrágica, sangramento da mucosa vesical (AMARAL *et al.*, 2015); falha no enxerto, (GETH-TC, s./d.), doença aguda do enxerto *versus* hospedeiro, toxicidade (GARCIA; SCHMIDT, 2019) e infecções (GETH-TC, 2020).

9.9 COVID-19

Em 2020, a infecção que acometeu o mundo, provocada pelo coronavírus SARS-CoV-2, apresentou características variadas. Devido à complexidade do TCTH, diretrizes específicas foram criadas, além das recomendações habituais feitas à população, como restrição de visitas, testagem dos profissionais com sintomas respiratórios, adiamento do TCTH, o uso de CTHs congeladas, garantia de segundo doador por precaução e otimização de tratamentos virais, bacterianos e fúngicos.

9.10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doação e o TCTH são procedimentos não isentos de risco. O mapeamento de fatores associados a maior probabilidade de EAs faz-se necessário para garantir a qualidade e a segurança nos procedimentos durante todo o processo de doação e transplante.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Guia de inspeção em bancos de células e tecidos – boas práticas em células e tecidos seleção de doadores de células e tecidos. Brasília, DF: Anvisa, 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidos-celulas-e-orgaos/manuais-e-guias/guia-de-inspecao-em-banco-de-celulas-e-tecidos.pdf>. Acesso em: 9 set. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC Nº 214, de 7 de fevereiro de 2018. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2018. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/4054235/do1-2018-02-22-resolucao-rdc-n-214-de-7-de-fevereiro-de-2018-4054231. Acesso em: 9 set. 2022.

AMARAL, S. N. Incidência e caracterização de cistite hemorrágica em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas no hospital de clínicas de Porto Alegre. 2015. Dissertação [Mestrado] – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

ASSOCIAÇÃO A MEDULA ÓSSEA (AMEO). Passo a passo do transplante de medula óssea. s./d. Disponível em: <https://ameo.org.br/paciente/informacoes-ao-paciente/passo-a-passo-do-transplante-de-medula-ossea-tmo>. Acesso em: 9 set. 2022.

BOUZAS, L. F. et al. Diretrizes para o diagnóstico, profilaxia e tratamento de doença do enxerto contra hospedeiro aguda. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 32, suppl. 1, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n.º 1.217, de 13 de outubro de 1999. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html. Acesso em: 29 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria n.º 1.813, de 22 de julho de 2020. Altera o Anexo 21 do Anexo I da Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017, que dispõe sobre Transplante De Células-Tronco Hematopoéticas, e os atributos dos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2020. Disponível em: <https://bethematch.org/about-us/how-we-help-patients/be-the-match-registry>. Acesso em: 9 set. 2022.

CENTER FOR INTERNATIONAL BLOOD & MARROW TRANSPLANT RESEARCH (CIBMTR). Who we are. 2020. Disponível em: <https://www.cibmtr.org>. Acesso em: 9 set. 2022.

CORDELL BIOTECNOLOGIA. A coleta. Disponível em: <https://www.cordcell.com.br/celula-tronco/a-coleta>. Acesso em: 9 set. 2022.

GETH-TC. El Trasplante Hematopoyético. s./d. Disponível em: <https://www.geth.es/pacientes/el-trasplante-hematopoyetico>. Acesso em: 9 set. 2022.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE (EDQM). Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. France: 2019.

FERMO, V. C. et al. Atitudes profissionais para cultura de segurança do paciente em unidade de transplante de medula óssea. Revista Gaúcha de Enfermagem, v. 37, n. 1, 2016.

GARCIA, D.; SCHMIDT, J. Como é realizado o transplante de medula óssea. A. C. Camargo Center, 2019. Disponível em: <https://www.accamargo.org.br/noticias/como-e-realizado-o-transplante-de-medula-ossea>. Acesso em: 9 set. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea. Como se tornar um doador. s./d. Disponível em: www.redome.inca.gov.br/doador/como-se-tornar-um-doador. Acesso em: 9 set. 2022.

MANCUZO, E. V. et al. Complicações pulmonares não infecciosas após transplante de células-tronco hematopoéticas. Revista Portuguesa de Pneumologia, v. 16, n. 5, 2010.

MOREIRA M.C.R. et al. Reunião da SBTMO de Diretrizes Brasileiras em Transplante de Células-tronco Hematopoéticas (TCTH).

RAMPIN, M. P. et al. Utilização da terapia com laser de baixa potência para prevenção de mucosite oral: revisão de literatura. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 55, n. 1, 2009.

SÃO CAMILO ONCOLOGIA. Unidade de hematologia e transplante de medula óssea. São Camilo Oncologia, 2022c. Disponível em: www.ibcc.org.br/transplante-de-medula-ossea/. Acesso em: 9 set. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDULA ÓSSEA (SBTMO). Suporte hemoterápico em transplante de células progenitoras hematopoéticas. Introdução O transplante de células-tronco. disponível em < https://www.sbtmo.com.br/userfiles/aulas/arquivos_20171030163501.pdf

Complicações infecciosas pós-transplante

Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin, Lígia Camera Pierrotti,
Monica Taminato, Raquel Silveira Bello Stucchi, Wanessa
Trindade Clemente

HIGHLIGHTS

Problema: Necessidade de relacionar os principais riscos infecciosos pós-transplante que impactam na sobrevida do enxerto e do paciente. **Resultado:** Foram descritos alguns dos riscos envolvendo reativação de infecção latente decorrente da imunossupressão medicamentosa pós-transplante e exposição a agentes infecciosos no período pós-transplante. As complicações infecciosas no receptor decorrentes de infecções provenientes do doador são discutidas no capítulo **Transmissão de Doenças Infecciosas**. **Benefícios:** Estas recomendações impactam em [1.] melhora do reconhecimento do risco de infecção ao longo do período pós-transplante e medidas de mitigação desse risco; e [2.] segurança para o paciente.

10.1 INTRODUÇÃO

As complicações infecciosas continuam sendo uma das principais complicações que contribuem para diminuição da sobrevida do enxerto e do paciente a longo prazo (Simon, 2001; Fishman *et al.*, 2017). Mais da metade dos pacientes transplantados tem pelo menos uma complicação infecciosa e a infecção é responsável por mais da metade das mortes em receptores de transplante de órgãos sólidos (Abbott *et al.*, 2001; Matas *et al.*, 2002; Moreno & Berenguer, 2006; Hernandez *et al.*, 2015; Christie *et al.*, 2009).

As complicações infecciosas são a principal causa de retorno ao hospital após o transplante e a principal causa de morte após o transplante em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, como o Brasil (Fishman, 2017). O risco de infecção nos receptores de transplante de órgãos sólidos depende da interação entre dois fatores: os determinantes epidemiológicos (tipo e inóculo do agente) e o estado de imunossupressão (pacientes intensamente imunossuprimidos podem apresentar infecções com risco de morte, mesmo após exposições triviais a agentes com baixa virulência).

A fonte do organismo infectante pode ser: a) o órgão doador e produtos sanguíneos transfundidos (especialmente infecções virais, como citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus da hepatite B e hepatite C); b) reativação de infecção latente no receptor; e c) aquisição da infecção no período pós-transplante, geralmente por exposição comunitária.

O tempo de ocorrência das infecções pós-transplante, apesar de influenciado por vários fatores, apresenta padrão similar para os diferentes órgãos. Apesar da distribuição das infecções após o transplante variar essencialmente com o estado de imunossupressão e a epidemiologia das exposições, o desenvolvimento da doença pode ser modificado pela profilaxia ou tratamento preemptivo.

Assim, classicamente, são reconhecidos três períodos de risco para infecção no pós-transplante (Fishman JA, Avery RK, 2014):

10.2 MENOS DE UM MÊS:

- Infecções oriundas do doador ou relacionadas à contaminação durante o processo de retirada do enxerto, a exemplo da contaminação do líquido/solução de conservação;
- Infecções relacionadas à cirurgia do transplante, à internação prolongada e ao uso de dispositivos: infecção do sítio cirúrgico, infecção urinária, infecção associada ao uso de cateteres intravenosos e de sonda vesical, infecção respiratória e colite por *Clostridioides difficile*; e

- Infecções pré-existentes do receptor não diagnosticadas durante avaliação pré-transplante.

10.3 6 A 12 MESES:

Período de maior suscetibilidade aos agentes oportunistas e à reativação de infecções latentes. O risco de determinadas infecções dependerá da prática local quanto ao uso de profilaxias:

- Infecção por *Pneumocystis jirovecii*, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, espécies de *Nocardia* e *Aspergillus*;
- Ativação de infecções latentes por *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides* spp. e *Cryptococcus gatti* e *Mycobacterium tuberculosis*;
- Infecções virais, incluindo citomegalovírus, herpes simples (HSV), herpes-zóster (VZV), herpes-vírus (HHV) 6 ou 7, Epstein-Barr (EBV), BK poliomavírus (BKV), vírus da hepatite B (VHB) e C (VHC), influenza, parainfluenza, vírus sincicial respiratório (VSR) e adenovírus; e
- Infecção por parasitas gastrointestinais, como *Cryptosporidium* e *Microsporidium*.

10.4 APÓS 6-12 MESES:

Pacientes com terapia imunossupressora e função renal estáveis apresentarão infecções comunitárias, como:

- Pneumonia por vírus respiratórios, *Pneumococcus*, *Legionella*;
- Tuberculose;
- Infecção urinária;
- Infecção intestinal;
- Infecções relacionadas à exposição/ocupação: aspergilose, criptococose, malária, salmonelose, arboviroses; e
- Infecções genitais, como papilomavírus.

10.5 COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS NO PRIMEIRO MÊS PÓS-TRANSPLANTE

Durante o primeiro mês, as infecções mais comuns são relacionadas à assistência à saúde (IRAS). Os fatores predisponentes das IRAS incluem o procedimento do transplante, a necessidade de nova intervenção cirúrgica com quebra das barreiras de defesa muco-cutâneas, o grau de invasibilidade (a exemplo do uso de dispositivos invasivos), a pressão de colonização pela exposição a microrganismos

patogênicos devido à hospitalização prolongada e a diminuição da resposta imune à defesa devido à má condição do paciente antes do transplante (presença de citopenias, outras doenças, desnutrição, dentre outros).

O tipo de IRAS pode variar de acordo com o tipo de transplante, e envolvem sobretudo os tecidos e órgãos envolvidos no procedimento cirúrgico, podendo estar associados a elevadas taxas de infecção de sítio cirúrgico (ISC) (Quadro 1). Além disso, duração prolongada da hospitalização do transplante, sobretudo em regime de terapia intensiva, pode levar a IRAS relacionadas ao uso de dispositivos invasivos, resultando em pneumonia, infecção de corrente sanguínea e infecção urinária, independentemente do tipo de transplante. Assim, a pneumonia está relacionada à intubação prolongada e à reintubação, enquanto a infecção urinária está relacionada à cateterização vesical; e a infecção de corrente sanguínea está associada à cateterização intravascular.

Quadro 10.1. Complicações infecciosas mais comuns no primeiro mês pós-transplante de acordo com órgão transplantado.

Órgão transplantado	Complicação infecciosa
Rim	Infecções do trato urinário; infecção ferida cirúrgica.
Fígado	Infecção ferida cirúrgica, abscesso intra-hepático e extra-hepático, peritonite e colangite.
Pâncreas	Infecção ferida cirúrgica, abscesso intracavitário.
Pulmão	Infecções do trato respiratório.
Coração	Infecção ferida cirúrgica, mediastinite, endocardite, miocardite

De maneira geral, em pacientes sépticos, a abordagem inicial deve seguir os padrões descritos para os pacientes imunocompetentes. Como peculiaridade, o manejo de volume deve levar em consideração que o paciente transplantado renal frequentemente apresenta algum grau de comprometimento da filtração glomerular e pode não tolerar infusões volumosas. Em relação a pacientes com sepse grave e choque séptico, a imunossupressão costuma ser minimizada ou retirada. Investigação incansável deve ser realizada com o intuito de atingir o diagnóstico microbiológico. Para isso, biópsias e culturas são frequentemente necessárias (Fishman 2017). O uso de exames contrastados ou de antimicrobianos nefrotóxicos (como polimixina B, anfotericina e vancomicina) ou com elevado potencial de interação medicamentosa com os imunossupressores (como claritromicina, fluconazol e rifampicina) pode agravar a disfunção do enxerto renal, devendo-se ponderar entre risco e benefício.

10.6 COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS DO 2º AO 6º MÊS PÓS-TRANSPLANTE

No período intermediário, do segundo ao sexto mês, o paciente encontra-se em intensa imunossupressão medicamentosa utilizada para reduzir o risco de rejeição do aloenxerto, sob risco aumentado de reativação de infecções latentes

presentes no receptor antes do transplante. Dessa forma, as complicações infecciosas nessa fase estão diretamente associadas à intensidade da imunodepressão, tendo maior risco de complicações infecciosas por reativação de infecção latente os pacientes submetidos a transplante torácico, seguido pelo paciente transplantado de rim e pâncreas-rim, e menor risco de reativação de infecções latentes no paciente transplantado de fígado.

O grande desafio nessa fase é manter o paciente sob a menor imunossupressão necessária para manter o aloenxerto livre de agressão imunológica do receptor e diminuir os efeitos deletérios da terapia de imunossupressão, incluindo os eventos adversos dos medicamentos imunossupressores, bem como o aumento de risco de infecções e neoplasias relacionadas ao estado de imunossupressão do paciente.

Os principais agentes infecciosos nessa fase estão elencados no quadro 2. O citomegalovírus (CMV) representa a principal complicação infecciosa pós-transplante e medidas de prevenção de replicação viral e adoecimento pelo vírus no período pós-transplante são importantes para reduzir o impacto negativo do CMV na sobrevida do paciente e do aloenxerto (Razonable *et al.*,2019). O CMV é um herpesvírus de distribuição ubíqua com taxas de soroprevalência que variam com a distribuição geográfica e a faixa etária. A infecção primária geralmente ocorre nas duas primeiras décadas de vida e o vírus estabelece uma infecção latente que persiste durante toda a vida. As principais formas de transmissão do CMV na população geral se dão por meio da saliva e secreções genitais; outras formas de transmissão incluem a transmissão materno-fetal e por aleitamento materno, e a transmissão por transfusão de sangue e hemoderivados e transplante de órgãos, células e tecidos (Crough & Khanna, 2009).

Quadro 10.2. Complicações infecciosas mais comuns do segundo ao sexto mês pós-transplante.

Tipo agente infeccioso	Agentes mais comuns
Bactérias	Micobactéria (tuberculose), Nocardia, Listeria.
Vírus	CMV, EBV, BKV (no transplante renal), adenovírus.
Fungos	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> .
Parasitas	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> .

CMV - citomegalovírus; EBV - vírus Epstein-Barr; BKV - poliomavírus BK

No paciente transplantado, a infecção pelo CMV ocorre por três diferentes maneiras: 1. Infecção primária por transmissão via aloenxerto de um doador soropositivo para um receptor soronegativo (D+/R-); 2. Por reativação de infecção de CMV em receptores soropositivos (R+); e 3. Por exposição pós-transplante em um receptor soronegativo. Ressalta-se que no Brasil, as taxas de soroprevalência são altas em torno de 97% (Tuon *et al.*,2019) e nesse

contexto, a principal forma de CMV pós-transplante é por reativação de infecção latente em pacientes transplantados soropositivos (R+) (Azevedo *et al.*,2015). Apenas cerca de 5% dos transplantes de órgãos sólidos ocorrem em D+/R-. Os principais fatores de risco de replicação viral e adoecimento pelo CMV pós-transplante são o transplante D+/R- e o uso de timoglobulina como terapia imunossupressora de indução ou tratamento de rejeição (Azevedo *et al.*, 2015).

O uso de esquemas de imunossupressão com inibidores de mTOR, por outro lado, tem sido associado a um menor risco de CMV no pós-transplante (Tedesco-Silva *et al.*,2015). A replicação viral está associada a eventos indiretos e diretos do vírus no paciente transplantado (Azevedo *et al.* 2015). Os efeitos indiretos ocorrem por imunomodulação do CMV e estão associados a disfunção do aloenxerto e rejeição crônica e maior risco de infecções bacterianas, fúngicas e oportunistas e maior risco de desenvolvimento de doença linfoproliferativa pós-transplante.

Os efeitos diretos da replicação viral são o adoecimento, caracterizado por síndrome viral (viremia, febre, leucopenia) ou doença órgão-invasiva. A principal localização de doença órgão invasiva é o trato gastrointestinal; o vírus pode causar erosões e úlceras em toda a mucosa e até perfurações. As medidas de prevenção de CMV no pós-transplante são profilaxia antiviral ou monitoramento da replicação viral e início de terapia preemptiva antes do adoecimento (Razonable *et al.*,2019; Kotton *et al.*,2018). As medidas de prevenção são em geral recomendadas para os primeiros 3 a 6 meses pós-transplante, período de maior risco de replicação do vírus, quando, na ausência de qualquer medida de prevenção, até 75% dos pacientes vão evoluir com viremia (Fishman *et al.*,1998).

10.7 COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS A PARTIR DO 6° MÊS PÓS-TRANSPLANTE

Após o sexto mês, com o órgão transplantado funcionando normalmente e com doses de medicamentos imunossupressores mínimas, a chance de reativação das infecções latentes diminui, embora possa ocorrer em qualquer momento ao longo do período pós-transplante, sobretudo mediante um aumento da imunossupressão necessária, por exemplo, para tratamento de rejeição. Nesse período, as principais complicações infecciosas são aquelas relacionadas à exposição de agentes que circulam na população geral, como os vírus respiratórios, doenças exantemáticas, tuberculose (por infecção de novo), as arboviroses, dentre outros.

Ainda, ao longo do período pós-transplante, o paciente transplantado continua sob risco de evoluir com infecções oportunistas, mesmo sob um menor regime de imunossupressão, evoluindo com complicações como infecções fúngicas invasivas, listeriose, pneumocistose e outros (Cervera, 2011). Os principais agentes infecciosos detectados nessa fase estão elencados no quadro 3.

Quadro 3. Complicações infecciosas mais comuns a partir do sexto mês pós-transplante.

Tipo agente infeccioso	Agentes mais comuns
Bactérias	Micobactéria, Nocardia, Listeria.
Vírus	Vírus respiratórios, enterovírus, arboviroses, sarampo, SARS-CoV-2.
Fungos	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> .
Parasitas	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia</i> .

10.8 RECOMENDAÇÕES ESPECÍFICAS

10.9 INVESTIGAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS NO PERÍODO PÓS-TRANSPLANTE:

- Realização de anamnese detalhada com informações quanto a antecedentes epidemiológicos e clínicos, infecções pregressas, esquema e doses dos imunossupressores, histórico de imunização, histórico de viagens, uso de profilaxias.
- Realização de exame físico completo.
- Tentar estabelecer diagnóstico etiológico; técnicas de diagnóstico molecular e diagnóstico invasivo com biópsia são bastante úteis para determinar etiologia do processo infeccioso, juntamente com as técnicas diagnósticas usuais como microscopia e culturas, exames de imagem, e sorologias.
- Início de terapia empírica se necessário, direcionada para os principais patógenos suspeitos de acordo com as suspeitas diagnósticas; o tratamento empírico inicial deve ser o mais imediato e abrangente possível conforme a gravidade da apresentação clínica. Pacientes sob risco de evolução para óbito devem receber imediatamente um esquema terapêutico empírico abrangente enquanto quadros infecciosos em pacientes sem sinais de gravidade podem ser investigados sem necessariamente início de terapia empírica.
- Após a definição etiológica, sempre que possível, direcionar a conduta terapêutica a fim de minimizar os eventos adversos e os custos elevados da terapia empírica inicial.

10.10 AVALIAR A INCLUSÃO > SELEÇÃO DE DOADORES E RECEPTORES DE ÓRGÃOS > PREVENÇÃO E PROFILAXIA EM TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS

As estratégias para a profilaxia das infecções pós-transplante de órgãos sólidos são inúmeras e podem começar já no período pré-transplante. Esse é o momento ideal para se detectar e tratar doenças infecciosas preexistentes e identificar e imunizar pacientes susceptíveis. Algumas medidas preventivas mais específicas, a exemplo do uso de antimicrobianos, tendem a ser indicadas em períodos selecionados do pós-transplante. Assim, a avaliação prévia é fundamental para orientação de prevenção, diagnóstico e terapêutico direcionados para as possíveis complicações infecciosas e se inicia na seleção de doadores inaptos, na definição da condição de risco de receptores e na seleção de órgãos para receptores marginais.

Deve-se considerar, ainda, que essa avaliação depende da urgência do transplante e da disponibilidade de órgãos, sendo também influenciada pela sensibilidade e especificidade dos testes. Para tanto, no doador indica-se aplicação de testes mais sensíveis, a fim de evitar a transmissão inadvertida de infecção pelo transplante. Por outro lado, no receptor orienta-se utilização de testes mais específicos, para não se diagnosticar erroneamente infecção primária com base em exames falso-positivos. Entretanto, os critérios para definição de doadores não apropriados ou exclusão de receptores permanecem controversos.

10.11 AVALIAÇÃO PRÉ-TRANSPLANTE

A avaliação é recomendação universal para receptores de órgãos, tecidos e células. Além da história clínica e das sorologias já citadas para o doador, devem ser solicitados radiografias de tórax, PPD, exames parasitológicos de fezes e sorologia para varicela. Os objetivos são definir a imunidade do receptor quanto a patógenos comuns que poderiam ser transmitidos pelo transplante, permitir a alocação de órgãos de doadores já infectados para portadores daquele agente, reconhecer e tratar infecções com potencial de exacerbação ou recidiva pós-transplante e descartar pacientes com prognóstico ruim pós-transplante.

E por fim, apresentamos abaixo a adaptação das Diretrizes do Terceiro Consenso Internacional sobre o Tratamento de Citomegalovírus em Transplantes de Órgãos Sólidos de prevenção como parte integrante das atividades do cuidado ao paciente transplantado (Kotton *et al.*, 2018).

- 1. **Imunização ativa:** decorre do estímulo ao organismo para produção de seus próprios anticorpos e consiste em estratégia fundamental para receptores de órgãos, tecidos e células, sendo parte essencial do protocolo pré-transplante.
- 2. **Imunização passiva:** é obtida pela administração de anticorpos, apresentando como vantagem a rapidez de proteção por ela conferida.
- 3. **Profilaxia primária:**
 - 3.1. Profilaxia universal: quando realizada indistintamente para todos os receptores de transplante.
 - 3.2. Profilaxia seletiva ou direcionada: quando administrada apenas para grupos de indivíduos de alto risco para o desenvolvimento de determinado tipo de complicação infecciosa. Ex: receptor soronegativo de doador soropositivo, durante períodos de mais imunossupressão (indivíduo em pulsoterapia para tratamento de rejeição).
 - 3.3. Tratamento preemptivo: tem como princípio a utilização da medicação, antes do aparecimento da doença, sendo guiado por indicadores ou biomarcadores propedêuticos de elevada sensibilidade e especificidade. Diferencia-se da profilaxia clássica por não ser empírica, mas sim baseada em evidências laboratoriais.
- 4. **Profilaxia secundária:** sugerida para aquele que já desenvolveu doença, foi tratado adequadamente ou curou espontaneamente, mas necessita de supressão medicamentosa para prevenir reativação.

10.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O paciente transplantado é um paciente imunossuprimido, sob risco aumentado de complicações infecciosas ao longo do período pós-transplante. O risco de infecção está relacionado ao grau da imunossupressão medicamentosa, utilizada para evitar a rejeição do aloenxerto, mas também a outros fatores, como a própria condição clínica do paciente, a doença de base, idade, comorbidades presentes, e exposições a infecções pregressas. É importante salientar que as complicações infecciosas no paciente transplantado imunossuprimido podem diferir daquelas do paciente imunocompetente. Assim, a apresentação clínica pode ser atípica, muitas vezes com ausência de febre e outros sinais e sintomas clássicos de infecção, e sua evolução mais rápida, associada a maior morbidade e mortalidade. Além disso, o espectro de agentes etiológicos envolvidos nas complicações infecciosas dos pacientes imunodeprimidos é bastante amplo, incluindo vírus, bactérias, fungos e parasitas. Dessa forma, a rápida suspeita e

investigação etiológica da complicação infecciosa no paciente imunodeprimido é prioritária para início da terapia adequada.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, Kevin *et al.* Hospitalizations for Bacterial Septicemia after Renal Transplantation in the United States. *Am J Nephrol*, vol. 21, pag. 120-127, march 2001.
- AZEVEDO, Luis S *et al.* Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics*, vol. 12, nº 70, Julho, 2015.
- CERVERA, Carlos. Epidemiology and risk factors for late infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*, vol. 13, nº 6, pag:598-607, dezembro 2011.
- CHRISTIE, Jason D *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2009. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 28, nº 10, outubro de 2009.
- CROUGH, Tania; KHANNA, Radjiv . Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside. *Clin Microbiol Rev*, vol. 22, nº 1, janeiro de 2009.
- FISHMAN, Jay A; Rubin, Robert H. Infection in Organ-Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*, vol. 11, nº 338, junho de 1998.
- Fishman, Jay A. Infection in Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*, vol. 17, Abril de 2017
- HERNANDEZ, Maria DP, MARTIN PAUL , Simkins Jacques. Infectious complications after liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol*, vol 11, nº 11, novembro de 2015.
- KOTTON, Camille N *et al.* The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*, vol. 102, nº 6, junho de 2018.
- MATAS, Arthur J *et al.* Sutherland. Five preventable causes of kidney graft loss in the 1990s: A single-center analysis. *Kidney International*, vol. 62, nº 2, Agosto 2002.
- MORENO, Rosalba, BERENQUER, Marina. Post-liver transplantation medical complications. *Ann Hepatol*, vol. 5, nº 2, abril 2006.
- RAZONABLE, Raimund R; Humar Atul. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*, vol. 28, nº 33, setembro de 2019.
- SIMON , David M; Stuart Levin. Infectious complications of solid organ transplantations. *Infectious Disease Clinics of North America*, Vol. 15, nº 2, dezembro 2001.
- TEDESCO-SILVA, Hélio *et al.* Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. *American Journal of Transplantation*, vol.15, nº 10, outubro de 2015.
- TUON, FELIPE F *et al.* Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus and Epstein Barr virus in 578 tissue donors in Brazil. *Journal of Infection, Public Health*, vol. 12, nº 2, março de 2019.

Riscos do processo de doação e transplante de tecido musculoesquelético

Évlin Honorato Maia Milan, Rafael Augusto Dantas Prinz

HIGHLIGHTS

Problema: Necessidade de relacionar riscos do processo de doação e transplante de tecido musculoesquelético, identificando riscos, near miss, e eventos adversos em todas as suas etapas. **Resultado:** Foram descritos alguns dos riscos envolvendo desde a avaliação do potencial doador até o acompanhamento pós-operatório da cirurgia. Desta maneira procurou-se minimizar os eventos adversos do processo de doação e transplante de tecido musculoesquelético. **Benefícios:** Estas recomendações impactam em [1.] melhora da qualidade do tecido doado; [2.] segurança para o paciente; [3.] suporte as ações de Biovigilância no controle das etapas críticas do processo; [4.] redução de custos com medidas de suporte clínico ou cirúrgico, frente a complicações pós transplante; [5.] facilitação da rastreabilidade dos tecidos, desde os receptores até o doador; e [6.] redução de custos no processo de doação e transplante, tanto do sistema público como privado, com a prevenção de ocorrência dos eventos adversos existentes.

11.1 INTRODUÇÃO

Um programa de biovigilância é fundamental para assegurar a qualidade e segurança de tecidos destinados ao uso em humanos. Seu enfoque é prevenir riscos e eventos adversos e assegurar padrão consistente de especificações para tecidos disponibilizados para uso clínico. Ocasionalmente, erros residuais e erros procedimentais culminam em falhas, transmissão de doenças ou em situações de exposição a risco adicional para doadores e ou receptores, mesmo sem haver danos a ambos (Council of Europe, 2019).

A notificação desses incidentes constitui importante ferramenta de aprendizado, permitindo que OPOs e CHTs, bancos de tecidos, e usuários clínicos (não somente os envolvidos no incidente em questão) melhorem seus processos e elevem seus padrões de segurança e qualidade em todos os níveis. Strong e colaboradores (Michael Strong *et al.*, 2008), ao abordarem iniciativas de biovigilância, reforçam os princípios de voluntariedade, caráter não punitivo e confidencial das notificações para estimular a participação.

Em maio de 2005, o FDA publicou Guia de Boas Práticas (com determinação de investigação pelos bancos de tecidos de reações adversas) com normas para a captação, processamento e distribuição do tecido nos Estados Unidos. Ação realizada em resposta à notificação de processos irregulares de captação realizados em Nova York, fora de todas as normas de prevenção de risco, ocasionando, na época, a distribuição de tecidos em não conformidade para diversos centros processadores e destes gerados produtos distribuídos a receptores. Isso gerou a necessidade do estabelecimento de um sistema de notificação e de rastreabilidade do tecido implementado nos Estados Unidos – o chamado Sistema de Vigilância *Med-Watch*.

A investigação desses eventos adversos levou ao desfecho de ações corretivas, com melhora de rastreio dos doadores, de protocolos e recomendações, aumentando a segurança do uso do aloenxerto.

Strong (Michael Strong, 2017), ao abordar a biovigilância e o projeto Notify, afirma que há subnotificação de casos relacionados aos aloenxertos como um todo, devido a não completude de registros de eventos adversos, a dificuldade de distinguir as infecções relacionadas ao receptor de infecções relacionadas ao doador e a falta de padronização da avaliação de receptores e doadores de tecidos.

O advento da biologia molecular para a triagem sorológica aumentou a sensibilidade e especificidade do rastreio do potencial doador, mas a probabilidade de uma viremia não identificada em doadores de tecido é maior

que em doadores de sangue, devido a não termos a entrevista com o potencial doador face-a-face, como ocorre com a doação de sangue. Também é ressaltada a importância de utilização de kits validados para doador falecido, tendo em vista um resultado confiável dos mesmos. No final de 2016, existiam na Biblioteca Notify aproximadamente 2.500 referências, das quais 1.600 tinham algum tipo de evento adverso, e 17% dos casos relacionados a tecidos, principalmente córnea e tecido musculoesquelético. Segundo dados do Relatório de Avaliação dos Bancos de Tecidos pela ANVISA, em 2019 (Ministério da Saúde, 2019), foram triados e avaliados pelos Bancos de tecidos musculoesqueléticos 2.125 potenciais doadores, obtendo-se 160 doadores vivos e falecidos.

Dentre as maiores causas de desqualificação do doador foi relatada recusa familiar e ou ausência de familiares para a doação, contraindicação na triagem clínica e social, contraindicação na triagem física, sorologia positiva, hemodiluição/hemólise na coleta de sangue, documentação faltante ou insuficiente para avaliação do doador e logística inviabilizando a captação. Em relação a captação, 13% dos tecidos captados foram desqualificados, e em relação ao processamento, 3% dos tecidos gerados foram desqualificados, principalmente relacionados a contaminação microbiológica. Dos produtos produzidos e liberados para transplante, foram disponibilizados 13.979 para transplantes em todo o país, envolvendo toda a logística para a sua distribuição. Verifica-se por esses dados a complexidade de tomada de decisão que existe dentro do processo, desde a captação até o transplante, e que passam por etapas críticas em que podem ocorrer eventos adversos, os quais devem ser identificados com o objetivo de melhoria da qualidade. (Ministério da Saúde, 2019)

11.2 RISCOS

A ANVISA, por meio de seu Manual de Biovigilância de Células, Tecidos e Órgãos Humanos (Ministério da Saúde, 2020) de 2020, considera como elementos fundamentais para o processo e que podem ser aplicados ao tecido musculoesquelético: monitoramento e notificação de eventos adversos que impliquem risco de dano aos doadores ou receptores; garantia de qualidade do serviço e do produto (incluindo controles de processamento e gerenciamento de erros); e avaliação de riscos usando dados epidemiológicos e laboratoriais. Em relação a garantia de qualidade dos bancos de Tecidos, a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC/Anvisa nº 55/2015 (Ministério da Saúde, 2015), determina ao banco somente disponibilizar tecidos que estejam de acordo com

Boas Práticas, bem como estabelece notificação de maneira compulsória na ocorrência de queixas técnicas e eventos adversos, o que dá respaldo nesta questão a ações de biovigilância.

O processo de monitoramento e notificação de eventos adversos precisa do apoio do Hospital Transplantador do tecido para notificações que tenham por objetivo dar suporte a "Rede de serviços Estadual e ou Regional de Atenção ao Paciente", conforme o regulamento técnico do Transplante pelo Sistema Nacional de Transplantes, por meio da Portaria 2.600, de outubro de 2009 (Ministério da Saúde, 2009). A mesma portaria define a obrigatoriedade de notificação de evento adverso pelo cirurgião transplantador ao banco de tecidos em até 15 dias após a realização do procedimento cirúrgico, oportunizando o desenvolvimento de ações de retrovigilância (cujo processo de investigação pode se basear no "Guia de Inspeção em Bancos de Células e Tecidos - Boas Práticas em Células e Tecidos" - Anvisa, 2017).

Já em relação ao risco de dano sobre o doador, há a necessidade de realização por parte dos bancos de tecidos de um gerenciamento de risco, com o objetivo de identificar possíveis passos críticos do processo de doação com o foco na melhoria de seus processos e por consequente, a diminuição destes riscos. Quanto a avaliação de riscos usando dados epidemiológicos e laboratoriais, temos o banco de tecidos como agente importante deste processo, pois por meio da instalação do seu plano de gestão da qualidade, em atendimento a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC/Anvisa nº 55/2015 (Ministério da Saúde, 2015), acaba por centralizar as informações relacionadas a todas as etapas do processo, podendo, portanto, avaliar os riscos com os dados epidemiológicos e laboratoriais gerados.

Os hospitais onde são realizados os transplantes de tecido musculoesquelético também podem agir neste sentido, o próprio responsável pela biovigilância hospitalar desenvolve ações para obtenção de máxima informação sobre os eventos não desejados ou inesperados detectados, visando ao conhecimento da situação real quanto à sua existência e estabelecimento de determinantes epidemiológicos locais. A ação potencializada dos bancos de tecidos e da rede hospitalar transplantadora quanto a notificação de eventos adversos permitirá o estabelecimento de um sistema bidirecional de comunicação entre o Sistema Nacional de Transplantes - Bancos de Tecidos - Rede Transplantadora, respondendo a um dos objetivos do Sistema Nacional de Biovigilância, que é o de acompanhar os eventos adversos para minimizar sua ocorrência ou recorrência.

Dessa forma, o processo de doação e transplante possui etapas descritas na legislação e tem início quando o banco de tecidos recebe a notificação pela Central de Transplantes de caso em andamento e por meio da análise das informações e dados recebidos, avalia se ele será apto para a captação (INTO/MS, 2018). A Portaria n.º 2.600/2009, caracteriza como critérios de exclusão para a doação, entre outros: história de comportamento sexual de risco, uso de substâncias ilícitas, transfusão sanguínea sem comprovação de sua origem adequada, realização de acupuntura, maquiagem definitiva e ou tatuagem sem comprovação de ambiente adequado para a mesma, neoplasias com potencial de metástase, infecção bacteriana sistêmica no decurso da internação hospitalar, imunização recente que inviabilize a doação por determinado período, tempo de detenção em ambiente carcerário. Em relação ao exame físico, deve ser observado, entre outras questões: sinais de utilização de agulhas com objetivos ilícitos; tatuagem e ou acupuntura e ou maquiagem definitiva com evidências de realização inadequada e ou com contexto que gere informação sobre comportamento de risco para a doação, cicatrizes cirúrgicas prévias, presença de hepatomegalia, presença de lesões de pele que falem a favor de doenças sexualmente transmissíveis e ou neoplasias (Ministério da Saúde, 2009).

11.2.1 Possíveis riscos nesta etapa do processo:

- Dados clínicos incorretos que levem a avaliação errônea para qualificação do potencial doador;
- Triagem epidemiológica com dados incompletos e ou mal realizada, influenciando na avaliação inadequada do doador;
- Exame físico inicial prejudicado por conta de ambiente onde está localizado o potencial doador e ou condições de manutenção do mesmo para a avaliação; e
- Dados de identificação do potencial doador inadequados e que possam levar a erros de troca de dados clínicos e de localização do real potencial doador, gerando troca das informações verdadeiras.

11.2.3 Erro de laboratório

Para a evolução do processo de avaliação do potencial doador, deve ser coletado sangue para realização de testes sorológicos. No caso do tecido musculoesquelético, em doadores em morte encefálica, aproveitam-se os resultados dos testes sorológicos realizados para a avaliação do doador para o órgão, devendo-se realizar a coleta de amostra de sangue específica para

o banco de tecidos, tendo em vista a necessidade de realização de testes de biologia molecular para HIV e hepatite C, específicos para o tecido.

A Portaria nº 2.600/2009 relata como critérios de exclusão da doação potenciais doadores com sorologia positiva para HIV, HTLV 1 e 2, Hepatite B e C, Sífilis, Chagas, Toxoplasmose IgM positivo e Citomegalovírus IgM positivo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). Atualmente, acrescenta-se a esta lista a realização de RT-PcR para SARS-Cov-2, como processo de triagem sorológica para o Coronavírus, segundo Nota Técnica no.25 do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Ressalta-se que ainda não existem testes para essa triagem validados para doador pós-parada cardíaca.

11.2.4 Possíveis riscos nessa etapa do processo:

- Coleta inadequada da amostra de sangue – a amostra de sangue deve ser colhida com cuidados quanto a análise de cálculo de hemodiluição. São viáveis amostras com menos de 50% de hemodiluição, pois essa questão influencia na qualidade e confiabilidade dos exames realizados; e
- Resultados errôneos de sorologia – devido a utilização de testes inadequados para a análise sorológica (por exemplo, testes não validados para doador pós-parada cardíaca, testes de uso para diagnóstico em vez de triagem de doador); erros de identificação das amostras para o envio ao laboratório, podendo ocasionar a perda das mesmas; armazenamento inadequado das amostras de sangue e ou utilização de tubos de sangue inadequados e ou com quantidade insuficiente para a análise laboratorial.

11.2.5 Captação de tecido musculoesquelético

A captação deve ocorrer em ambiente cirúrgico, com cuidados de assepsia e antissepsia iguais ao de uma cirurgia convencional. Preconiza-se a retirada de qualquer cateter e ou sonda antes do início do processo, possibilitando a melhora da realização do procedimento. Dependendo da idade e logística envolvendo o processo de captação, pode-se captar os ossos e tendões dos membros superiores e inferiores, assim como coluna vertebral e cartilagem (tecido osteocondral).

Para cada região a ser captada, deve-se realizar assepsia e antissepsia rigorosa, com incisões para acesso aos tecidos de interesse e coleta de fragmentos para análise microbiológica e histopatológica (caso aplicável) da captação. Cada amostra captada deve ser identificada corretamente e colocada em frascos com normas para manter sua viabilidade, assim como

os tecidos captados devem ser colocados em embalagens triplas estéreis, com manutenção de sua preservação (no caso de osteocondral, por exemplo), e armazenados em contêineres para o transporte (tecido ósseo e tendões – congelados, enquanto o tecido osteocondral deve ser refrigerado). Ao final, deve ser realizada reconstrução anatômica do doador com utilização de material sintético (INTO/MS, 2018).

11.2.7 Possíveis riscos nessa etapa do processo:

- Procedimentos inadequados ou incorretos na retirada/coleta tecidos ocasionando a contaminação dos mesmos e ou técnica inadequada de retirada dos tecidos, tornando-os não úteis para o transplante (ex: Tendão de Aquiles curto e sem plug ósseo, gerando produto sem viabilidade para o transplante);
- Erro na coleta, identificação e ou armazenamento das culturas microbiológicas, comprometendo a análise sobre a viabilidade do tecido;
- Erro na coleta, identificação e ou armazenamento do histopatológico, comprometendo a análise sobre a viabilidade do tecido;
- Falhas na identificação do doador ou nos dados do formulário de retirada/coleta. Exemplos: Data de retirada, hora de retirada, nome do doador;
- Utilização de insumos inadequados, vencidos, que comprometem a qualidade ou a segurança do tecido musculoesquelético: equipamentos, embalagens, líquidos de preservação;
- Qualquer circunstância, acontecimento ou erro que comprometa a qualidade e ou a segurança dos enxertos e ocasione a perda e ou descarte destes – como salas cirúrgicas com temperatura inadequada à captação com presença de insetos; e
- Reconstrução inadequada do doador que leve a evento adverso relacionado ao receptor, como sangramento e ou aspecto do corpo inadequado para o velório ou utilização de materiais não biodegradáveis para o caso de uma exumação do corpo.

11.2.8 Chegada do tecido e das amostras captadas ao banco

Neste momento, deve-se checar toda a documentação e identificação do tecido, as condições de armazenamento, preservação das embalagens e temperatura de armazenamento, levando os tecidos para o armazenamento em

ultracongeladores e ou refrigeradores na área pré-processamento do banco (INTO/MS, 2018).

11.2.9 Possíveis riscos nessa etapa do processo:

- Documentação incompleta ou inexistente que deve acompanhar os tecidos captados encaminhados ao estabelecimento, como falta de identificação nas embalagens que contém os tecidos e falta de correlação entre documentação e as embalagens/rotulagens;
- Erros na documentação relativa ao doador que deve acompanhar o tecido;
- Não identificação de amostras para testes de qualificação do doador; e
- Transporte em temperatura incorreta àquela que foi validada.

11.10 PROCESSAMENTO E ARMAZENAMENTO NO BANCO, DISTRIBUIÇÃO E TRANSPORTE AO ESTABELECIMENTO TRANSPLANTADOR/IMPLANTADOR

11.10.1 Processamento no banco

O processamento de tecidos musculoesqueléticos deve ser realizado em Área Limpa, com certificação para ambiente com controle de temperatura, pressão, número de partículas do ambiente, e fluxo unidirecional, seguindo procedimentos operacionais para não ocorrer o cruzamento do tecido – pessoal – resíduos neste processo e que se evidencia pelo selo de ISO qualidade. De acordo com a Portaria nº 2.600/2009, não é permitido o processamento ao mesmo tempo de tecidos provenientes de doadores diferentes, devendo ser colhidos exames que validem a etapa do processamento tecidual (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). De acordo com a RDC nº 55 de 11 de dezembro de 2015 da ANVISA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015), deve ser realizado monitoramento ambiental da sala de processamento, assim como definição em POP da limpeza da Área limpa do banco de modo a garantir a qualidade dos tecidos processados.

11.10.2 Possíveis riscos nessa etapa do processo:

- Problemas na temperatura e ou controles de pressão e na certificação e ou limpeza da área limpa, assim como da vestimenta apropriada para utilização local, que leve a possibilidade de aumento da contaminação dos tecidos ali processados;

- Procedimentos inadequados ou incorretos no processamento dos tecidos – ocasionando a contaminação dos mesmos e ou técnica inadequada de preparação dos tecidos, inutilizando-os para o transplante;
- Falhas nos fluxos de processamento em relação a checagem dos produtos a serem processados, ocasionando o processamento de tecidos de doadores diferentes ao mesmo tempo, gerando o descarte dos tecidos;
- Falhas na coleta dos exames microbiológicos e ou histopatológicos, potencial de contaminação e ou material inadequado para análise histopatológica;
- Falhas na identificação e armazenamento das amostras colhidas durante o processamento para análise microbiológica e ou histopatológica;
- Utilização de equipamentos inadequados que levem a perda do tecido e ou insumos vencidos, que podem comprometer a qualidade ou a segurança do tecido musculoesquelético processado: embalagens, gazes e compressas, agentes “esterilizantes” e líquidos de preservação;
- Falhas nos fluxos dos procedimentos operacionais do banco que levem a um cruzamento do fluxo dos tecidos com o fluxo de pessoas e de resíduos gerados, possibilitando a contaminação do tecido em processamento em alguma fase do processo; e
- Falhas na identificação dos produtos gerados ao final do processamento, podendo levar a erros de disponibilização dos mesmos para transplante no futuro.

11.10.3 Armazenamento no banco

Enquanto os tecidos estiverem no banco devem possuir controle de local de armazenamento, mantendo a identificação dos mesmos e a viabilidade de suas embalagens, assim como controle de temperatura dos ultracongeladores e ou refrigeradores onde estão armazenados (Ministério da Saúde, 2015).

11.10.4 Possíveis riscos nessa etapa do processo:

- Falhas de manutenção em instalações de armazenamento com risco de perda ou deterioramento dos tecidos ou células armazenados. Ex: descongelamento de tecidos por falha em dispositivos de armazenamento (Reação Adversa para receptor por perda de material nobre insubstituível – um tecido osteocondral sob medida ou um tecido ósseo segmentar especial confeccionado sob encomenda é passível de notificação);

- Erro na identificação ou na leitura da temperatura durante o armazenamento; e
- Alocação do tecido e armazenamento inadequado – por exemplo, alocar tecido ainda não liberado para transplante em área determinada somente para tecidos já liberados.

11.10.5 Distribuição e transporte do Tecido Musculoesquelético ao estabelecimento transplantador/implantador

No caso do tecido musculoesquelético, a sua distribuição ocorre após a avaliação pelo responsável técnico de todo o processo de doação, captação e processamento do tecido – e avaliação dos resultados dos exames microbiológicos e histopatológicos e das condições do ambiente de área limpa do processamento. Após a liberação do tecido para ser transplantado, a definição do receptor depende da solicitação do médico transplantador ao banco de tecidos. Cabe ao banco de tecidos o gerenciamento de suas solicitações, com retorno ao transplantador para o aceite do tecido disponibilizado e após o acordo, é realizada a logística para a disponibilização do tecido. Para cada logística de distribuição, deve ser atentado quanto a necessidade de manutenção da temperatura adequada do tecido. (INTO/MS, 2018).

11.10.6 Possíveis riscos nessa etapa do processo:

- Liberação por parte do responsável técnico de tecidos inadequados para o transplante, devido a falhas nos resultados dos exames avaliados;
- Troca de disponibilização de produtos para determinado receptor;
- Disponibilização de produtos com perda de viabilidade para uso no receptor, devido a problemas com embalagem, falhas na geração do produto final no processamento, perda da temperatura adequada para sua manutenção;
- Erro na identificação ou leitura da temperatura durante a distribuição/disponibilização;
- Erro na preparação da caixa de transporte com gelo reciclável insuficiente e ou vedação inadequada e falha na manutenção da temperatura para o tempo de transporte pretendido;
- Falha na logística de distribuição do tecido, influenciando no aumento do tempo para o tecido chegar ao seu destinatário e ou no retorno do tecido ao banco (em decorrência de atrasos no transporte aéreo, por exemplo) que possam ocasionar a perda da viabilidade do tecido enviado;

- Disponibilização do tecido a pessoas não responsáveis pelo mesmo, possibilitando o extravio do tecido enviado;
- Falha no armazenamento do tecido no local de destino, previamente ao procedimento cirúrgico; e
- Falha na etiquetagem do tecido a ser enviado que possa oportunizar a troca do mesmo ou prejudicar a sua identificação e sua rastreabilidade.

11.10.7 Procedimento de transplante/enxertia/implante

As embalagens triplas com o tecido para o transplante só devem ser abertas quando de sua utilização, devendo manter o tecido na temperatura adequada para a sua conservação até o momento de utilizá-lo. Deve ser observada as condições das embalagens, assim como do tecido a ser utilizado, antes de sua abertura. Quando da abertura das embalagens, deve-se ter o cuidado para que a embalagem mais interna mantenha a sua esterilidade, já que por meio de sua abertura é que o tecido será colocado na mesa operatória.

Quando da retirada do tecido de sua embalagem interna, deve-se colocar o mesmo, quando ainda não implantado, em uma cuba com soro fisiológico 0,9% (no caso de ossos, tendões e meniscos congelados) ou ainda no próprio meio de preservação quando do tecido osteocondral. O transplante musculoesquelético segue a necessidade de suporte a técnicas cirúrgicas específicas para determinada patologia ortopédica e ou odontológica, não há técnica operatória específica para o transplante, sendo a mesma parte do processo operatório (INTO/MS, 2018).

11.10.8 Possíveis riscos nessa etapa do processo:

- Defeitos nas embalagens que contêm o tecido musculoesquelético encaminhado ao centro cirúrgico/odontológico, detectados antes do procedimento de transplante/enxertia/implante;
- Documentação incompleta ou falta de identificação nas embalagens que contêm os tecidos musculoesqueléticos; falta de coerência entre documentação e etiquetagem;
- Falha na abertura das embalagens triplas, contaminando o tecido musculoesquelético;
- Falta de correlação entre os tecidos musculoesqueléticos solicitados e o material fornecido pelo banco;

- Alterações anatômicas do tecido que dificultem ou invalidem a implantação, como por exemplo um tendão mais curto que o necessário para determinado procedimento de ligamentoplastia;
- Manutenção inadequada e ou queda do tecido enquanto não é implantado no paciente, já na mesa operatória, influenciando na possível perda da sua viabilidade;
- Manuseio inadequado e ou acidente no intraoperatório quando da realização da enxertia do tecido musculoesquelético, ocasionando a perda do tecido disponibilizado; e
- Evidência de realização do procedimento operatório sem a utilização do tecido que seria transplantado e sem armazenamento adequado e ou manutenção da embalagem tripla do tecido disponibilizado.

11.11 SEGUIMENTO DO DOADOR VIVO OU RECEPTOR

11.11.1 Doadores vivos

No caso do tecido musculoesquelético, só possuímos para este tipo de doador pacientes que irão ser submetidos a cirurgia de artroplastia primária do quadril, em que apesar do desgaste articular ainda existe tecido trabeculado esponjoso da cabeça femoral preservado, podendo ser processado e utilizado para o transplante ósseo. Para tal, deve ser realizada avaliação da viabilidade da cabeça femoral, triagem epidemiológica e sorológica do potencial doador. Como a cabeça femoral neste tipo de procedimento caso não encaminhada para o banco é descartada, não há prejuízo ao doador e ou interferência com o procedimento cirúrgico ao qual está sendo submetido. No caso de captação da mesma, também serão realizados testes microbiológicos para avaliação do tecido musculoesquelético captado (INTO/MS, 2018).

11.11.2 Possíveis riscos nessa etapa do processo:

- Falha na avaliação da viabilidade da cabeça femoral, resultando na sua captação inadequada;
- Erro na coleta, identificação e ou armazenamento das culturas microbiológicas, comprometendo a análise sobre a viabilidade do tecido;
- Falhas na identificação do doador ou nos dados do formulário de retirada/coleta. Exemplos: Data de retirada, hora de retirada, nome do doador;

- Utilização de materiais inadequados, vencidos, que podem comprometer a qualidade ou a segurança do tecido musculoesquelético: equipamentos e/ou embalagens; e
- Qualquer circunstância, acontecimento ou erro que comprometa a qualidade e ou a segurança dos enxertos e leve a perda e ou descarte destes – como salas cirúrgicas com ambiente com temperatura inadequada à captação com presença de insetos.

11.11.3 Receptores

Ressalta-se que complicações cirúrgicas devem ser avaliadas se fazem parte de possíveis riscos relacionados ao procedimento operatório em si ou se estão relacionadas ao tecido musculoesquelético transplantado. Parte das possíveis complicações ortopédicas podem ser notadas precocemente (como é o caso de infecção), mas para outras ocorrências é necessário tempo maior de seguimento do paciente, sendo interessante o acompanhamento para sua definição por um período de até seis meses da realização da cirurgia (INTO/MS, 2018).

11.11.4 Possíveis riscos nessa etapa do processo:

- Problemas cirúrgicos gerais relacionados com o transplante:
 - i. Não integração do enxerto ósseo / osteocondral observada fora do período evolutivo habitual;
 - ii. Reabsorção do enxerto ósseo;
 - iii. Fadiga mecânica da região operada observada fora do período evolutivo habitual;
 - iv. Ruptura ou desprendimento do enxerto, como no caso de pacientes com re-ruptura ligamentar pós-ligamentoplastia.
- Infecções (infecções imputáveis ao enxerto e ou associadas ao procedimento realizado):
 - i. Infecção aguda do enxerto no sítio cirúrgico por bactérias, fungos, vírus ou outros agentes parasitários e ou príons; osteomielite e infecções articulares ou da cápsula;
 - ii. Quadro séptico; e
 - iii. Infecção transmitida do doador ou contaminação cruzada entre enxertos ou produtos relacionados.
- Neoplasia de qualquer localização não esperada pelas características do receptor.

- 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.

11.12 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a relevância do trabalho realizado em um Banco de Tecido musculoesquelético bem como os benefícios que este tipo de tecido trará para seu receptor, com relação a recuperação de sua saúde e consequentemente qualidade de vida, faz-se necessário a implementação de um sistema de monitoramento, com ações de biovigilância que identifiquem falhas e eventos adversos que podem proporcionar agravos aos pacientes.

Uma maneira eficiente para realizar o monitoramento envolve o estabelecimento de uma cultura de notificação de incidentes. As notificações de erros e falhas ocorridas nas etapas do processo de doação e transplante não podem ser negligenciadas pelos colaboradores do Banco de Tecidos musculoesqueléticos e transplantadores. Assim como as reações adversas, como infecções, devem ser notificadas seja pelos receptores dos tecidos ou pelos profissionais envolvidos. Assim, é possível a identificação de situações adversas e a implementação de ações de melhorias para mitigar os riscos inerentes de cada etapa deste processo.

REFERÊNCIAS

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

M. STRONG, D. *et al.* Biovigilance initiatives. ISBT Science Series, [s. l.], v. 3, p. 77-84, 1 jan. 2008.

SCHUBERT, Thomas *et al.* Analysis of predisposing factors for contamination of bone and tendon allografts. Cell Tissue Bank, [s. l.], ano 2012, ed. 13, p. 421-429, 3 jan. 2012. DOI DOI 10.1007/s10561-011-9291-z. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10561-011-9291-z>. Acesso em: 11 ago. 2020.

MICHAEL STRONG, D. Tissue banking, biovigilance and the notify library. Cell and Tissue Banking, [S. l.], v. 19, p. 187-195, 30 jun. 2017. DOI DOI 10.1007/s10561-017-9639-0. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10561-017-9639-0>. Acesso em: 11 ago. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. ANVISA. Relatório de Avaliação dos Dados de Produção dos Bancos de Tecidos – Ano 2019, p. 1-20, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. ANVISA. Manual de Biovigilância de Células, Tecidos e Órgãos Humanos. 2. ed. rev. e atual. Brasília: Diário Oficial da União, 2020. 65 p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/3055469/Manual+de+Biovigil%C3%A2ncia+em+C3%A9lulas%2C+Tecidos+%+C3%93rg%C3%A3os+Humanos/72df522-9765-430a-bab2-fba9aa557721>. Acesso em: 11 ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n° 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. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html. Acesso em: 11 ago. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. ANVISA. Guia de Inspeção em Bancos de Células e Tecidos - Boas Práticas em Células e Tecidos. 1. ed. Brasília: Diário Oficial da União, 2017. Acesso em: 11 ago. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. ANVISA. RDC no. 55, de 11/12/2015. Resolução da Diretoria Colegiada no. 55: Dispõe sobre as Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico, [S. l.], p. 55-72, 11 dez. 2015. Disponível em: <https://cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201705/18112318-rdc-55-2015-boas-praticas-em-tecidos-14-12-2015.pdf>. Acesso em: 11 ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica no. 25/2020, de 31 de março de 2020. Critérios Clínicos para triagem clínica do

coronavírus (SARS, MERS, SARS-CoV-2) nos candidatos à doação de órgãos e tecidos e para manejo do paciente em lista de espera e do transplantado. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/2857848/5680794/SEI_MS+-+0014073431+-+Nota+T%C3%A9cnica+25_2020.pdf/1d8329cf-d534-437d-bab5-629fd95bc5cf. Acesso em: 11 ago. 2020.

INTO/MS. ATMIT. Manual Operacional do Banco Multitecidos: Área de Transplantes de Multitecidos. Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, [s. l.], 2018.

Riscos do processo de doação e transplante de aloenxertos cutâneos

Victor Maselli Lima

HIGHLIGHTS

Problema: O transplante de tecidos cutâneos é uma realidade vivenciada por equipes distintas e que envolve uma série de atividades desde a obtenção do tecido até o ato cirúrgico. Portanto, é necessário identificar cada etapa e possibilidade de riscos inerentes a elas. **Resultado:** Em cada etapa do processo de doação e transplante desses tecidos são encontrados possíveis riscos ao receptor. O capítulo aborda os riscos mais recorrentes e que influenciam também na tomada de decisão frente a doação e transplante de aloenxertos cutâneos. **Benefício:** Identificar, nas etapas dos procedimentos de doação e transplante de tecidos cutâneos, os momentos críticos que influenciam na qualidade e segurança e, com isso, realizar ações de prevenção e mitigação.

12.1 INTRODUÇÃO

Na história moderna do transplante de tecidos alógenos, observou-se o aumento de pesquisas e publicações a partir de meados do século passado, revelando que essa atividade está repleta de riscos em potencial para doadores e transplantados. Não há dúvidas de que o desenvolvimento desta modalidade terapêutica trouxe grandes benefícios para a humanidade, tanto em avanços científicos acerca da biologia humana quanto em ganho de qualidade de vida e vidas salvas.

Apesar da prática estar bem estabelecida e ser considerada segura atualmente, continua um campo desafiador da medicina do ponto de vista de gerenciamento de risco, necessitando-se constante vigilância por todos os agentes participantes com o intuito de diminuir os riscos, aprender com os erros e melhorar resultados. Prova disso são os diversos relatos na literatura em que o transplante de tecidos alógenos já resultou em transmissão para o receptor de agentes patogênicos como o HIV, vírus da hepatite B, raiva, herpes simplex, citomegalovírus, HTLV, dentre outros (Tissue Sterilisation, *et al.*,2005; Phillips *et al.*, 2004).

São muitos os riscos inerentes às atividades desenvolvidas por estabelecimentos de saúde envolvidos no processo de doação e transplante de tecidos humanos para uso clínico. Em todas as etapas, desde a seleção de potenciais doadores ao uso clínico de tecidos, há o risco de erros procedimentais e desdobramentos que ocasionam danos sérios aos receptores, doadores e mesmo aos profissionais de saúde envolvidos nos processos. Todo o processo de doação, portanto, pode ser encarado, de um ponto de vista, para identificar, gerenciar e mitigar riscos.

A implementação de um sistema de biovigilância eficaz e abrangente só é possível por meio da observação de uma matriz regulatória capaz de determinar, em nível local e nacional, como os diversos participantes do processo devem agir quando é identificado um evento adverso.

É importante notar que a maioria das publicações e documentos nacionais se apoia na ampla experiência do comitê europeu para transplantes de órgãos e da Associação Americana de Bancos de Tecidos, os quais têm seus próprios *guidelines* estabelecendo boas práticas baseadas em evidências científicas para todas as etapas do processo de doação e uso de tecidos alógenos (Keitel, S. *et al.*,2019; American Association of Tissue Banks, 2016).

A pele alógena exhibe, em geral, riscos e dificuldades semelhantes aos demais tecidos humanos transplantáveis, embora dotada de alguns desafios em

particular. Por exemplo, diferente de outros tecidos humanos, a pele é naturalmente colonizada por dezenas de espécies de microorganismos que seriam patogênicos se presentes na mesma quantidade em qualquer outro tecido (Kong, 2011; Chen *et al.*, 2013). Assim, o transplante de pele alógena requer atenção redobrada no monitoramento de eventos e reações adversas relacionados à contaminação que podem impactar, de forma importante, na qualidade de vida do receptor e no desfecho clínico. Por esse e outros motivos é fundamental mapear os possíveis riscos em cada etapa do processo de doação e transplantes de pele alógena, os quais estão pormenorizados na seção abaixo, obedecendo a sequência cronológica dos eventos envolvidos no ciclo de doação deste tecido.

12.2 DOAÇÃO/CAPTAÇÃO, ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE DOS ALOENXERTOS CUTÂNEOS

- **2a – Identificação do doador e documentação relativa à doação:** O processo de doação se inicia com a notificação e subsequente avaliação do potencial doador. Existem diversos fluxos em que bancos de tecidos e/ou de pele são notificados de um caso de doação em potencial. O banco pode realizar busca ativa com seus próprios profissionais em unidades de saúde, pode receber notificações de centrais estaduais de transplante ou de agências subordinadas às centrais, como os CHTS ou OPOs. Independente desse fluxo, já na etapa de notificação, identificam-se riscos capazes de gerar eventos adversos. Por exemplo, o banco deve se certificar de que os dados de identificação do doador e local onde ele se encontra estão corretos. É comum que notificações sejam feitas por contato telefônico – as equipes de avaliação e captação devem se certificar, ao chegar no local da doação, de que estão no local certo e avaliando o doador correto, além de se certificar de que toda a documentação pertinente à doação está devidamente preenchida (atestado de óbito ou morte encefálica, questionários de triagem epidemiológica, termos de consentimento à doação, dentre outros).
- **2b – História clínica e patológica progressa:** A correta avaliação clínica é importante para se identificar a presença de critérios de exclusão absolutos e relativos que desqualifiquem o doador. Existem situações clínicas únicas que podem não corresponder, de forma explícita, a um critério de exclusão, mas que, ainda assim, pesam contra a doação pelo potencial de gerar eventos ou reações adversas futuros. Um exemplo em questão é a de doadores potencialmente contaminados por agentes patogênicos novos e ainda não avaliados pelas autoridades de saúde

como tal, muito embora passíveis de causar danos, se transmitidos. O SARS-COV-2 é um exemplo recente do acima exposto: foram necessárias algumas semanas desde o início da epidemia de 2020 até que os órgãos de saúde responsáveis elaborassem orientações para a avaliação de doadores durante a pandemia (Ministério da Saúde, 2020). Muito além dessas situações de exceção, deve-se estar atento a todos os dados do prontuário e ainda antecedentes clínicos omitidos no mesmo. Nos casos de morte encefálica do doador, é comum que ele esteja internado em unidade fechada e em uso de antimicrobianos. Para doação de pele, o tempo de internação, perfil microbiológico do setor aliados à evolução clínica do doador são dados importantes quanto à possível contaminação da pele por agentes patogênicos que podem gerar reações adversas nos receptores. Ainda nessa etapa do processo, temos riscos relativos ao questionário epidemiológico que podem conter respostas inverídicas, incompletas ou impossíveis de confirmar. Muitas vezes, o questionário pode não ser dirigido ao familiar adequado para responder questões pessoais do doador. Finalmente, temos riscos relacionados ao exame físico do doador que, se realizado de forma inadequada ou incompleta, será incapaz de fornecer dados críticos para captação segura.

- **2c – Triagem sorológica:** Essa é uma etapa crucial do ponto de vista de segurança, uma vez que há risco previamente documentado de transmissão de doenças virais por diversos tipos de tecido (Tissue Sterilisation, *et al.*, 2005; Phillips, *et al.*, 2004). As reações adversas mais temíveis ao se transplantar pele alógena são as transmissões de agentes infecciosos e o surgimento de infecções relacionadas à contaminação do tecido alógeno. A transmissão de patógenos, geralmente virais, pode impactar profundamente a qualidade de vida do receptor e o levar ao óbito. No Brasil, a doação de tecidos está sujeita à coleta de sangue com realização de ensaios sorológicos e testes de biologia molecular confirmatórios, a fim de diminuir o risco de transmissão de doenças já conhecidas. A coleta deve ser feita de forma adequada e utilizando kits de testes validados (ex. teste validado para amostras obtidas após a parada cardíaca). De acordo com a regulação vigente, deve-se assegurar que as amostras obtidas não estão hemodiluídas acima de 50%. Por vezes, a realização desse cálculo prova ser particularmente difícil a depender da qualidade de registros de enfermagem e médicos. Erros de identificação das amostras, extravio das mesmas e armazenamento de forma inadequada contribuem para riscos adicionais nessa etapa.

- **2d – Captação de pele:** A captação é igualmente um momento crucial no ciclo da pele em que podemos atuar a fim de evitar eventos e reações adversas. Já está bem estabelecido que é na captação que garantimos a qualidade e a segurança do tecido. A perícia técnica da equipe de captação influencia diretamente nas qualidades físicas da pele captada e, conseqüentemente, seu desempenho clínico. Além disso, é na captação que temos a melhor chance de descontaminar a pele. Diferente dos demais tecidos alógenos comumente empregados, a pele é extensamente colonizada por microrganismos, e todo esforço deve ser despendido à descontaminação e observação de técnicas assépticas.

May *et al* demonstraram que o treinamento e competência da equipe de captação são os fatores mais importantes para se evitar contaminações do tecido (Tissue Sterilisation *et al.*, 2005; Phillips *et al.*, 2004). No mesmo estudo, ficou clara a influência de demais fatores, embora em menor grau. Levando tais fatores em conta, o procedimento de captação da pele deve ocorrer idealmente em ambiente cirúrgico, com cuidados de assepsia e antisepsia iguais ao de uma cirurgia convencional por equipe devidamente treinada. Limites de tempo para a captação após a parada cardíaca determinados pela legislação vigente devem ser observados e influenciam na qualidade do tecido e seu grau de contaminação. A obtenção de amostras do tecido para ensaios microbiológicos é bem estabelecida na literatura como forma de gerenciar risco de disponibilização de tecidos contaminados e, inclusive, é prática mandatória no país. Essas amostras devem ser estatisticamente representativas do total de tecidos retirados e acondicionadas em temperatura e líquido de preservação ideais até que sejam entregues ao laboratório. Como nas demais etapas de doação, erros de identificação e acondicionamento dos tecidos, além de amostras retiradas conferem riscos adicionais (Keitel *et al.*, 2019). Finalmente, além dos riscos potenciais ao receptor oriundos da captação, devemos ter em mente o risco de evento adverso para o doador, que deve ter seu corpo reconstituído anatomicamente ao fim da captação.

12.3 PROCESSAMENTO E ARMAZENAMENTO NO BANCO, DISTRIBUIÇÃO E TRANSPORTE À UNIDADE TRANSPLANTADORA

3a – Processamento: O processamento de pele deve ocorrer em ambiente adequado conforme descrito pela RDC nº 55 de 11 de dezembro de 2015 ANVISA, isto é: área limpa com certificação para ambiente com controle de temperatura,

pressão e número de partículas do ambiente (ISO 5). Ademais, deve ser feito por equipe devidamente qualificada e observados os Procedimentos Operacionais Padrão (POP) publicados pelo banco de tecido. Lotes de tecidos devem ser processados de forma independente, sem cruzamento de tecidos de um mesmo doador ou de doadores diferentes. Controle microbiológico dos tecidos é necessário em ao menos uma etapa de processamento. Deve haver limpeza adequada da área entre processamentos além de limpeza terminal em intervalos pré-estabelecidos, ou sempre que necessário, além de monitoramento ambiental.

Nessa etapa, podemos observar alguns riscos capazes de afetar a qualidade, viabilidade e segurança dos tecidos, inclusive resultando em descarte:

- Falhas na manutenção da área limpa, tanto dos equipamentos responsáveis por assegurar os parâmetros estabelecidos quanto das falhas de limpeza;
- Quebras de barreira por parte do processador, resultando em comprometimento dos tecidos processados;
- Uso de materiais inválidos ou não estéreis;
- Falhas na obtenção de culturas microbiológicas representativas do lote processado;
- Erros na identificação de tecidos e amostras microbiológicas; e
- Cruzamento de tecidos diferentes, comprometendo a segurança e esterilidade de ambos.

3b – Armazenamento: As condições de armazenamento da pele alógena no banco de tecidos durante o processamento, período de quarentena e após liberação, influenciam na qualidade e viabilidade do tecido. A maneira de armazenamento depende de variáveis como o método de processamento, temperatura, embalagens utilizadas e meio de conservação, além de outras. Todas essas variáveis representam riscos de eventos adversos que inviabilizam o tecido ou tornam seu uso clínico inseguro. Deve-se ter em mente que muitos deles podem ocorrer de forma sutil, longe dos olhos dos profissionais responsáveis pela salvaguarda do tecido e, ao longo de muitos meses de armazenamento, dificultar sua identificação. Por exemplo, fissuras difíceis de enxergar nas embalagens e alterações de temperatura não registradas por falhas no sistema de monitoramento são situações que comprometem a segurança e esterilidade dos tecidos. Além disso, o fator humano contribui sobremaneira para a ocorrência de eventos adversos em relação a produtos

armazenados no banco: falhas de identificação e etiquetagem de produtos, armazenamento em refrigeradores/congeladores destinados a outros produtos e esquecimento de produtos fora de refrigeradores/congeladores são alguns dos exemplos mais óbvios. O controle da validade dos produtos é outro ponto importante a ser mencionado, inclusive já havendo relatos de disponibilização de produtos cutâneos fora da validade na plataforma de biovigilância europeia “Notify” (Keitel *et al.*, 2019). Devemos, finalmente, lembrar que, não apenas tecidos de origem humana são armazenados em um banco de tecidos, o próprio controle de almoxarifado do banco serve como fator para ocorrência de riscos: armazenamento inadequado de insumos, meios de conservação e materiais estéreis e por período além de sua validade.

3c – Distribuição e transporte da pele alógena à unidade transplantadora:

Produtos cutâneos alógenos são disponibilizados para uso somente após avaliação do responsável técnico do banco de tecido. Nessa avaliação compreensiva, deve ser feita uma revisão minuciosa de toda a documentação, resultados de exames sorológicos e microbiológicos, dados clínicos do doador, ocorrência de não conformidades e análise física dos produtos em suas embalagens. É uma chance de se observar eventos durante o processo de manufatura do tecido que podem ter inadvertidamente afetado a qualidade e segurança dos tecidos. Após essa verificação, o produto pode se tornar elegível para uso clínico, e sua distribuição dependerá da demanda por parte de médicos transplantadores.

É dever do banco conferir que os produtos estejam sendo enviados para a unidade correta e para um transplantador devidamente capacitado e registrado no Sistema Nacional de Transplantes. Junto com os tecidos propriamente ditos, deve ser encaminhada toda a documentação pertinente, como bula, instruções para uso, dentre outros. Nessa etapa, há o risco de serem encaminhados produtos distintos dos intencionados pelo responsável técnico, evento ocasionado por falha humana na separação ou por erros de identificação. A distribuição física dos tecidos é de responsabilidade dos bancos, de acordo com a legislação vigente. Essa etapa do processo traz novos desafios de logística para que o tecido chegue em condições viáveis ao seu destino.

Naturalmente, em um país de proporções continentais como o nosso, a distância que o tecido deve percorrer para chegar à unidade transplantadora gera riscos particulares. O tecido deve ser encaminhado na temperatura ideal (geralmente resfriados entre 2 e 8 graus Celsius para pele) em contêiner validado para sua manutenção por até 24 horas após a hora prevista de chegada

do tecido ao destino. Muitas vezes, é impossível manter monitoramento remoto da temperatura do tecido durante o deslocamento. Por isso, há o risco do tecido ser exposto a temperaturas que o invalidem para transplante enquanto está a caminho do receptor. As temperaturas elevadas, no Brasil, durante a maior parte do ano, contribuem para esse risco. Falhas nas infraestruturas ferroviária, rodoviária e aérea também aumentam o risco durante a etapa de distribuição – havendo a possibilidade do tecido ser extraviado e chegar atrasado, inviabilizando o transplante em tempo hábil agendado. O contêiner e as embalagens contendo os produtos podem sofrer traumas, durante o deslocamento, que afetem a integridade dos mesmos e a esterilidade dos produtos neles contidos.

12.4 PROCEDIMENTO DE TRANSPLANTE

A equipe transplantadora integra o sistema de biovigilância e, devido à proximidade com o receptor, é peça chave no monitoramento da ocorrência de reações adversas. Diversos riscos podem ser identificados nessa etapa com capacidade de gerar reações adversas sérias no receptor. A pele deve ser armazenada em condições adequadas até o momento do transplante, o que geralmente envolve refrigeração em ambiente adequado, com monitorização e registro contínuo da temperatura, tal qual ocorre nos bancos de tecido. A equipe deve se assegurar de que os produtos estão sendo utilizados no receptor autorizado para o procedimento, a fim de se preservar a rastreabilidade dos tecidos disponibilizados.

No ato operatório, a equipe que manuseia as embalagens deve permanecer atenta às condições físicas das mesmas antes de fornecê-las à equipe paramentada, pois há o risco de danos e rupturas durante o transporte. Similarmente, devem se atentar à abertura das embalagens primárias e secundárias a fim de evitar contaminações. No caso de pele alógena preservada em glicerol de altas concentrações, atenção especial deve ser dada ao processo de lavagem das lâminas de pele imediatamente antes do uso, devido ao risco de intoxicação sistêmica do receptor por absorção de glicerol no leito das feridas ou queimaduras. Em doses altas, o glicerol tem efeitos tóxicos nas células musculares levando à mionecrose. Essa, por sua vez, pode causar injúria renal com desfecho fatal (Ministério da Saúde, 2020; Ministério da Saúde, 2009; Ministério da Saúde, 2015). Finalmente, menciona-se o risco de a quantidade de pele disponibilizada para o caso ser insuficiente para cobertura cutânea programada. O cirurgião responsável pelo caso deve ter planos de contingência para lidar com essa ocorrência. O inverso também é verdadeiro, e a sobra

excessiva de pele na mesa operatória fora de sua embalagem e não utilizada representa perda de valioso tecido que poderia ter sido disponibilizado a outros pacientes.

12.4.1 Seguimento pós-transplante

É, no seguimento pós-operatório, que podemos identificar a ocorrência da maioria das reações adversas sérias relacionadas ao receptor. A pele alógena glicerolizada utilizada no Brasil se distingue de outros tecidos alógenos por configurar enxerto temporário. Espera-se que, em alguns dias, haja rejeição completa da pele transplantada. Ainda assim, a falha precoce da enxertia configura evento adverso somando morbidade ao receptor devido ao ato cirúrgico frustrado e suas consequências.

Muitas vezes, tal falha pode ser originada por infecção do leito operado e/ou do enxerto alógeno em si, o que na prática é difícil de diferenciar. A maior preocupação, no seguimento de receptores de pele alógena, é a ocorrência de transmissão de agentes virais e a propagação de infecção sistêmica a partir de produtos contaminados. Além da possibilidade de transmissão de doenças virais com todos os prejuízos à saúde associados, infecções bacterianas ou fúngicas do leito receptor podem ocasionar desde a perda do enxerto com maior morbidade e tempo de internação à sepse e morte. Enquanto o risco de transmissão de doenças virais abordado anteriormente é bem gerenciado mediante a realização de testes sorológicos e história clínica, o risco de contaminação do receptor por bactérias e fungos oriundos de aloenxertos contaminados é mais complexo de mapear.

Os receptores costumam ser queimados graves com importante supressão imune, e as consequências de enxertos contaminados podem ser catastróficas - é necessário alto índice de suspeição para o desenvolvimento de infecções relacionadas ao uso da pele alógena. Isso representa um desafio do ponto de vista da biovigilância, uma vez que infecções de feridas e queimaduras é relativamente comum independente do uso de enxertos de origem alógena. Na prática, muitas vezes é impossível precisar a origem da infecção, e os relatos confirmatórios são escassos na literatura (Monafo *et al.*, 1976). De fato, há poucos relatos de reações adversas sérias na literatura e nos repositórios desenvolvidos para registrar casos de interesse à biovigilância, o que levanta a hipótese de haver subnotificação em todo mundo, tal como afirma Strong ao abordar o tema e o projeto Notify (Strong, 2018). É importante avaliar se eventuais complicações pós-operatórias são relacionadas aos riscos inerentes

ao ato cirúrgico em si ou diretamente relacionadas ao uso de enxertos cutâneos alógenos. Ainda assim, quando a equipe transplantadora suspeitar que está diante de uma reação adversa grave pós-transplante de tecidos, não deve aguardar confirmação, procedendo prontamente sua notificação à autoridade sanitária. Assim, outros receptores do mesmo doador podem se beneficiar das ações de biovigilância (Ministério da Saúde, 2020).

12.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doação e uso terapêutico de tecidos humanos é um processo complexo pontuado por riscos para os doadores e receptores que dele dependem. No caso da pele alógena, entende-se historicamente que os benefícios se sobrepõem facilmente aos riscos devido à capacidade desse tecido de modificar positivamente o desfecho clínico de queimaduras graves, diminuindo a mortalidade, morbidade, tempo de internação e custo do tratamento das grandes queimaduras (Herndon, 1986; Tompkins *et al.*, 1986; Tompkins *et al.*, 1989; Hemington-Gorse *et al.*, 2009). Independente da vantajosa relação risco- benefício, autoridades e estabelecimentos de saúde envolvidos na doação e transplante de tecidos devem se esforçar para eliminar, ao máximo, razoável os riscos pontuados acima. Dessa forma, o desenvolvimento de um sistema de biovigilância robusto e abrangente é fundamental para dimensionar os desafios enfrentados no uso terapêutico de tecidos de origem humana, com o intuito de diminuir e prevenir eventos futuros que impactam negativamente na saúde dos pacientes e nos indicadores de qualidade do sistema de saúde.

REFERÊNCIAS

- TISSUE STERILISATION, U. K. *et al.* Sterilisation of tissues using ionising radiations. Boca Raton; Cambridge, England: CRC Press ; Woodhead Pub. 2005. p.
- PHILLIPS, G. O. *et al.* Advances in tissue banking. Vol. 7 Vol. 7. River Edge, NJ, 2004. ISSN 9789812796646 9812796649. Disponível em: < <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=235682> >.
- KEITEL, S. *et al.* Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. 4th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM), 2019. ISBN 9789287184436 9287184437.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Manual de Biovigilância de Células, Tecidos e Órgãos Humanos. Diário Oficial da União. Brasília p.65. 2020
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Portaria nº 2.600/2009. Brasília 2009; aprova o regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes 2009.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). RDC no. 55, de 11/12/2015. Resolução da Diretoria Colegiada no. 55: Dispõe sobre as Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico. ANVISA: 55-72 p. 2015.
- AMERICAN ASSOCIATION OF TISSUE BANKS. Standards for tissue banking. 2016. ISBN 9780000497031 0000497037.
- KONG, H. H. Skin microbiome: genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes. Trends Mol Med, v. 17, n. 6, p. 320-8, Jun 2011. ISSN 1471-499X (Electronic) 1471-4914 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376666> >.
- CHEN, Y. E.; TSAO, H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. J Am Acad Dermatol, v. 69, n. 1, p. 143-55, Jul 2013. ISSN 1097-6787 (Electronic) 0190-9622 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23489584> >.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Nota Técnica no. 25/2020, de 31 de março de 2020. Critérios Clínicos para triagem clínica do coronavírus (SARS, MERS, SARS-CoV-2) nos candidatos à doação de órgãos e tecidos e para manejo do paciente em lista de espera e do transplantado. 2020

FORSELL, J. H.; LIESMAN, J. Analysis of potential causes of positive microbiological cultures in tissue donors. *Cell Tissue Bank*, v. 1, n. 2, p. 111-5, 2000. ISSN 1573-6814 (Electronic) 1389-9333 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15256955> >.

MAY, S. R.; WAINWRIGHT, J. F.; DECLEMENT, F. A. Variables determining the amount of microbial contamination on cadaveric allograft skin used as a biological wound dressing. *Burns Incl Therm Inj*, v. 11, n. 4, p. 242-51, Apr 1985. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3891023> >.

IRELAND, L.; SPELMAN, D. Bacterial contamination of tissue allografts - experiences of the donor tissue bank of Victoria. *Cell Tissue Bank*, v. 6, n. 3, p. 181-9, 2005. ISSN 1389-9333 (Print) 1389-9333 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16151958> >.

KEARNEY, J. N. Guidelines on processing and clinical use of skin allografts. *Clin Dermatol*, v. 23, n. 4, p. 357-64, Jul-Aug 2005. ISSN 0738-081X (Print) 0738-081X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16023931> >.

BACKENROTH, R. *et al*. Glycerol-induced acute renal failure attenuates subsequent HgCl₂-associated nephrotoxicity: correlation of renal function and morphology. *Ren Fail*, v. 20, n. 1, p. 15-26, Jan 1998. ISSN 0886-022X (Print) 0886-022X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9509557> >.

ZUROVSKY, Y. Models of glycerol-induced acute renal failure in rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, v. 4, n. 3, p. 213-28, Jul-Sep 1993. ISSN 0792-6855 (Print) 0792-6855 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8679517> >.

MONAFO, W. W. *et al*. Bacterial contamination of skin used as a biological dressing. A potential hazard. *JAMA*, v. 235, n. 12, p. 1248-9, Mar 22 1976. ISSN 0098-7484 (Print) 0098-7484 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/765519> >.

HERNDON, D. N.; PARKS, D. H. Comparison of serial debridement and autografting and early massive excision with cadaver skin overlay in the treatment of large burns in children. *J Trauma*, v. 26, n. 2, p. 149-52, Feb 1986. ISSN 0022-5282 (Print) 0022-5282 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3511266> >.

TOMPkins, R. G. *et al*. Prompt eschar excision: a treatment system contributing to reduced burn mortality. A statistical evaluation of burn care at the Massachusetts General Hospital (1974-1984). *Ann Surg*, v. 204, n. 3, p. 272-81, Sep 1986. ISSN 0003-4932 (Print) 0003-4932 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3753058> >.

TOMPkins, R. G. *et al*. Increased survival after massive thermal injuries in adults: preliminary report using artificial skin. *Crit Care Med*, v. 17, n. 8, p. 734-40, Aug 1989. ISSN 0090-3493 (Print) 0090-3493 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2546715> >.

HEMINGTON-GORSE, S. J. *et al*. Burn care costing: the Welsh experience. *Burns*, v. 35, n. 3, p. 378-82, May 2009. ISSN 1879-1409 (Electronic) 0305-4179 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18951712> >.

DRUECKE, D. *et al*. Current indications for glycerol-preserved allografts in the treatment of burn injuries. *Burns*, v. 28 Suppl 1, p. S26-30, Oct 2002. ISSN 0305-4179 (Print) 0305-4179 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12237061> >.

STRONG, D. M. Tissue banking, biovigilance and the notify library. *Cell Tissue Bank*, v. 19, n. 2, p. 187-195, Jun 2018. ISSN 1573-6814 (Electronic) 1389-9333 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28667461> >.

CAPÍTULO 13

Riscos relacionados ao uso de órgãos de doadores com outras condições ou doenças

Miguel Angelo de Góes Junior, Sibebe Maria Schuantes Paim

HIGHLIGHTS

Problema: o número de pacientes que aguardam transplante de órgãos no Brasil aumenta constantemente ao longo do tempo. Há necessidade de iniciativas para aumentar a oferta por meio do uso de aloenxertos não padrão de doadores falecidos. **Resultados:** neste capítulo abordamos a avaliação aos possíveis doadores de órgãos por morte encefálica causadas por intoxicações exógenas, afogamento, doenças hereditárias, distúrbios e reações autoimunes, alergias e doenças neurodegenerativas. **Benefícios:** atuando de forma efetiva no diagnóstico e abordagem para utilização de órgãos a serem doados provenientes dessas condições, há a possibilidade de aumentar o número de doadores efetivos.

13.1 INTRODUÇÃO

Investigar a presença de outras doenças ou condições que possam afetar a sobrevida do enxerto ou possam ser transmitidas ao receptor, além de entender a viabilidade do órgão ou tecido doado é relevante no cenário da biovigilância. A ferramenta atual nesse contexto servirá de auxílio para abordar cada uma das condições envolvidas.

13.2 INTOXICAÇÃO

No Brasil, foram registradas 18.247 mortes por intoxicação de 2010 a 2015. Sendo 68,1% causadas por agrotóxicos, medicamentos e drogas de abuso. Só em 2018, foram 2.823 mortes causadas por essas intoxicações (Brasil, 2018; Bochner, 2020). Portanto, são estabelecidos critérios para a condução da avaliação e validação no contexto de potenciais doadores e intoxicações:

- Pacientes cuja causa de morte seja intoxicação por medicamentos ou outras substâncias, devem ser considerados como potenciais doadores de órgãos. Enquanto danos irreversíveis aos órgãos não sejam confirmados, o envenenamento não é um critério de exclusão absoluta para o transplante de órgãos (EDQM, 2018).
- Discussão com especialistas em toxicologia ou farmacologia para auxiliar na tomada de decisão é importante. Uma listagem de serviços 24 horas de orientações sobre intoxicações deve estar disponível no setor para acesso de todos os profissionais. No Brasil, a ANVISA tem disponível no site: www.portal.anvisa.gov.br/disqueintoxicacao uma lista completa de todos os telefones e endereços da Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Renaciat). É possível ter acesso à informação em todo território nacional.
- Algumas substâncias causadoras da intoxicação afetam o funcionamento das células e atividade cerebral. Portanto, é importante que o diagnóstico de morte encefálica seja mais cauteloso, utilizando-se de exames complementares, uma vez que algumas substâncias interferem na interpretação de testes eletrofisiológicos, mas não afetam a perfusão cerebral (EDQM, 2018).
- Investigação familiar sobre possibilidade de uso contínuo de medicamentos ou substâncias psicoativas, drogas de abuso a fim de identificar fatores de risco comportamentais coexistentes (EDQM, 2018).

Para doação de tecidos, não há contraindicação absoluta no caso de morte por intoxicações. Importante atentar à qualidade e viabilidade do tecido. No quadro 13.1, apresenta-se a possibilidade de utilização de órgãos provenientes de mortes causadas por intoxicação.

Quadro 13.1. Utilização de órgãos provenientes de mortes causadas por intoxicação.

Órgão	Coração	Pulmão	Fígado	Rim	Pâncreas
Substância					
Cocaína*	Sim**	Sim	Sim	Sim**	Sim
Ecstasy	Sim	Sim	Sim**	Sim	Sim
Etanol	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Metanol	Sim	Sim	Sim	Sim**	Sim
Etilenoglicol	Sim**	Sim	Sim	Sim**	Sim
Opióides e Metadona	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Pesticidas	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Cianeto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Inibidores seletivos de recaptação de serotonina	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Paracetamol	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Barbitúricos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Benzodiazepínicos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Antidepressivos tricíclicos	Sim**	Sim	Sim	Sim	Sim
Anticoagulantes	Sim	Sim	Sim**	Sim	Sim
Monóxido de Carbono	Sim**	Sim	Sim	Sim	Sim

Legenda: *O último Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira demonstrou que cocaína é a droga ilícita mais utilizada pela população. **Atenção: devido ao tipo de intoxicação, deve-se haver uma investigação criteriosa sobre a viabilidade do órgão e só depois de confirmar que não há nenhuma perda de função, permitir a utilização.

Fonte: KOMOKATA *et al.*, 2006; COSTANZO *et al.*, 2010; KOLACIŃSKI *et al.*, 2013; ZOMORRODI; KAKAEI, 2013; FUJISAKI *et al.*, 2014; WOOD; CHAN; DARGAN, 2014; ALMEIDA *et al.*, 2015; JAYARAJAN *et al.*, 2015; TANG *et al.*, 2015; MENDELSON *et al.*, 2017; BURMAN; WATSON; KOSMOLJAPTSIS, 2017; KHUSH, 2018; MISTRY; DARGAN; WOOD, 2018; EDQM, 2018; MACGOWAN *et al.*, 2019.

13.3 AFOGAMENTO

A contraindicação para doação nesse cenário se dá pelo tempo de hipóxia em que os órgãos são submetidos, comprometendo a manutenção da funcionalidade. Outro fator importante é a possibilidade de infecção. Porém, alguns fatores foram detectados como viabilizadores da doação de pulmão nesse contexto, como afogamento em águas frias, profundas e em ambiente livre de microorganismos patológicos. Além disso, ausência de dano neurológico pregresso da vítima (Pasupneti *et al.*, 2016).

Assim, é necessário atentar para risco de disfunção primária do enxerto, achados microbiológicos e lesão do parênquima pulmonar (Whitson *et al.*, 2014).

No cenário pediátrico, há sucesso no transplante de órgãos sólidos provenientes de doadores vítimas de afogamento (Kumm *et al.*, 2017; Yoeli *et al.*, 2018).

É necessário investigação cuidadosa quanto a procedência, características e história pregressa da vítima, assim como, do local onde o acidente aconteceu e por quanto tempo a vítima ficou sem socorro ou assistência profissional. Associado a isso, a aplicação dos testes para verificação da funcionalidade de cada órgão, incluindo a questão da exposição das vias aéreas pulmonares, o tipo de água (doce ou salgada) e a contaminação dos diferentes patógenos

nela contidos, bem como a exclusão de danos nos tecidos são necessários para determinar a viabilidade para doação (EDQM, 2018).

13.4 DOENÇAS HEREDITÁRIAS OU CONGÊNITAS

A consideração da doação de órgãos de indivíduos com doenças genéticas ou doenças hereditárias, deve ser enfatizada e protocolada de forma coerente e alinhada com a ética e preceitos científicos. Avaliação cuidadosa e cautelosa desses potenciais doadores deve ser obrigatória.

13.5 ABORDAGEM INICIAL PARA AVALIAÇÃO DE POSSÍVEIS ALTERAÇÕES HEREDITÁRIAS OU CONGÊNITAS

No quadro 13.2 observamos as etapas que devem ser seguidas para doação de órgãos de indivíduos com essas morbidades.

Quadro 13.2. Doação de órgãos e tecidos em casos de suspeita ou confirmação de doença hereditária ou congênita.

<ol style="list-style-type: none"> 1. Estabeleça o diagnóstico coletando todos os dados clínicos e laboratoriais disponíveis e consultando os especialistas responsáveis por atender o doador. Isso pode exigir necessidade de exame específico por centros especializados (centros de referência nacional). 2. Cada órgão ou tecido considerado para aquisição deve ser verificado quanto à funcionalidade e nível de dano. Órgãos comprometidos ou danificados não devem ser transplantados. 3. Risco de doadores de órgãos com doenças hereditárias transmitir um defeito genético no órgão transplantado aos receptores precisa ser cuidadosamente considerado. Essa avaliação precisa ser pesada contra a possibilidade de terapia pós-transplante no receptor e seus rins associados. <p>Links úteis para mais detalhes sobre doação de órgãos e tecidos e doenças hereditárias:</p> <ul style="list-style-type: none"> · www.orpha.net · https://rarediseases.org · https://ghr.nlm.nih.gov/condition
--

13.2.1 Alterações enzimáticas hereditárias

Recomendações em relação a alterações enzimáticas hereditárias (Quadro 13.3).

Quadro 13.3. Alterações enzimáticas hereditárias e doação de órgãos e tecidos.

Alteração enzimática	Recomendações
Deficiência de Ornitina Transcarbamilase (OTC)	<p>Considerar a avaliação da concentração de amônia plasmática. O achado isolado de hiperamonemia numa pessoa com morte cerebral sugere um distúrbio do ciclo de ureia, como pode ocorrer na deficiência de Ornitina Transcarbamilase (OTC).</p> <p>Suspeitar em OTC de início tardio quando: histórico de vômitos frequentes, aversão a dieta proteica, psicose, convulsões e retardo no desenvolvimento motor e cognitivo. Essa deficiência é uma contra-indicação para doação de fígado, mas essa restrição não se estende a outros órgãos que não são afetados pela doença como os rins.</p>
Polineuropatia amiloidótica familiar (PAF)	<p>Avaliação de risco-benefício nos receptores: deve-se levar em conta que o PAF pode ocorrer após 5 a 10 anos no receptor. Outras complicações em receptores de órgãos doados por portadores de PAF: hiperoxalúria, porfiria aguda intermitente, amiloidose-apolipoproteína A1.</p> <p>Figados saudáveis de pacientes com PAF podem ser usados em pacientes não diagnosticados com PAF (ou mesmo divididos entre dois receptores), principalmente em casos que estão aguardando um transplante de fígado mais seguro e com menores complicações, procedimento de transplante de fígado temporário.</p> <p>No entanto, a PAF é sem exceção, transmitida a estes receptores e poderá se manifestar clinicamente em variável período.</p>
Doença dos rins policísticos autossômico dominante (ADPKD)	<p>ADPKD não é uma contra-indicação para doação de órgãos; mesmo fígado e rins policísticos podem ser considerado para transplante. Podem ocorrer complicações associadas em outros órgãos e é aconselhável avaliar a qualidade do enxerto antes de transplantar em receptores adequadamente selecionados.</p> <p>Anormalidades cardiovasculares são as manifestações não-císticas mais importantes no paciente com ADPKD. Assim, uma avaliação clínica, de imagem ecocardiográfica e eletrocardiográfica cuidadosa para a avaliação da função cardíaca é obrigatória antes da doação de coração para transplante. E possível a doação para transplante renal.</p> <p>Não há relato de caso de insuficiência hepática avançada em pacientes com ADPKD. Alguns autores sugerem que o uso seletivo de fígados provenientes de doadores com ADPKD contendo cistos pequenos com função hepática preservada, é seguro.</p>

Fonte: CABALLERO *et al.*, 2013; CARVALHO; ROCHA; LOBATO, 2015; ADAMS; SAMUEL; SLAMA, 2012; MNATSAKANOVA; ŽIVKOVIĆ, 2017.

13.6 DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS DE COAGULAÇÃO

No quadro 13.4, apresentam-se as recomendações de doação no caso de distúrbios hereditários de coagulação.

Quadro 13.4. Distúrbios hereditários de coagulação e doação de órgãos e tecidos.

Distúrbio hereditário de coagulação	Recomendações
Mutação no fator V de Leiden	No caso de transplante hepático de doadores com essa mutação, o defeito será transmitido e os receptores necessitarão de anticoagulação, com um conseqüente risco elevado de sangramentos que podem ser fatais. Não impede a doação de outros órgãos.
Hemofilia	O transplante de um órgão que já foi afetado transmite todas as complicações associadas a hemofilia para o receptor. Ao observar trombozes de repetição no histórico de potenciais doadores, torna-se obrigatório a avaliação do fator V de Leiden. Enquanto no caso de histórico familiar de hemofilia, ou mesmo antecedente de sangramentos de repetição no potencial doador, torna-se obrigatória a pesquisa de hemofilia com pesquisas de fator VIII e IX da cascata de coagulação. Graves níveis deficitários de fator VIII ou IX no potencial doador representam uma contraindicação absoluta para doação de fígado.
Trissomia	Existem vários tipos de trissomia. Se a função do órgão de doador com qualquer tipo de trissomia <i>per se</i> não for afetada, poderá ser utilizado para transplante de órgãos.
Defeitos do tecido conjuntivo (Síndrome de Marfan)	Embora o funcionamento do órgão geralmente seja bom, há alterações em fibrila do tecido conjuntivo em camada dos vasos e outros órgãos. Os especialistas devem ser consultados antes que uma decisão final seja tomada, pois não há dados se as paredes vasculares sofreriam ou não uma destruição posterior após o transplante.
Facomatose e neurofibromatose	No caso de neurofibromatose tipo 1 (Morbus Recklinghausen), a doação de órgãos é possível desde que o risco aumentado (5%) para desenvolvimento de outras neoplasias seja adequadamente considerado e bem informado ao provável receptor. Neurofibromatose tipo 2, pode aumentar o risco trombótico nos órgãos. Esclerose tuberosa (doença de Bourneville) deve ser excluída a doação de órgãos. Doadores com síndrome de von Hippel – Lindau podem ser considerados para a doação de coração quando riscos inadequados associados a carcinoma de células renais e outras neoplasias forem excluídos adequadamente com exames de rastreio, como tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET scan) com F-FDG PET para neoplasias, quando possível acesso a esse exame.

Fonte: HISATAKE *et al.*, 2003; CABALLERO *et al.*, 2013; OGAWA *et al.*, 2019; SOARES-JUNIOR *et al.*, 2010.

13.7 DOENÇAS E REAÇÕES AUTOIMUNES

Os quadros 13.5 e 13.6 abordam recomendações de doação de órgãos e tecidos em relação a doenças autoimunes.

Quadro 13.5. Doenças autoimunes e doação de órgãos e tecidos.

Doença sistêmica autoimune	Recomendações
Cirrose biliar primária (PBC)	Considere carcinoma dos ductos biliares e/ou complicações devido a doença inflamatória intestinal
Fibrose endomiocárdica	Contraindicação para doação de coração
Fibrose pulmonar idiopática	Contraindicação para doação de pulmões
Hepatite auto-imune	contraindicação para doação de fígado
Lúpus eritematoso cutâneo	Avaliação de cada órgão doado
Lúpus eritematoso sistêmico	Avaliação de cada órgão doado, atenção na investigação principalmente com rins e coração
Doença de Heubner-Herter ou doença celiaca	Avaliação de cada órgão doado
Pênfigo	Avaliação de cada órgão doado (corticoide, avaliação para neoplasia)
Esclerodermia	Fígado e pâncreas sem contraindicação para doação
Síndrome antifosfolípide grave	Contraindicação para doação em casos graves
Síndrome de Crest	Contraindicação para doação de fígado. Avaliar cada outro órgão para possível doação
Síndrome de Sjögren	Excluir linfomas e evitar doação de pulmões
Febre familiar do Mediterrâneo	Checar amiloidose em órgãos. Contraindicação para doação de rins, pâncreas e pulmões

Fonte: MAGOON *et al.*, 2010; YAZAWA *et al.*, 2016.

Quadro 13.6. Doação de órgãos e tecidos em casos de suspeita ou confirmação de doença autoimune do doador.

1. No caso de doenças autoimunes no doador, o monitoramento do receptor é recomendado.
2. Órgãos de doadores com doenças autoimunes podem ser utilizados para transplante após exclusão de lesão em órgãos em estágio terminal e infecções associadas ao tratamento com drogas imunossupressoras para doenças e distúrbios autoimunes.
3. Os potenciais riscos em efeitos de linfócitos derivados de doadores nos receptores não exclui doação de órgãos.
4. No caso de doadores com anticorpos eritrócitários, monitoramento prospectivo dos receptores contribui para detecção precoce e tratamento adequado de hemólise mediada por autoimunidade.

Link útil para mais detalhes sobre doação de órgãos em doenças autoimunes de doadores em outros países: www.orpha.net

13.8 ALERGIAS

Orientações em casos de possibilidade de alergias no doador (Quadro 13.7).

Quadro 13.7. Doação de órgãos e tecidos em casos de suspeita ou confirmação de alergias no doador.

1. O mais importante: em caso de reações anafiláticas conhecidas no doador, essa informação deve ser incluída no histórico do doador relatando as suas características (substância a qual apresenta alergia, se já apresentou alguma reação alérgica grave).
2. Receptores de transplante pulmonar, hepático, intestinal, renal e cardíaco devem ser ensinados a evitar tal exposição a alérgenos (especialmente alergias alimentares de um doador com reação anafilática conhecida).

13.8 DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS E DOENÇAS DESMIELINIZANTES

Etapas para condução da doação em casos de doenças neurodegenerativas ou desmielinizantes (Quadro 13.8).

Quadro 13.8. Doação de órgãos e tecidos em casos de suspeita ou confirmação de doenças neurodegenerativas ou desmielinizantes no doador.

Em potenciais doadores de órgãos com um distúrbio neurodegenerativo ou doença desmielinizante, é essencial garantir que a doença:

1. não é causada por uma infecção (por exemplo, doença de prions como a doença de Creutzfeld – Jakob, relacionada ao HIV com comprometimento neurocognitivo), pois contraindicam a doação de órgãos.
2. não está associada a complicações infecciosas relacionadas à tratamento específico da doença (por exemplo, leuco-encefalopatia multifocal progressivo, causada pelo vírus JC após tratamento por natalizumab na esclerose múltipla) ou a curso adicional de doença que exclui doação de órgãos.
3. seja diagnosticada corretamente.

Outras informações, sobre o envolvimento de órgãos pode ser extraído pelo link internacional www.orpha.net e/ou consulta de especialistas e autoridades nacionais.

Fonte: NATHAN *et al.*, 2003; BOER *et al.*, 2017.

13.9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O capítulo auxilia na validação da doação de órgãos e tecidos no cenário de outras condições ou doenças que possam oferecer risco ao receptor. Ressalta-se a importância de uma avaliação criteriosa da função de cada órgão ou tecido, levando em consideração as características e histórico do potencial doador.

REFERÊNCIAS

ADAMS, David; SAMUEL, Didier; SLAMA, Michel. Traitement des neuropathies amyloides héréditaires. La Presse Médicale, [s.l.], v. 41, n. 9, p. 793-806, set. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2011.11.027>.

ALMEIDA, Renata Rocha de; ZANETTI, Gláucia; SOUZA JUNIOR, Arthur Soares; SOUZA, Luciana Soares de; SILVA, Jorge Luiz Pereira e; ESCUJSSATO, Dante Luiz; IRION, Klaus Loureiro; MANÇANO, Alexandre Dias; NOBRE, Luiz Felipe; HOCHHEGGER, Bruno. Cocaine-induced pulmonary changes: hrct findings. Jornal Brasileiro de Pneumologia, [s.l.], v. 41, n. 4, p. 323-330, ago. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132015000000025>.

BOCHNER, Rosany; FREIRE, Marina Moreira. Análise dos óbitos decorrentes de intoxicação ocorridos no Brasil de 2010 a 2015 com base no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Ciência & Saúde Coletiva, [s.l.], v. 25, n. 2, p. 761-772, fev. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232020252.15452018>.

BOER, Jacob D. de; KOPP, Wouter H.; OOMS, Kirsten; HAASE-KROMWIJK, Bernadette J.; KRRIKKE, Christina; JONGE, Jeroen de; VAN HEURN, Lw. Ernst; BARANSKI, André G.; VLIET, J. Adam van Der; BRAAT, Andries E.. Abdominal organ procurement in the Netherlands - an analysis of quality and clinical impact. Transplant International, [s.l.], v. 30, n. 3, p. 288-294, 8 fev. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/tri.12906>.

BRASIL. Óbitos por Ocorrência por Registro segundo Categoria CID-10. Ministério da Saúde. DataSUS. 2018. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>

BURMAN, Alisha; WATSON, Christopher J. E.; KOSMOLIAPTIS, Vasilis. Ethylene Glycol Poisoning Should Not Contraindicate Liver Donation. Transplantation Direct, [s.l.], v. 3, n. 10, p. e212, out. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/txd.0000000000000729>.

- CABALLERO, Francisco; LEAL, Jesús; PUIG, Mireia; RIS, Josep; BREDA, Alberto; BENITO, Salvador. Organ Donation and Rendu-Osler-Weber Syndrome. *Transplantation Journal*, [s.l.], v. 95, n. 7, p. 47-48, abr. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/tp.0b013e31828423ef>.
- CARVALHO, Andreia; ROCHA, Ana; LOBATO, Luísa. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: issues and challenges. *Liver Transplantation*, [s.l.], v. 21, n. 3, p. 282-292, 2 fev. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/lt.24058>.
- EDQM. Guide to the quality and safety of Organs for Transplantation. European Committee (Partial Agreement) on Organ Transplantation, 7 ed. 2018.
- FUJISAKI, Noritomo; NAKAO, Atsunori; OSAKO, Takaaki; NISHIMURA, Takeshi; YAMADA, Taihei; KOHAMA, Keisuke; SAKATA, Hiroyuki; ISHIKAWA-AOYAMA, Michiko; KOTANI, Joji. Can carbon monoxide-poisoned victims be organ donors? *Medical Gas Research*, [s.l.], v. 4, n. 1, p. 13, 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-9912-4-13>.
- HISATAKE, G. Acquired hemophilia A after liver transplantation: a case report. *Liver Transplantation*, [s.l.], v. 9, n. 5, p. 523-526, maio 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1053/jlts.2003.50095>.
- JAYARAJAN, Senthil; TAGHAVI, Sharven; KOMAROFF, Eugene; SHIOSE, Akira; SCHWARTZ, Daniel; HAMAD, Eman; ALVAREZ, Rene; WHEATLEY, Grayson; GUY, Thomas Stoa; TOYODA, Yoshiya. Long-term outcomes in heart transplantation using donors with a history of past and present cocaine use?. *European Journal Of Cardio-thoracic Surgery*, [s.l.], v. 47, n. 4, p. 146-150, 9 jan. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezu512>.
- JONES; SIMPSON. Review article: mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (mdma) and amphetamine intoxications. *Alimentary Pharmacology And Therapeutics*, [s.l.], v. 13, n. 2, p. 129-133, fev. 1999. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00454.x>.
- KHUSH, Kiran K. Donor selection in the modern era. *Annals Of Cardiothoracic Surgery*, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 126-134, jan. 2018. AME Publishing Company. <http://dx.doi.org/10.21037/acs.2017.09.09>.
- KOMOKATA, Teruo; NISHIDA, Seigo; GANZ, Susan; LEVI, David M.; FUKUMORI, Tatuya; TZAKIS, Andreas G. The impact of donor cocaine use on the outcome of adult liver transplantation. *Clinical Transplantation*, [s.l.], v. 20, n. 3, p. 295-300, maio 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0012.2006.00481.x>.
- KUMM, Kayla R.; GALVÁN, N. Thao N.; KOOHMARAIE, Sarah; RANA, Abbas; KUEHT, Michael; BAUGH, Katherine; HAO, Liu; YOELI, Dor; COTTON, Ronald; O'MAHONY, Christine A. Are drowned donors marginal donors? A single pediatric center experience. *Pediatric Transplantation*, [s.l.], v. 21, n. 6, p. 13009, 3 jul. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ptr.13009>.
- MACGOWAN, Guy A.; DARK, John H.; CORRIS, Paul A.; NAIR, Arun R.. Effects of drug abuse, smoking and alcohol on donor hearts and lungs. *Transplant International*, [s.l.], v. 32, n. 10, p. 1019-1027, 28 jun. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/tri.13468>.
- MAGOON, Sandeep; ZHOU, Eric; PULLMAN, James; GREENSTEIN; Stuart; GLICKLICH, Daniel. Successful transplantation of a donor kidney with diffuse proliferative lupus nephritis and crescents-a case report. *Nephrol Dial Transplan*, [s.l.], v. 25, n. 12, p. 4109-4113, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20817673/>. Acesso em: 16 jul. 2020.
- MENDELSON, N.I.; FITZGERALD, A.; KUMAR, A.; PINEDA, J.a.; MACDOUGALL, J.; SOLOMON, R.j.; GIBSON, P.c.; PRIKIS, M.; MARROQUIN, C.e. Impact of Ethylene Glycol Toxicity on Donor Organ Viability: a case report. *Transplantation Proceedings*, [s.l.], v. 49, n. 10, p. 2411-2414, dez. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.09.004>.
- MISTRY, Umesh; DARGAN, Paul I.; WOOD, David M.. Pesticide-Poisoned Patients: can they be used as potential organ donors?. *Journal Of Medical Toxicology*, [s.l.], v. 14, n. 4, p. 278-282, 9 jul. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13181-018-0673-5>.
- MNATSAKANOVA, Diana; A ŠIVKOVIĆ, Saša. Iatrogenic amyloid polyneuropathy after domino liver transplantation. *World Journal Of Hepatology*, [s.l.], v. 9, n. 3, p. 126, 2017. Baishideng Publishing Group Inc. <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v9.i3.126>.
- NATHAN, Howard M.; CONRAD, Suzanne L.; HELD, Philip J.; MCCULLOUGH, Keith P.; PIETROSKI, Richard E.; SIMINOFF, Laura A.; OJO, Akinlolu O.. Organ donation in the United States. *American Journal Of Transplantation*, [s.l.], v. 3, n. 4, p. 29-40, abr. 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-6143.3.s4.4.x>.
- OGAWA, Yukihisa; CHOI, Chun W; SHUDO, Yasuhiro; WOO, Yi-ping Joseph. Successful orthotopic heart transplantation in a patient with Marfan syndrome. *Journal Of Cardiac Surgery*, [s.l.], v. 34, n. 9, p. 875-876, 24 jun. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jocs.14129>.
- PASUPNETI, Shravani; PATEL, Kapil; MOONEY, Joshua J.; CHHATWANI, Laveena; DHILLON, Gundeep; WEILL, David. Lung transplantation following death by drowning: a review of the current literature. *Clinical Transplantation*, [s.l.], v. 30, n. 10, p. 1195-1197, 25 ago. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12822>.
- SOARES JUNIOR, José; FONSECA, Roberto Porto; CERCI, Juliano Julio; BUCHPIGUEL, Carlos Alberto; CUNHA, Marcelo Livorsi da; MAMED, Marcelo; ALMEIDA, Sérgio Altino de. Lista de recomendações do Exame PET/CT com 18F-FDG em Oncologia: consenso entre a sociedade brasileira de cancerologia e a sociedade brasileira de biologia, medicina nuclear e imagem molecular. *Radiologia Brasileira*, [s.l.], v. 43, n. 4, p. 255-259, ago. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-39842010000400010>.
- TANG, Xiao; SUN, Bing; HE, Hangyong; LI, Hui; HU, Bin; QIU, Zewu; LI, Jie; ZHANG, Chunyan; HOU, Shengcai; TONG, Zhaohui. Successful extracorporeal membrane oxygenation therapy as a bridge to sequential bilateral lung transplantation for a patient after severe paraquat poisoning. *Clinical Toxicology*, [s.l.], v. 53, n. 9, p. 908-913, 28 ago. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/15563650.2015.1082183>.
- WHITSON, Bryan A.; HERTZ, Marshall I.; KELLY, Rosemary F.; HIGGINS, Robert S.d.; KILIC, Ahmet; SHUMWAY, Sara J.; D'CUNHA, Jonathan. Use of the Donor Lung After Asphyxiation or Drowning: effect on lung transplant recipients. *The Annals Of Thoracic Surgery*, [s.l.], v. 98, n. 4, p. 1145-1151, out. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.05.065>.

WOOD, David M.; CHAN, Wui Ling; DARGAN, Paul I.. Using Drug-Intoxicated Deaths as Potential Organ Donors: impression of attendees at the american college of medical toxicology 2014 annual scientific meeting. *Journal Of Medical Toxicology*, [s.l.], v. 10, n. 4, p. 360-363, 15 jul. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13181-014-0413-4>.

YAZAWA, Masahiko; TSUJITA, Makoto; GOTO, Norihiko; YAMAMOTO, Takayuki; HIRAMITSU, Takahisa; ASHIMINE, Satoshi; NANMOKU, Koji; NARUMI, Shunji; TOMINAGA, Yoshihiro; WATARAI, Yoshihiko. Familial Mediterranean Fever developing in a Japanese kidney transplant recipient. *Cen Case Reports*, [s.l.], v. 5, n. 1, p. 43-47, 20 jul. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13730-015-0188-8>.

YOELI, Dor; GOSS, Matthew; GALVÁN, Nhu. Thao N.; DESAI, Moreshwar S.; MILOH, Tamir A.; RANA, Abbas. Trends in pediatric liver transplant donors and deceased donor circumstance of death in the United States, 2002-2015. *Pediatric Transplantation*, [s.l.], v. 22, n. 3, p. 13156, 30 jan. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ptr.13156>.

ZOMORRODI, Afshar; KAKAEI, Farzad. Successful Kidney Transplant From a Brain Stem-Dead Donor Due To Lethal Methanol Poisoning. *Experimental And Clinical Transplantation*, [s.l.], p. 1-10, out. 2019. Baskent University. <http://dx.doi.org/10.6002/ect.2019.0238>.

Riscos relacionados à falha do enxerto

Carlos Fernando Ramos Lavagnoli, Eduardo Riccetto, Erika Bevilaqua Rangel, Ilka de Fatima Santana Ferreira Boin, Marcos Naoyouki Samano, Maria Cristina Ribeiro de Castro, Valter Duro Garcia

HIGHLIGHTS

Problema: Necessidade de relacionar os principais riscos de falha de enxerto (ou órgão transplantado) que impactam na sobrevida do mesmo e do paciente.

Resultado: Foram descritos alguns dos riscos que envolvem as complicações cirúrgicas no pós-operatório imediato, riscos para rejeição ou falha do enxerto e apontados os diversos fatores de risco. **Benefícios:** Estas recomendações podem impactar no melhor reconhecimento dos riscos de falha de enxerto e proporcionar medidas de mitigação desse risco, melhorando a biossegurança para o paciente.

14.1 INTRODUÇÃO

Os transplantes são realizados visando uma boa qualidade de vida, além da sobrevida do paciente e do enxerto. Em alguns casos, entretanto, ocorre falha ou perda do enxerto implantado, que pode levar a sua remoção, à necessidade de retransplante imediato ou mesmo ocasionar o óbito do receptor nos transplantes de fígado, coração e pulmão. Nos transplantes de rim, em que há tratamento alternativo temporário, a diálise, e nos de pâncreas, que não é um órgão vital, a falha do enxerto não ocasiona essa situação dramática. Então, deve ficar claro que os transplantes de órgãos não são uma cura, mas uma forma de tratamento com risco de complicações que podem levar à falha do enxerto e ao óbito.

14.2 TRANSPLANTE RENAL

As **perdas precoces** dos enxertos renais são raras nos transplantes com doador vivo e ocorrem com maior frequência, em torno de 3% a 4%, nos primeiros meses nos transplantes com doadores falecidos em morte encefálica. As principais causas de falha precoce do enxerto renal, geralmente no primeiro mês, são: (Hamed *et al.*,2015):

- **Causas cirúrgicas:** principalmente as trombozes vasculares, que são as principais causas de perda do enxerto no primeiro mês, enquanto outras complicações cirúrgicas, como fístula e obstrução urinárias, embora sejam mais frequentes, apenas ocasionalmente levam a perda do enxerto.
- **Trombose arterial:** ocorre em 1% a 2% dos casos; é geralmente consequência de um problema técnico, como dissecação da íntima durante a manipulação dos vasos, acotovelamento ou torção durante o posicionamento do rim na fossa ilíaca e desproporção no calibre dos vasos. Os principais fatores de risco são anastomoses arteriais complexas, hipotensão no pós-operatório, períodos excessivos de isquemia, doença vascular do receptor e utilização de rins de doadores com idade limítrofe, especialmente pediátricos (Guerra, Didoné & Pires, 2005). O quadro clínico se caracteriza por cessação abrupta da diurese, sem dor ou hematúria. Nos casos com diurese dos rins nativos, o diagnóstico é mais difícil. A confirmação diagnóstica é realizada por meio da ultrassonografia com Doppler, e a enxertectomia é necessária em quase todos os casos (Guerra, Didoné & Pires, 2005, Haberal *et al.*,2016, Humar & Matas, 2005).
- **Trombose venosa:** ocorre com maior frequência do que a arterial, em até 6%, e pode ser decorrente de problemas técnicos, compressão venosa por coleções, extensão de uma trombose venosa profunda ipsilateral,

desproporção no calibre dos vasos, presença de mais uma veia ou estados de hipercoagulabilidade, como as trombofilias. O quadro clínico costuma ser exuberante, com dor e abaulamento na topografia do enxerto, hematúria e anúria. O diagnóstico é confirmado pela ultrassonografia com Doppler. Exploração cirúrgica urgente é mandatória e a enxertectomia é frequentemente necessária (Guerra, Didoné & Pires, 2005, Haberal *et al.*, 2016, Humar & Matas, 2005).

14.3 REJEIÇÃO:

- **Rejeição hiperaguda:** muito rara, ocorre basicamente em duas situações: incompatibilidade no grupo sanguíneo ABO ou presença de prova cruzada positiva. Pode ser prevenida pela confirmação da tipagem ABO do doador e do receptor e pela utilização de técnicas de alta sensibilidade da prova cruzada. É um evento imediato que ocorre nos primeiros minutos ou horas após a anastomose e é mediado exclusivamente por mecanismos humorais, irreversível depois de desencadeada (Gonzalez Molina *et al.*, 2016).
- **Não função primária do enxerto:** quando enxertos sem trombose vascular, sem rejeição hiperaguda e que, embora possam produzir alguma diurese, não apresentam função. Comportam-se como uma lesão renal aguda prolongada que não se recupera. As biópsias sequenciais podem mostrar alterações inespecíficas que vão se acentuando. Podem estar relacionadas aos tempos de isquemia fria ou quente muito longos, à qualidade inadequada do órgão ou da preservação, podendo também haver eventos imunológicos associados (Bruno *et al.*, 2005).

Em um **período intermediário**, nos primeiros seis meses após o transplante, podem ocorrer, com certa frequência, perdas imunológicas, geralmente por rejeição aguda mediada por anticorpos, e, também, pode haver falha do enxerto devido à nefropatia pelo poliomavírus e por recorrência da doença original. As doenças com maior risco de recorrência levando à falha do enxerto são metabólicas (hiperoxalúria primária tipo 1), glomerulares primárias (glomerulosclerose segmentar e focal, nefropatia IgA e glomerulonefrite membranoproliferativa tipos I e II) e glomerulonefrites secundárias (síndrome hemolítica urêmica, nefrite lúpica e púrpura de Henoch-Schonlein).

No **período tardio**, após o sexto mês, além da progressão das doenças que ocorrem no período intermediário, o grande obstáculo é o desenvolvimento de rejeição crônica responsável pela maioria das falhas do enxerto após alguns

anos do transplante, podendo estar associada a não adesão ao tratamento imunossupressor ou à nefrotoxicidade das medicações.

14.4 TRANSPLANTE DE PÂNCREAS

A principal complicação relacionada à perda de enxerto pancreático é falha técnica, seguida de rejeição aguda ou crônica (Troppmann, 2010; Nadalin; Girotti & Königsrainer, 2018; Zaman *et al.*, 2004). A falha técnica leva à perda do enxerto nos primeiros 3 meses de transplante devido a trombose vascular (50%), pancreatite (20%), infecção (18%), fístulas (6,5%) e hemorragia (2,4%). Entretanto, receptores de transplante solitário de pâncreas apresentam a rejeição como a principal complicação relacionada à perda do enxerto pancreático.

- **14.4.1 Complicações cirúrgicas:** Os fatores de risco para complicações cirúrgicas incluem tempo prolongado em diálise peritoneal, doador ou receptor com índice de massa corporal $>28\text{kg}/\text{m}^2$, doador ou receptor com idade acima de 45 anos, doença cerebrovascular como causa de óbito do doador, tempo de preservação prolongada (>20 horas), retransplante e cirurgia abdominal prévia.
- **14.4.2 Trombose do enxerto** (arterial ou venosa) é a complicação mais grave no período precoce, com incidência de até 20% dos casos, responsável por 10% a 20% das perdas de enxerto e, usualmente, na primeira semana. Entre os fatores associados com sua ocorrência, encontram-se o fluxo sanguíneo lento característico do enxerto pancreático, a lesão isquêmica, levando ao edema, e a técnica cirúrgica sub ótima nas cirurgias de reconstrução, reconstrução do pedículo arterial, preparo da veia porta e implante. O diagnóstico deve ser considerado quando a glicemia não normaliza ou quando apresenta súbito aumento e diminuição da amilásúria (drenagem vesical). Os métodos de imagem não invasivos, como ultrassonografia com Doppler, documentam a falta de perfusão do enxerto. Outras complicações que podem levar à perda do enxerto são a fístula da anastomose do enxerto pancreático, a pancreatite do enxerto e a infecção de ferida operatória (Zaman *et al.*, 2004).

14.5 TRANSPLANTE DE FÍGADO

Após o transplante podemos observar complicações vasculares, mais frequentemente a trombose de artéria hepática, que pode acontecer em cerca de 7% dos casos, as tromboses de veia cava superior ou de veia porta são

mais raras e podem ocorrer em pacientes portadores de distúrbios genéticos de coagulação ou na presença de trombozes anteriores.

- **14.5.1 Complicações cirúrgicas:** O sangramento intraoperatório era antigamente uma complicação letal nesses pacientes e chegava a levar a taxas de mortalidade de até 10% no intraoperatório. Atualmente, devido à experiência das equipes e novas tecnologias como o uso de tromboelastografia, máquinas de recuperação de sangue coletado no intraoperatório, melhores técnicas anestésicas, mudanças de procedimentos e melhores exames de imagem pré-operatórios, esse índice caiu muito variando hoje de 1% a 3%. As complicações mais graves acontecem nos primeiros sete dias e são responsáveis por cerca de 5% a 10% da mortalidade pós-operatória. As complicações dessa fase são: a falência primária do enxerto, sua disfunção inicial grave e as trombozes vasculares.
- **14.5.2 Falência Primária do Enxerto (FPE)** é um evento grave e pode acontecer durante os primeiros sete dias após o transplante de fígado. Está associado a um prognóstico ruim e alta mortalidade. A FPE é dividida em Não Funcionamento Primário do Enxerto (NFPE) e Disfunção Precoce do Enxerto (DPE). Apesar de inúmeros estudos sobre essas complicações, ainda não são encontradas definições claras e unificadas para elas na literatura. O NFPE é mais frequentemente definido como a necessidade de retransplante ou ocorrência de morte nos primeiros sete dias do pós-operatório. A DPE é diagnosticada com base nos níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT) e aspartatoaminotransferase (AST), bem como em níveis altos do RNI (Razão Normalizada Internacional) medidos neste período (Baheti *et al.*,2016; Boin *et al.*,2008), sendo definida com a presença de AST maior que 5000 UI/L e INR maior ou igual a 2,5 ou acidose (pH <7,30 – arterial ou pH <7,25 – venoso), ou lactato maior ou igual a 4 mMol/L. É considerado como disfunção primária do enxerto o paciente que apresentou disfunção grave do enxerto e que foi a óbito nos primeiros 30 dias.

No entanto, independentemente da definição aplicada, a FPE descreve condição grave com risco de morte de até 90% e se faz necessário, devido a esse prognóstico ruim, identificar fatores de risco pré-operatórios e intraoperatórios (BOIN *et al.*,2008). Até agora, vários fatores de risco se destacaram, a maioria dos quais relacionados ao doador e ao procedimento cirúrgico, como critérios de doadores expandidos, idade do doador, esteatose hepática, perda de sangue

e transfusões de sangue durante a cirurgia, bem como tempo de isquemia fria e quente (Boin *et al.*,2008; Derbisz *et al.*,2018).

A **síndrome de isquemia/reperfusão (SIR)** é um mecanismo bem estabelecido de disfunção precoce do enxerto. Um dos fenômenos prejudiciais que influenciam a gravidade do SIR é a reação inflamatória mediada pela infiltração e ativação de neutrófilos e síntese de quimiocinas, bem como a liberação de espécies de oxigênio reativas. Além disso, ao bloquear os pequenos capilares, os neutrófilos são responsáveis pelo fenômeno de não refluxo, prejudicando a reperfusão do enxerto e exacerbando os danos. Posteriormente, há intensificação da resposta inflamatória e danos teciduais refletidos na falha aguda do enxerto Guerra, Didoné & Pires, 2005).

O que chama a atenção é a queda de >30% da pressão arterial média avaliada na indução anestésica em comparação à avaliação após os primeiros cinco minutos depois da reperfusão e mantida por mais de um minuto (Haberal *et al.*,2016). Essa instabilidade hemodinâmica pós-reperfusão é uma condição intraoperatória desafiadora e de caráter potencialmente grave. A hipotensão sistêmica ocorrida pode influenciar a função do enxerto hepático precocemente, agravando mecanismos de descompensação renal e discrasia sanguínea, levando a maior tempo em terapia intensiva e, conseqüentemente, maiores custos financeiros e menor sobrevida do enxerto e do paciente transplantado (Fontanilla Echeveste *et al.*,2018; Guerra, Didoné & pires, 2005; Haberal *et al.*,2016; Humar & Matas, 2005)

Existem outros fatores que podem levar à perda do enxerto funcionante ainda nos primeiros 30 dias após o transplante. Dessas condições, as mais frequentes são as complicações vasculares (**trombose da artéria hepática, trombose de veia porta ou trombose da veia cava inferior**, seja intra-hepática ou extra-hepática) (Jadlowiec & Taner, 2016; Nadalin; Girottl & Königsrainer, 2013). Os fatores mais comuns são as reconstituições vasculares por anomalia vascular arterial (acontecem em até 35% dos casos), presença anterior ao transplante de trombose portal ou doenças hepáticas associadas a disfunções hematológicas (presença de fator V de Leiden, síndrome anti-fosfolípide, talassemia, anemia falciforme e outras), utilização de transplantes sequenciais (poliamiloidose familiar - PAF) ou ainda a utilização de fígados reduzidos ou bipartidos.

14.6 REJEIÇÃO

Há três tipos de rejeição que ocorrem no fígado: celular aguda (RCA); anticorpo mediada (RAM), conhecida antes como rejeição aguda tardia; e crônica (RCC);

que ocorrem em períodos variados. A RCA é mais frequente do 4º ao 30º dia e é facilmente tratável; ocorre em 5-15% dos casos. A RAM foi identificada mais recentemente e ocorre em cerca de 1-10% dos casos; é de difícil tratamento. A RCC é a forma mais grave, ligada a vários fatores - entre eles, a manipulação inadequada da imunossupressão (esquecer de tomar o medicamento/falta no mercado) e acontece em 5-10% dos casos.

14.6.1 Transplante pulmonar

A despeito da experiência adquirida no manejo dos procedimentos e na imunossupressão, o transplante pulmonar ainda apresenta sobrevida em longo prazo inferior a dos demais órgãos. Uma das explicações é a alta imunogenicidade do órgão e necessidade de doses maiores de imunossupressores.

Complicações cirúrgicas: A principal causa de mortalidade no primeiro mês é a **disfunção primária do enxerto**, relacionada diretamente à qualidade do doador, preservação do órgão e síndrome de reperfusão. Por essa razão, critérios de aceitação para doadores de pulmão costumam ser mais rigorosos, dado o alto risco de infecções pulmonares a que esses estão sujeitos. Preconiza-se a utilização de doadores sem sinais de aspiração ou pneumonia, que possuam radiografia de tórax normal e com boa função pulmonar – avaliada pela relação $pO_2/FiO_2 > 300$.

A estratégia de condicionamento pulmonar, utilizando-se a técnica *ex-vivo* (EVLV – *Ex-Vivo Lung Perfusion*), pode permitir o uso de pulmões de doadores com condições não ideais e melhorar os resultados do transplante (Cypel *et al.*, 2011; Steen *et al.*, 2003). Caso ocorra disfunção primária do enxerto após o transplante, caracterizada pelo infiltrado pulmonar e baixa relação pO_2/FiO_2 (baixa troca gasosa), medidas iniciais envolvem o uso de ventilação mecânica e óxido nítrico. Em casos graves, o uso da terapia de Oxigenação por Membrana Extracorpórea ou ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) melhora substancialmente os resultados por proporcionar tempo para recuperação dos pulmões. O uso de ECMO também vem sendo preconizado com aspecto preventivo durante a realização do transplante, a fim de diminuir a agressão cirúrgica a que os enxertos estão sujeitos durante o procedimento (Bermudez *et al.*, 2009).

Pela maior imunossupressão a que estes pacientes estão sujeitos, infecções pulmonares e generalizadas também rondam o primeiro ano dos pacientes, identificado como a principal causa de mortalidade entre 30 dias e 1 ano.

Rejeição: A incidência de **rejeição aguda** no transplante pulmonar é relativamente alta, ocorrendo em cerca de 1/3 de todos os pacientes. Contudo, esses pacientes podem se apresentar sem sintomas ou ter febre, tosse e dispneia. Seu diagnóstico é dado pela presença de infiltrado linfocítico perivascular analisado pela biópsia transbrônquica e tratado com pulso de corticoide ou aumento dos imunossupressores. A maior importância da rejeição aguda reside no fato de que é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da disfunção crônica do enxerto (CLAD – *Chronic Lung Allograft Dysfunction*).

Até o início dos anos 2000, os termos “rejeição crônica” e “síndrome da bronquiólite obliterante” (BOS – *Bronchiolitis Obliterans Syndrome*) eram considerados sinônimos. A característica principal dos pacientes que perdem o enxerto cronicamente é de bronquiólite com diminuição progressiva e permanente dos volumes pulmonares (VEF1), caracterizada histologicamente pela fibrose e inflamação das vias aéreas distais. Contudo, um outro fenótipo também pode ser observado na perda crônica do enxerto, a Síndrome Restritiva do Enxerto (RAS – *Restrictive Allograft Syndrome*) (SATO *et al.*,2011).

A **Disfunção Crônica do Enxerto** (CLAD) é definida como uma perda substancial e persistente de mais do que 20% do VEF1 de base, descartadas causas não pulmonares para essa perda funcional, como por exemplo: infecção, embolia pulmonar e derrame pleural (VERLEDEN *et al.*,2019). Ela é classificada em estágios, com VEF1 entre 65 e 80% (estágio 1) até VEF1<35% (estágio 4).

Basicamente, há dois fenótipos identificados: um de doença restritiva (RAS) e outro de doença obstrutiva (BOS). A despeito do avanço em se identificar e classificar a evolução da perda crônica do enxerto, as perspectivas na prevenção e tratamento ainda são restritas. O uso de corticoide, fotoforése extra-corpórea, irradiação linfóide e azitromicina são descritos, mas ainda com pouco efeito benéfico. O retransplante pulmonar, em casos selecionados, permanece como o único tratamento efetivo em pacientes que perderam o enxerto. Porém, quando se compara os valores de função pulmonar de pacientes transplantados pela primeira vez e daqueles submetidos ao retransplante, observa-se que os primeiros mantêm valores substancialmente mais altos.

Sendo assim, as avaliações e vigilância constante nas perdas iniciais de função pulmonar representam aspecto preventivo, procurando-se identificar pacientes que evoluirão rapidamente com perda do enxerto e, dentre esses, identificar e tratar possíveis fatores de risco que estejam contribuindo para a CLAD.

14.7 TRANSPLANTE CARDÍACO

14.7.1 Complicações cirúrgicas:

A **falência primária do enxerto** é a principal causa de mortalidade precoce em transplantes cardíacos com incidência de 9% a 25%, e mortalidade que pode chegar a 88%. Por definição, compreende-se: disfunção sistólica do enxerto, afetando o ventrículo direito, esquerdo ou ambos, levando ao importante comprometimento hemodinâmico, manifestando-se com hipotensão, baixo débito cardíaco e necessidade de duas ou mais drogas inotrópicas/vasopressoras, incluindo noradrenalina e epinefrina ou suporte mecânico (balão intra-aórtico e mecanismo de suporte circulatório mecânico), sem qualquer outra causa óbvia de disfunção do enxerto (BACAL *et al.*,2010).

A fisiopatologia é multifatorial, incluindo a disfunção miocárdica do enxerto, aumento da resistência vascular pulmonar do receptor e evolução para baixo débito cardíaco. Como alguns fatores possuem relação com aspectos relacionados ao doador (por exemplo: contusão de ventrículo direito, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, alterações metabólicas importantes, uso de doses elevadas de vasoconstritores, causa hipoxêmica da morte encefálica, tempo de isquemia e preservação do órgão, entre outros elementos), uma avaliação criteriosa e estratégica pode permitir mitigar riscos que levem à falência do enxerto.

Rejeição: Alguns quadros clínicos estão direto ou indiretamente associados a alguma forma de rejeição.

A **disfunção ou falência aguda do enxerto** após transplante cardíaco está associada a uma altíssima taxa de mortalidade e é a principal causa de morte nos primeiros 30 dias após transplante. Sua incidência varia entre 1,4% e 9,7%, e as principais causas da disfunção são: rejeição aguda ou hiperaguda com choque cardiogênico, hipertensão pulmonar com disfunção ventricular direita e falência primária do enxerto. Essa última tem como causas: erros técnicos, má proteção miocárdica ou tempo prolongado de isquemia. O tratamento, além de suporte clínico com drogas inotrópicas e óxido nítrico, pode também incluir a necessidade de uso de assistência mecânica (BIA, bombas centrifugas, ECMO ou DAV) ou até mesmo o retransplante. Na rejeição humoral, deve ser feito o tratamento de resgate intensivo com imunossupressão mais agressivo e plasmaferese. A evolução progressiva da falência do enxerto, com esgotamento dos mecanismos de compensação, traz a necessidade da assistência circulatória mecânica para que o coração possa se recuperar, ou o paciente possa ser retransplantado, o que em muitas vezes é a única chance para a sobrevivência.

A doença vascular do enxerto (DVE) persiste sendo a principal complicação tardia após transplante cardíaco e é responsável por grande parte dos óbitos após o primeiro ano de seguimento. Se analisarmos a evolução tardia, veremos que ao final de 5 anos, cerca de 90% dos pacientes apresentarão hipertensão arterial, 80% dislipidemia, 30% diabetes e aproximadamente 50% dos pacientes apresentarão algum grau de DVE (TAYLOR *et al.*, 2003). Além desses fatores de risco habituais de aterosclerose, outros fatores não imunomediados podem estar implicados no desenvolvimento da disfunção tardia do enxerto como: doador idoso, infecção por citomegalovírus, lesão de isquemia-reperfusão do enxerto, bem como sua preservação no ato da captação. Entre os fatores de risco imunomediados, estão implicados o número de incompatibilidades HLA, o número e duração de episódios de rejeição, bem como o retardo na sua detecção e tratamento. Uma vez que o paciente transplantado é denervado, os sintomas habituais de isquemia miocárdica podem não estar presentes, e a primeira manifestação da doença pode ser a morte súbita. Outro sinal de alerta é a presença de arritmias, sinais de IC, documentação de alterações eletrocardiográficas ou alterações evidenciadas ao ecocardiograma de repouso.

A maioria dos protocolos internacionais preconiza, após o primeiro ano, realização de estudo angiográfico ou estudo de ultrassonografia intravascular anual para detecção da doença. No entanto, é importante que se diga que, após o diagnóstico realizado, poucas opções de intervenção são possíveis devido à natureza difusa e ao comprometimento distal das lesões. Para os pacientes que já apresentam a doença instalada, as opções terapêuticas são a angioplastia com colocação de *stent*, revascularização miocárdica ou retransplante.

14.8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entende-se que a equipe de saúde que acompanha os pacientes no pós-transplante precisa estar instrumentalizada para identificar os riscos relacionados à falha do enxerto. Em muitos casos, há a possibilidade de intervenção imediata com desfecho positivo ao paciente. Para isso, é imperativo que haja controle de exames laboratoriais, físicos e tomada de decisão pautada em evidências científicas para a segurança do paciente.

REFERÊNCIAS

BACAL, F. *et al.* II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol*, v. 94, p. e16–e76, 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2010000700001&script=sci_arttext&lng=pt. Acesso em 12 de agosto de 2020.

BAHETI, A. D. *et al.* Surgical Techniques and Imaging Complications of Liver Transplant. *Radiol Clinics North Am*, v. 54, n. 2, p. 199–215, mar. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26896220/>.

BERMUDEZ, C. A. *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: long-term survival. *Annals Thorac Surg*, v. 87, n. 3, p. 854–860, mar. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19231405/>. Acesso em 12 de agosto de 2020.

BOIN, I. DE F. S. F. *et al.* Aplicação do escore MELD em pacientes submetidos a transplante de fígado: análise retrospectiva da sobrevida e dos fatores preditivos a curto e longo prazo. *Arq Gastroenterol*, v. 45, p. 275–283, 2008. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-28032008000400004&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em 12 de agosto de 2020.

BRUNO RM Keitel E, Bittar AE, Garcia VD. . In: Garcia VD, Abbud Filho M, Neumann J, Medina Pestana JO. Transplante de órgãos e tecidos. São Paulo. Segmentofarma, 2005. P433-448.23.

CYPEL, M. *et al.* Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *New Engl J Med*, v. 364, n. 15, p. 1431–1440, abr. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21488765/>. Acesso em 12 de agosto de 2020.

DERBISZ, K. *et al.* Recipient-Related Preoperative and Intraoperative Risk Factors for Primary Graft Dysfunction After Orthotopic Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, v. 50, n. 7, p. 2018–2021, set. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30177101/>. Acesso em 12 de agosto de 2020.

FONTANILLA ECHEVESTE, T. *et al.* Updates on liver transplantation: vascular and biliary complications. *Radiologia*, v. 60, n. 6, p. 521–533, dez. 2018. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/30001830>. Acesso em 12 de agosto de 2020.

González-Molina M, Ruiz-Esteban P, Caballero A, Burgos D, Cabello M, Leon M, *et al.* Immune response and histology of humoral rejection in kidney transplantation. *Nefrologia*. 2016 Jul-Aug;36(4):354-67. doi: 10.1016/j.nefro.2016.03.023. Epub 2016

GUERRA EE, Didoné EC, Pires FS. Cirurgia do Transplante renal e suas complicações. In: Garcia VD, Abbud Filho M, Neumann J, Medina Pestana JO. Transplante de órgãos e tecidos. São Paulo. Segmentofarma, 2005. P 408-426.

HABERAL *et al.* Surgical Complications After Kidney Transplantation. *Exp Clin Transplant*, v. 14, n. 6, p. 587–595, dez. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27934557/>.

HAMED MO, Chen Y, Pasea L, *et al.* Early graft loss after kidney transplantation: risks factors and consequences. *American Journal of Transplantation* 2015, 15: 1632-1643.

HUMAR, A.; MATAS, A. J. Surgical complications after kidney transplantation. *Semin Dial*, v. 18, n. 6, p. 505–510, nov. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16398714/>.

JADLOWIEC, C. C.; TANER, T. Liver transplantation: Current status and challenges. *World J Gastroenterol*, v. 22, n. 18, p. 4438–4445, 14 maio 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27182155/>. Acesso em 12 de agosto de 2020.

NADALIN, S.; GIROTTI, P.; KÖNIGSRAINER, A. Risk factors for and management of graft pancreatitis. OLIVO, R.; GUARRERA, J. V.; PYRSOPOULOS, N. T. Liver Transplantation for Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis*, v. 22, n. 2, p. 409–417, maio 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605075/>. 9.ZAMAN, F. *et al.* Pancreatic transplantation: evaluation and management. *J Intensive Care*, v. 19, n. 3, p. 127–139, maio 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15154994/>. Acesso em 12 de agosto de 2020.

SATO, M. *et al.* Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *Journal of Heart and Lung Transplantation* v. 30, n. 7, p. 735–742, jul. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419659/>. Acesso em 12 de agosto de 2020.

STEEN, S. *et al.* Transplantation of lungs from non-heart-beating donors after functional assessment ex vivo. *Annals Thorac Surg*, v. 76, n. 1, p. 244–52– discussion 252, jul. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12842550/>. Acesso em 12 de agosto de 2020.

TAYLOR, D. O. *et al.* The registry of the international society for heart and lung transplantation: twentieth official adult heart transplant report—2003. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, v. 22, n. 6, p. 616–624, jun. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12821159/>. Acesso em 12 de agosto de 2020.

TROPMANN C. Complications after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010; 15:112-118.

VERLEDEN, G. M. *et al.* Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, v. 38, n. 5, p. 493–503, maio 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30962148/>. Acesso em 12 de agosto de 2020.

Riscos não relacionados ao doador ou enxerto

Miguel Angelo de Góes Junior, Sibebe Maria Schuantes Paim

HIGHLIGHTS

Problema: riscos para o receptor de órgãos, tecidos e células podem não estar relacionados ao doador ou ao produto de origem humana. Esses riscos podem ocorrer em qualquer etapa desde registros, comunicações e transporte dos órgãos e tecidos e células. **Resultado:** neste capítulo há pontos essenciais para mitigar esses riscos e evitar danos funcionais ao produto de origem humana e ao receptor. **Benefícios:** a atenção a essas etapas associadas ao registro e transporte, assim como, tempo de isquemia, perfusão e acondicionamento do órgão ou tecido, garante maior segurança no processo de doação de órgãos, tecidos e células para transplantes.

15.1 INTRODUÇÃO

Os riscos para o receptor no processo de doação de órgãos, tecidos e células podem não estar associados ao doador ou ao produto de origem humana. Esses riscos podem se desenvolver no processo de registro e comunicação, assim como na preservação e transporte. Assim, estratégias de segurança nos registros, documentações e cuidados na preservação e transporte, serão abordados em conformidade com a Portaria nº 2.600 de 2009 do Ministério da Saúde e Resolução de Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária nº 66 de 21 de dezembro de 2009 e nº 67 de 21 de dezembro de 2009.

15.2 ASPECTOS RELEVANTES PARA A IDENTIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO DO POTENCIAL DOADOR: DOCUMENTAÇÃO SEGURA COMO FORMA DE EVITAR O RISCO DE INCIDENTES

Conforme já abordado nos capítulos Políticas de Doação e Transplante e Processo de Doação e Transplante de Órgãos e Tecidos, o Brasil apresenta uma articulação muito esclarecida e amparada por leis, portarias e resoluções. As Centrais Estaduais de Transplante (CET), as Centrais Hospitalares de Transplante (CHT) e as Organizações de Procura de Órgãos (OPO) têm papel importante na identificação e validação do Potencial Doador. Dessa maneira, os coordenadores de tais centrais e organizações devem atentar-se para o cumprimento minucioso de cada etapa documental no momento da doação e da seleção do receptor. Como estratégia de atenção para a verificação de informações importantes, o quadro 15.1 apresenta algumas orientações centrais para o desenvolvimento da etapa documental com segurança.

Quadro 15.1. Aspectos relevantes de segurança e checagem no preenchimento de formulários e documentos para doação de órgãos e tecidos.

<ul style="list-style-type: none"> · Verificar o preenchimento correto e completo em todos os locais destinados para os dados do potencial doador ou doador. · Assegurar-se de que o doador não apresenta contraindicações absolutas e, no caso de utilização de órgãos de doador com critérios expandidos, verificar o registro de todos os detalhes, assim como a elaboração do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. · Garantir fluxo de comunicação rápida para o caso de intercorrências com o potencial doador. São estratégias: número de telefone acessível das CETs e profissionais referência para possíveis dúvidas. · Verificar se todas as informações sobre o doador foram preenchidas adequadamente nos formulários de doação, bem como garantir que todas as intercorrências do processo de manutenção dos órgãos foram registradas e comunicadas.
--

É função das coordenações de cada central ou organização que os demais profissionais estejam capacitados e aptos para, com segurança, realizar toda a condução do processo.

Preservação dos órgãos

Quando adquiridos, os órgãos devem ser lavados com fluido correto e suficiente para preservá-lo, mantê-lo viável e com redução do seu metabolismo. No quadro 15.2, é possível verificar os tipos de solução de preservação e perfusão e as propriedades equivalentes a cada uma.

Quadro 15.2. Soluções de preservação e perfusão e suas propriedades.

Tipo de solução	Propriedades
Solução de Collins	Combinação de alto conteúdo de íons de potássio e glicose.
Solução da Universidade de Wisconsin (UW)	Rafinose, lactobionato para prevenção de edema, suplementação com adenosina, ação antioxidante (alopurinol, glutatióna redutase).
Soluções de citrato (Marshall / Ross)	Alto teor de potássio, sódio e magnésio; citrato como tampão para manter o pH intracelular.
Solução de Bretschneide (Custodial/ HTK)	Tampão forte (histidina), barreira osmótica (manitol), aminoácidos de baixa permeabilidade (triptofano e ácido alfa-cetoglutarico), que ajudam a estabilizar as membranas celulares.
Solução Celsior (adotou muitos dos princípios da solução de UW e o tampão da solução de Bretschneider- HTK)	Bom resfriamento do tecido, excelentes propriedades na prevenção de edema celular e eliminação de radicais livres.
Solução da Universidade de Kyoto	Solução desenvolvida recentemente, com taxa de sobrevivência duas vezes maior após 30 horas de preservação do pulmão canino em comparação com a solução de UW e superior à solução de Celsior no armazenamento a frio do pâncreas e íhota isolada; um novo candidato para a aquisição e preservação de múltiplos órgãos.
Solução IGL-1	A composição do meio é idêntica a solução de UW simplificada e caracterizada por uma relação com alto sódio/baixo potássio.

Fonte: JABLONSKI *et al.*, 1980; BIGUZAS *et al.*, 1990; YU, CODDINGTON; BITTER-SUERMAN, 1990; DEN BUTTER *et al.*, 1995; RAYYA *et al.*, 2008; WITTEW *et al.*, 1999; CHEN; NAKAMURA; WADA, 2004; CODAS *et al.*, 2009; COLLINS; HARTLEY; CLUNIE, 2012.

15.3 TEMPOS DE ISQUEMIA EM ÓRGÃOS

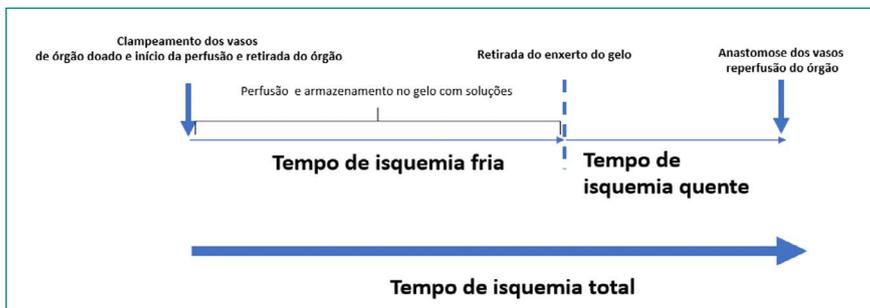
Este capítulo não recomenda o frio ideal ou os tempos de isquemia. Muito dependerá da especificidade órgão, idade e comorbidades dos grandes vasos no doador e o método de preservação. Há o risco de que os tempos especificados limitem a uso de um órgão que poderia ser utilizado com sucesso para transplante. Mesmo assim, o quadro 15.3 traz algumas referências e indicações sobre esse assunto.

Quadro 15.3. Tempo de isquemia fria por órgão.

Órgão	Tempo de isquemia fria
Coração	4 horas
Pulmões	4 horas a 6 horas
Fígado	12 horas
Pâncreas	Até 20 horas
Intestinos	Até 8 horas
Rins	Até 24 horas (solução Collins) e 36 horas (solução da UW)
Vasos	Até 10 dias (solução da UW)

Fonte: WILHELM *et al.*, 1999; ANVISA, 2009; PEREIRA *et al.*, 2009; ARDEHALI *et al.*, 2015; DHITAL *et al.*, 2015; AWORI-HAYANGA, 2017; BRASIL, 2017; YEUNG; CYPEL; KESHAVJEE, 2017; CHAN *et al.*, 2017; FUKUSHIMA, 2017.

O tempo de isquemia total pode influenciar na qualidade do órgão. A figura 15.1 representa cada etapa desse processo. Alguns eventos são importantes ressaltar: a isquemia fria pode ativar moléculas vasoconstrictoras, incluindo o aumento da expressão do gene da endotelina. Além disso, durante a reperfusão do órgão transplantado, há liberação de radicais oxidantes que desempenham um papel importante na recuperação de órgãos e de função.



Fonte: YU, CODDINGTON; BITTER-SUERMAN, 1990; O'CALLAGHAN *et al.*, 2013; AWORI-HAYANGA, 2017; YEUNG; CYPEL; KESHAVJEE, 2017.

Figura 15.1. Tempos de isquemia fria, quente e total.

Durante o trânsito do hospital onde está o doador até o centro de transplante, o órgão deverá ser armazenado em solução fria ou colocado em máquina de preservação com diferentes tipos de soluções. Em uma definição uniforme de isquemia total, o tempo não pode ser aplicado sem mencionar todos os detalhes, conforme descrito na figura 1. No entanto, recomenda-se que todos os órgãos devam ser transplantados o mais rápido possível, pois tempos mais curtos de preservação se correlacionam com melhor funcionamento subsequente do órgão.

15.4 EMBALAGEM DE ÓRGÃO PARA ARMAZENAMENTO A FRIO

A equipe de captação de órgãos deve fornecer todas as informações necessárias em tubos de amostras de sangue e recipientes necessários ao transporte do órgão ou tecido doado. A padronização para o acondicionamento e transporte de órgãos captados deve obedecer a RDC nº 66 de 2009 (ANVISA, 2009).

O material da embalagem deve ser inerte, impermeável e estéril, sendo respeitado o armazenamento de órgãos da seguinte maneira:

- Embalagem contendo o órgão e o líquido de perfusão;
- Embalagem contendo a embalagem anterior e soro fisiológico;
- Embalagem vazia contendo as duas outras embalagens citadas; e
- O conteúdo final deve ser colocado numa embalagem terciária para transporte contendo gelo e controle rigoroso de temperatura – entre 1°C e 4°C.

Os recipientes para órgãos de transplante devem ser rotulados externamente com todos os detalhes de identificação necessários, preservando o anonimato do doador. A rotulagem deve incluir:

- a. identificação anônima de doadores;
- b. conteúdo da embalagem, incluindo o tipo de órgão ou tecido e, quando apropriado, a lateralidade do órgão (direito ou esquerdo);
- c. endereço de destino, incluindo detalhes de pessoa a ser notificada na chegada;
- d. endereço e detalhes da instituição e a pessoa a ser notificada em caso de imprevisto e complicações; e
- e. condições e recomendações de transporte, incluindo instruções para manter o recipiente a temperatura e posição adequadas, bem como 'manuseie com cuidado' e 'Órgão humano para transplante'.

No que diz respeito a tecidos oculares, a normativa RDC nº 67 de 2008, determina a inserção do tecido ocular em frasco estéril e acondicionamento adequado em gelo, com controle rigoroso da temperatura – entre 2°C e 8°C (ANVISA, 2008).

15.5 TRANSPORTE DE ÓRGÃOS

Em todo o mundo, e principalmente no Brasil, há opções e diferentes preferências de transporte para órgãos. Esses órgãos são transportados principalmente por terra, porém, podem ser transportados por avião para o hospital do receptor. Os meios de transporte e rotas devem ser adequadamente documentados e rastreados, para avaliar a progressão durante o trajeto e verificar inclusive a temperatura de armazenamento, a fim de minimizar possíveis complicações ou danos ao órgão ou tecido. O centro transplantador do receptor deve verificar se a temperatura de armazenamento apresentou as condições adequadas para o órgão durante todo o transporte (Anvisa, 2009; Pereira *et al.*, 2009; Brasil, 2017; Mantecchini *et al.*, 2016; Englesbe, 2010).

15.6 RASTREABILIDADE DE ÓRGÃOS

Os centros transplantadores de todos os estados brasileiros devem garantir que os órgãos e tecidos captados a serem transplantados possam ser rastreados desde o doador até o destinatário, a fim de salvaguardar a saúde da equipe transplantadora e principalmente dos receptores de órgãos e tecidos (ENGLESBE, 2010). Portanto, para facilitar a análise dos resultados de todos os procedimentos em transplante, é obrigatório manter todos os dados relacionados ao doador, ao enxerto e ao receptor notificados com alinhamento nacional. Sugere-se um padrão de registro de intercorrências durante o transporte.

O quadro 15.4 apresenta um exemplo de classificação de danos a órgãos ou tecidos em relação à ocorrência e à gravidade.

Quadro 15.4. Exemplo de notificação de lesão do órgão ou tecido captado e rastreado.

Detalhes de local dos danos do órgão ou tecido	Quando	Gravidade
Lesão cirúrgica na captação	Durante a preparação no centro de captação	Leve (órgão utilizável)
Má perfusão	Durante a preparação no centro transplantador	Moderado (utilizável com necessidade de reparo)
Durante o transporte	Durante a implantação do órgão ou tecido no centro transplantador	Grave (órgão não transplantável)

15.7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para garantir a biovigilância no cenário de riscos não relacionados ao doador ou ao produto de origem humana é imperativo que haja rastreabilidade e que qualquer conduta ou intercorrência seja imediatamente notificada ao centro transplantador. A segurança nessas etapas está relacionada ao preenchimento adequado de todos os documentos e à verificação da utilização adequada de meios de perfusão e manutenção do órgão, assim como ao meio de transporte adequado e ágil, otimizando assim, a chegada do órgão em segurança e a minimização de riscos para o receptor.

REFERÊNCIAS

- ANVISA. Resolução RDC nº 66, de 21 de dezembro de 2009. Dispõe sobre o transporte no território nacional de órgãos humanos em hipotermia para fins de transplantes. Brasília, DF, Disponível em: http://bvsmns.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/rdc0066_21_12_2009.html
- ANVISA. Resolução RDC nº 67, de 30 de setembro de 2008. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o Funcionamento de Bancos de Tecidos Oculares de origem humana. Brasília, DF, Disponível em: http://bvsmns.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0067_30_09_2008.html
- ARDEHALI, Abbas; ESMAILIAN, Fardad; DENG, Mario; SOLTESZ, Edward; HSICH, Eileen; NAKA, Yoshifumi; MANCINI, Donna; CAMACHO, Margarita; ZUCKER, Mark; LEPRINCE, Pascal. Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, [s.l.], v. 385, n. 9987, p. 2577-2584, jun. 2015. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60261-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60261-6).
- BIGUZAS, M.; JABLONSKI, P.; HOWDEN, B. O.; THOMAS, A. C.; WALLS, K.; SCOTT, D. F.; MARSHALL, V. C. EVALUATION OF UW SOLUTION IN RAT KIDNEY PRESERVATION. *Transplantation*, [s.l.], v. 49, n. 6, p. 1051-1054, jun. 1990. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199006000-00005>.
- BRASIL. Decreto nº 9.175, de 18 de outubro de 2017. Regulamenta a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, para tratar da disposição de órgãos, tecidos, células e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. Brasília, DF, Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2017/Decreto/D9175.htm
- BRASIL. Resolução nº 2.173, de 23 de novembro de 2017. Define os critérios do diagnóstico de morte encefálica. Brasília, DF, Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20171205/19140504-resolucao-do-conselho-federal-de-medicina-2173-2017.pdf>
- BUTTER, G.; SAUNDER, A.; MARSH, D.c.; BELZER, F.o.; SOUTHARD, J.h.. Comparison of solutions for preservation of the rabbit liver as tested by isolated perfusion. *Transplant International*, [s.l.], v. 8, n. 6, p. 466-471, nov. 1995. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.1995.tb01557.x>.
- CHAN, Joshua L.; KOBASHIGAWA, Jon A.; REICH, Heidi J.; RAMZY, Danny; THOTTAM, Maria M.; YU, Zhe; AINTABLIAN, Tamar L.; LIQU, Frank; PATEL, Jignesh K.; KITTLESON, Michelle M. Intermediate outcomes with ex-vivo allograft perfusion for heart transplantation. *The Journal of Heart And Lung Transplantation*, [s.l.], v. 36, n. 3, p. 258-263, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2016.08.015>.
- CHEN, Fengshi; NAKAMURA, Takayuki; WADA, Hiromi. Development of New Organ Preservation Solutions in Kyoto University. *Yonsei Medical Journal*, [s.l.], v. 45, n. 6, p. 1107-2004. Yonsei University College of Medicine. <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2004.45.6.1107>.
- CÓDAS, Ricardo; PETRUZZO, Palmira; MORELON, Emmanuel; LEFRANÇOIS, Nicole; DANJOU, Fabrice; BERTHILLOT, Céline; CONTU, Paolo; ESPA, Michele; MARTIN, Xavier; BADET, Lionel. IGL-1 solution in kidney transplantation: first multi-center study. *Clinical Transplantation*, [s.l.], v. 23, n. 3, p. 337-342, jun. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0012.2009.00959.x>.

- COLLINS, Geoffrey M.; HARTLEY, Lionel C. J.; CLUNIE, Gordon J. A. Kidney preservation for transportation experimental analysis of optimal perfusate composition. *British Journal of Surgery*, [s.l.], v. 59, n. 3, p. 187-189, mar. 1972. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.1800590309>.
- DHITAL, Kumud K; IYER, Arjun; CONNELLAN, Mark; CHEW, Hong C; GAO, Ling; DOYLE, Aoife; HICKS, Mark; KUMARASINGHE, Gayathri; SOTO, Claude; DINALE, Andrew. Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series. *The Lancet*, [s.l.], v. 385, n. 9987, p. 2585-2591, jun. 2015. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60038-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60038-1).
- ENGLESBE, M. J.; SHAH, S.; CUTLER, J. A.; AFRICANO, R.; LYNCH, R.; SEELY, M.; HASZ, R.; SWEENEY, M. L.; ROBERTS, J.; MERION, R. M. Improving Organ Procurement Travel Practices in the United States: proceedings from the michigan donor travel forum. *American Journal Of Transplantation*, [s.l.], v. 10, n. 3, p. 458-463, mar. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02964.x>.
- FUKUSHIMA, Norihide. Current status and future aspects of ex vivo allograft perfusion for heart transplantation. *The Journal of Heart And Lung Transplantation*, [s.l.], v. 36, n. 3, p. 247-249, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2017.01.002>
- HAYANGA, J.w. Awori. Ex vivo lung perfusion: the makings of a game changer. *The Journal Of Heart And Lung Transplantation*, [s.l.], v. 36, n. 7, p. 720-721, jul. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2017.03.009>.
- JABLONSKI, Paula; HOWDEN, Brian; MARSHALL, Vernon; SCOTT, David. EVALUATION OF CITRATE FLUSHING SOLUTION USING THE ISOLATED PERFUSED RAT KIDNEY. *Transplantation*, [s.l.], v. 30, n. 4, p. 239-243, out. 1980. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-198010000-00001>.
- MANTECCHINI, L.; PAGANELLI, F.; MORABITO, V.; RICCI, A.; PERITORE, D.; TRAPANI, S.; MONTEMURRO, A.; RIZZO, A.; SORDO, E. del; GAETA, A. Transportation of Organs by Air: safety, quality, and sustainability criteria. *Transplantation Proceedings*, [s.l.], v. 48, n. 2, p. 304-308, mar. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.12.050>.
- PEREIRA, Walter Antonio. Diretrizes básicas para captação e retirada de múltiplos órgãos e tecidos da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. São Paulo: Abto, 2009. 144 p. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abto03/Uplodad/pdf/livro.pdf>. Acesso em: 16 jul. 2020.
- RAYYA, F.; HARMS, J.; MARTIN, A.p.; BARTELS, M.; HAUSS, J.; FANGMANN, J. Comparison of Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Solution and University of Wisconsin Solution in Adult Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, [s.l.], v. 40, n. 4, p. 891-894, maio 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.03.044>.
- SIBULESKY, Lena; LI, Meng; HANSEN, Ryan N.; DICK, Andre A.s.; MONTENOV0, Martin I.; RAYHILL, Stephen C.; BAKTHAVATSALAM, Ramasamy; REYES, Jorge D.. Impact of Cold Ischemia Time on Outcomes of Liver Transplantation: a single center experience. *Annals Of Transplantation*, [s.l.], v. 21, p. 145-151, 8 mar. 2016. International Scientific Information, Inc.. <http://dx.doi.org/10.12659/aot.896190>.
- WILHELM, Scott M.; SIMONSON, Michael S.; ROBINSON, Ann V.; STOWE, Nicholas T.; SCHULAK, James A. Cold Ischemia Induces Endothelin Gene Upregulation in the Preserved Kidney. *Journal Of Surgical Research*, [s.l.], v. 85, n. 1, p. 101-108, jul. 1999. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1006/jsre.1999.5662>.
- WITTWER, Thorsten; WAHLERS, Thorsten; CORNELIUS, Jan F.; ELKI, Sebastian; HAVERICH, Axel. Celsior solution for improvement of currently used clinical standards of lung preservation in an ex vivo rat model1. *European Journal Of Cardio-thoracic Surgery*, [s.l.], v. 15, n. 5, p. 667-671, maio 1999. Oxford University Press (OUP). [http://dx.doi.org/10.1016/s1010-7940\(99\)00046-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1010-7940(99)00046-9).
- YEUNG, Jonathan C.; CYPEL, Marcelo; KESHAVJEE, Shaf. Ex-vivo lung perfusion. *Current Opinion In Organ Transplantation*, [s.l.], v. 22, n. 3, p. 287-289, jun. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mot.0000000000000404>.
- YU, Weiming; CODDINGTON, Douglas; BITER-SUERMANN, Hinrich. I. THE COMPONENTS OF UW SOLUTION THAT ARE ESSENTIAL TO ITS SUCCESS. *Transplantation*, [s.l.], v. 49, n. 6, p. 1060-1065, jun. 1990. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199006000-00007>.

CAPÍTULO 16

Fluxo de Identificação, notificação e comunicação de eventos adversos em biovigilância

Alessandra dos Santos Minervini, João Luis Erbs Pessoa, Joel de Andrade

HIGHLIGHTS

Problema: Estabelecer o fluxo de identificação, notificação e comunicação dos eventos adversos a ser realizado em todo o território nacional é condição necessária à uniformidade de informações, agilidade nas tratativas das comunicações e a garantia de qualidade no processo de doação e transplantes no país. **Resultados:** O processo de notificação de eventos adversos deve seguir um fluxo sistematizado iniciando-se pela identificação do evento, seguido pela notificação, investigação, avaliação e análise, comunicação/divulgação, tratamento e conclusão. **Benefício:** estabelecer o padrão nacional do fluxo de identificação, notificação e comunicação dos eventos adversos em biovigilância.

16.1 INTRODUÇÃO

Com a instituição do Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP) em 2013, pela Portaria 529 (revogada pela Portaria de Consolidação N°5/2017), a Anvisa atendendo ao objeto do PNSP e buscando regulamentar e uniformizar as ações relacionadas à segurança do paciente, publica a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 36/2013 que torna obrigatório a criação do Núcleo de Segurança do Paciente nas instituições hospitalares tendo como escopo a notificação, vigilância e monitoramento dos eventos adversos relacionados à assistência à saúde. (Brasil, 2013a; Brasil, 2013b).

O processo de notificação de eventos adversos se inicia na identificação do evento, seguido pela notificação, investigação, avaliação e análise, comunicação/divulgação, tratamento e conclusão. Esse processo precisa ser realizado em formato sistematizado, reduzindo as possibilidades de falhas e aumentando a eficácia e eficiência da gestão da doação e transplante de órgãos, tecidos e células (Organización Nacional De Trasplantes, 2016).

16.2 IDENTIFICAÇÃO

A identificação nada mais é do que o processo de descoberta, ação ou processo de detectar. A partir do momento em que alguém percebe o evento não esperado, tratamos da detecção. Os atores envolvidos nessa ação são quaisquer entidades e ou profissionais envolvidos nas atividades de doação, captação, transplante de órgãos, tecidos e células atuantes no território nacional. Assim como em qualquer circunstância do trabalho na área da saúde, todos os profissionais atuantes nesses processos são responsáveis pelo cumprimento de preceitos éticos e legais.

A detecção precoce dos eventos adversos não esperados é importante para o disparo de ações de notificação e condutas. Qualquer indivíduo poderá, assim que identificar o evento adverso, realizar a notificação deste para os seguimentos cabíveis (Organización Nacional De Trasplantes, 2016). Como tratamos de pacientes que não recebem alta do acompanhamento do transplante, sabemos que os *inputs* podem surgir a partir da observação destes pacientes, análise de exames realizados e até mesmo na revisão de documentação relacionada ao processo de doação ou transplante.

16.3 NOTIFICAÇÃO

A notificação do evento adverso é realizada com a utilização de ferramentas estabelecidas pelo Sistema Nacional de Biovigilância. O profissional precisa preencher os dados do caso identificado, realizando a primeira avaliação da imputabilidade do mesmo (Anvisa, 2020b). Com isso, temos o encaminhamento

de todas as informações pertinentes ao evento adverso ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), sendo estes relacionados aos produtos e procedimentos aplicados a doadores e receptores. Para a realização da notificação, é necessário o conhecimento das classificações quanto tipo, causa e relação com a fase do processo, gravidade e impacto do evento que será notificado.

16.4 CLASSIFICAÇÃO DO EVENTO ADVERSO QUANTO AO TIPO DO EVENTO:

16.4.1 Quase erro:

Trata-se de qualquer desvio de procedimento padrão ou de uma política que poderia levar a obtenção, uso ou implante de células, tecidos ou órgãos de forma incorreta, inapropriada, ou inútil, mas que detectado antes do início da doação ou procedimento (Manual de Biovigilância em células, tecidos e órgãos humanos, 2017).

16.4.2 Incidente sem dano:

Ocorrência de uma ação executada com desvio dos procedimentos padronizados, neste caso, sem a ocorrência de dano aos envolvidos com o procedimento (Anvisa, 2020a).

16.4.3 Incidente com dano:

Ocorrência de uma ação executada com desvio dos procedimentos padronizados, podendo levar à reação adversa como transmissão de uma enfermidade, risco à vida, deficiências ou incapacidades ou hospitalização ou, ainda, a prolongação do tempo de enfermidades ou morte (Anvisa, 2020a).

16.4.4 Reação adversa >

Evento que tem como sua principal característica resposta inesperada ao processo/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).

16.5 CLASSIFICAÇÃO DO EVENTO ADVERSO EM RELAÇÃO À GRAVIDADE DAS REAÇÕES:

16.5.1 Reação leve:

Consequências clínicas leves, sem necessidade de hospitalização, sendo que não há perigo à vida do receptor ou doador vivo.

16.5.2 Reação moderada:

Consequências clínicas moderadas, com necessidade de hospitalização ou prolongamento da hospitalização, incapacidades ou deficiências transitórias, e ou necessidades de intervenção cirúrgica.

16.5.3 Reação grave:

Consequências graves, que necessitam de intervenções para impedir o óbito, deficiência ou incapacidade permanente, transmissão de doença grave e potencialmente mortal.

16.5.4 Óbito:

Morte do doador vivo ou receptor.

16.6 PRAZOS PARA A NOTIFICAÇÃO:

16.6.1 Óbitos e Reações adversas graves

O estabelecimento de saúde onde se deu o evento precisa notificar em até 24 horas da ocorrência à autoridade sanitária competente, a todos os atores envolvidos, aos bancos ou centros fornecedores do material biológico envolvido no processo e aos profissionais responsáveis pela biovigilância do estabelecimento, pelo meio em que a notificação for mais rápida (telefone, e-mail ou outros). A notificação deve ser feita por meio de preenchimento e envio da ficha de notificação de biovigilância à Anvisa em até 24 horas da ocorrência (Anvisa, 2020a).

16.6.2 Reações adversas moderadas e leves

Comunicar aos profissionais responsáveis pela biovigilância do estabelecimento de saúde onde ocorreu o evento. Os demais atores envolvidos no processo (fornecedores de insumos, laboratórios etc.) também devem ser informados, quando necessário. Encaminhar a notificação à Anvisa até o 15º dia útil do mês subsequente à identificação do evento (Anvisa, 2020a).

16.6.3 Incidentes sem dano

Comunicar aos profissionais responsáveis pela biovigilância do estabelecimento de saúde onde ocorreu o evento. Os demais atores envolvidos no processo (fornecedores de insumos, laboratórios etc.) também devem ser informados, quando necessário (Anvisa, 2020a). Isso possibilitará análise da causa do evento e mitigação de novas ocorrências.

16.6.4 Registro

Todo evento adverso, independente da gravidade, deverá ser registrado em prontuário e demais formatos estabelecidos pela instituição comunicante. Este registro deverá ser disponibilizado às equipes de auditorias internas e externas e ou autoridades sanitárias, se necessário. O profissional que identificar o evento é responsável pela comunicação ao profissional responsável pela biovigilância do estabelecimento de saúde. Este por sua vez, é o responsável pelo registro e notificação à coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância em tempo oportuno, neste caso, à Anvisa (Anvisa, 2020a).

16.6.5 Investigação e avaliação do caso

A investigação do caso sempre se inicia no local onde se identificou o evento. Lá será realizada a primeira avaliação quanto ao tipo do evento e gravidade do caso. Este trabalho inicial é realizado pelo profissional que identificou o evento e o profissional responsável pela biovigilância da instituição. Após a notificação, o Sistema Nacional de Biovigilância em conjunto com o local de ocorrência e Central Estadual de Transplantes correspondente, iniciam uma investigação mais minuciosa a fim do fechamento da imputabilidade com as células, tecidos ou órgãos e/ou o processo doação-transplante relacionado.

O local de ocorrência deverá propor ações com o intuito de reduzir os riscos relacionados ao evento indicado, capacitando equipes, realizando a construção ou revisão de procedimentos operacionais padrão e apresentando estas ações na ficha de notificação. A avaliação do evento levará em consideração os seguintes parâmetros:

- Tipo do evento;
- Causa do evento;
- Fase do processo em que se enquadra o evento; e
- Gravidade do evento.

O local onde se identificou o evento é responsável pela primeira avaliação da imputabilidade, ou seja, inicia a avaliação da correlação entre o evento com o processo de doação-transplante. Após a avaliação, pode-se classificar a imputabilidade conforme o quadro 16.1.

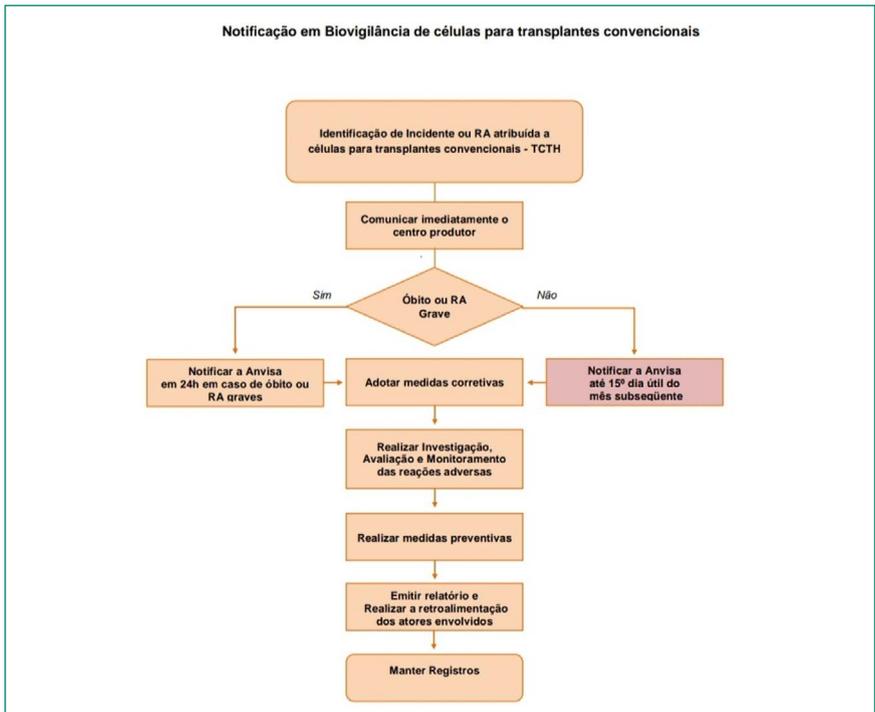
Quadro 16.1. Classificação de imputabilidade.

Correlação	Descrição
Confirmada	Quando há evidências claras a acerca da correlação com o procedimento após fundada a investigação.
Provável	Quando ao término ou durante a investigação, há evidências que indicam a correlação com o procedimento, mas há dúvidas para sua confirmação.
Possível	Quando ao término ou durante a investigação, há evidências que indicam a correlação dos sinais e sintomas a outras causas, mas a correlação com o procedimento não pode ser descartada.
Improvável	Quando ao término ou durante a investigação, há evidências 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 que indicam claramente a correlação dos sinais e sintomas a outra(s) causa(s) e não ao procedimento.
Inconclusiva	Quando a investigação já concluída não encontrou evidências suficientes para confirmar ou descartar a correlação com o procedimento.

A conclusão da análise do caso deverá ser disponibilizada ao notificante no intuito de arquivamento em prontuário e para servir como subsídio para educação permanente.

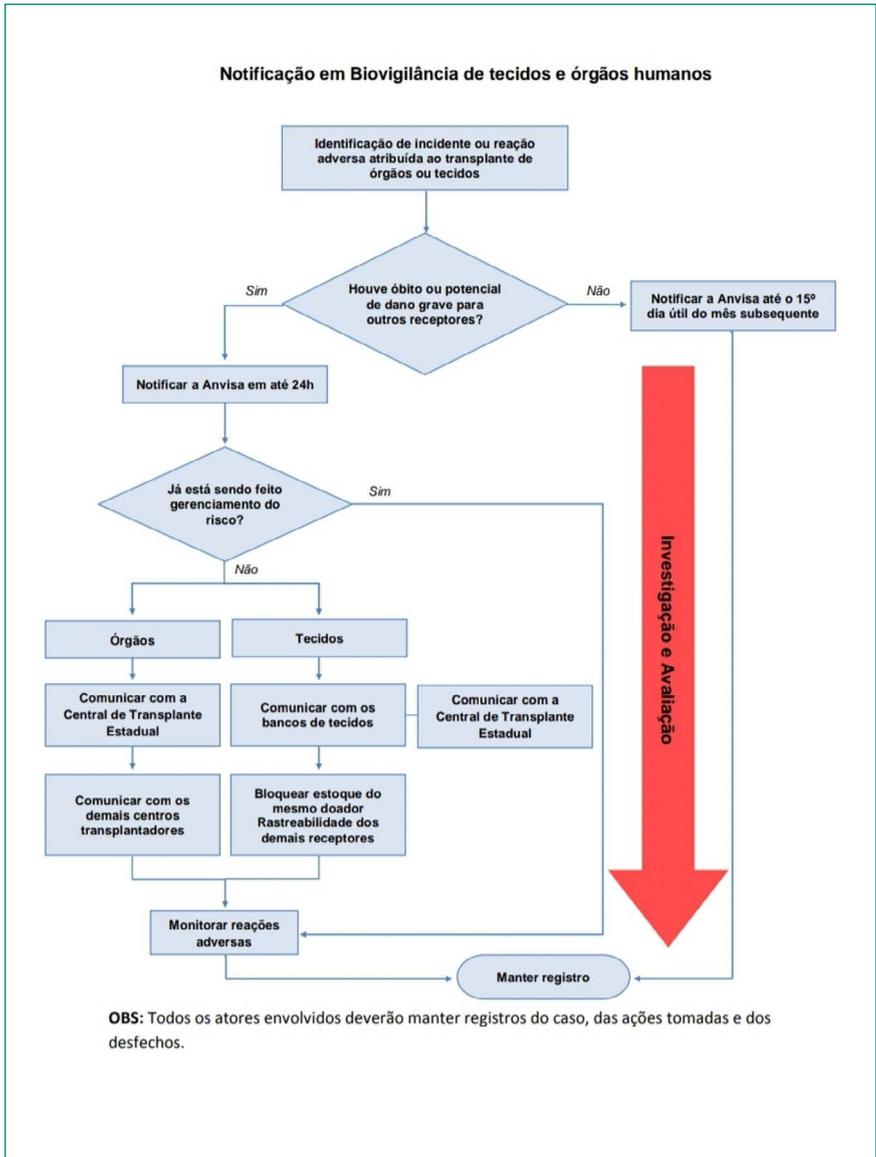
Fluxogramas

Nas figuras 16.1, 16.2 e 16.3 podem ser identificados os fluxos de notificação em biovigilância:



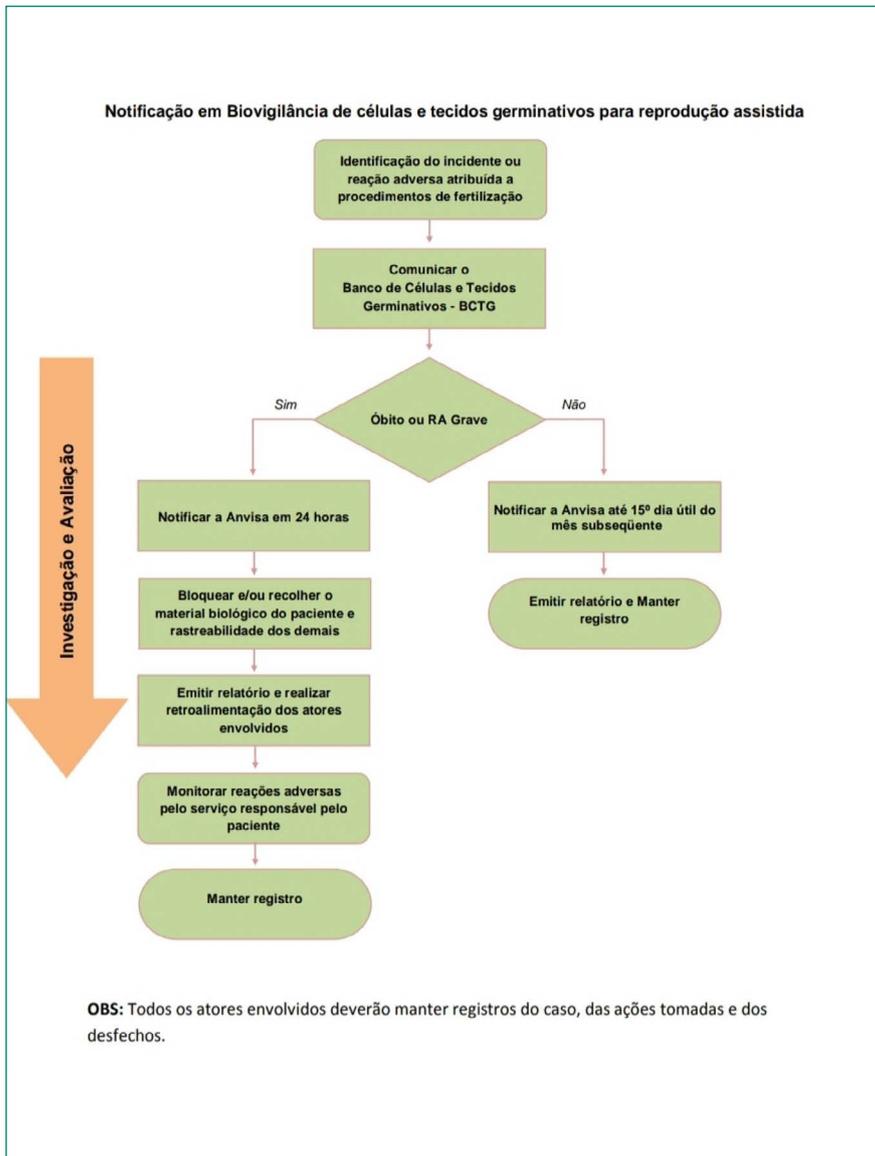
Fonte: Brasil. Manual de Biovigilância de Células, Tecidos e Órgãos Humanos, 2020.

Figura 16.1. Notificação em Biovigilância de células para transplantes convencionais.



Fonte: Brasil. Manual de Biovigilância de Células, Tecidos e Órgãos Humanos, 2020.

Figura 16.2. Notificação em Biovigilância de tecidos e órgãos humanos.



Fonte: Brasil. Manual de Biovigilância de Células, Tecidos e Órgãos Humanos, 2020.

Figura 16.3. Notificação em biovigilância de células e tecidos germinativos para reprodução assistida.

Para a aplicação dos fluxos de notificação, sugere-se a articulação entre os atores responsáveis pelo processo doação-transplantes nas esferas da assistência, ou seja, dentro dos ambientes hospitalares; na esfera da vigilância,

isto é, vigilância sanitária e epidemiológica, bem como entre os gestores locais do âmbito municipal e estadual, entre eles as centrais de transplantes e as coordenações de vigilância sanitária. Todos os responsáveis devem estar cientes do fluxo de comunicação estabelecido e acordado entre os responsáveis pelos processos para que a notificação do evento adverso ocorrido seja tratada de forma integral em todas as esferas.

16.7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A detecção precoce de reações ou eventos adversos não esperados é importante para o disparo de ações de notificação e condutas. Qualquer indivíduo pode realizar a notificação. As instituições devem possuir um programa de educação contínua para implementar estratégias que mitiguem novas ocorrências. Assim, a cultura de não punição deve ser adotada com objetivo de revisar processos e procedimentos com os todos os envolvidos na ocorrência e assim promover educação permanente, com foco no cumprimento da legislação vigente, definições e fluxos apresentados nesse capítulo.

Portanto, o estabelecimento de saúde que possui atividades relacionadas com o uso terapêutico de órgãos, tecidos e células, deve incluir metas e resultados esperados em biovigilância para mitigar novas ocorrências e assim garantir atividade segura para todos aqueles que necessitam, devolvendo a sociedade o alto investimento realizado pelo SUS na alta complexidade.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Portaria nº 529, de 01 de abril de 2013. Instituto o Programa Nacional de Segurança do Paciente. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União, Nº 62; 26 de julho de 2013; Seção 1. p. 43.

BRASIL. Resolução de 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. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, Nº 143; 26 de julho de 2013; Seção 1. p. 32

ANVISA. Manual de biovigilância de células, tecidos e órgãos humanos gerência geral de monitoramento de produtos sujeitos à vigilância sanitária (GGMON); Gerência de hemo e biovigilância pós-uso de alimentos cosméticos e produtos saneantes (GHBIO). Brasília - DF 2020a.

ANVISA. Sistema Nacional de Biovigilância. 2020b. Disponível em: < <https://biovigilancia.org/notificacao> >. Acesso em: 01/07/2020.

ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES. Sistema Nacional de Notificación y Gestión de Reacciones y Eventos Adversos en Donación y Trasplante de Órganos (Biovigilancia de órganos). SEGURIDAD, P. M. D. C. Y. España: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienstar Social 2016.

CAPÍTULO 17

Fluxo de vigilância, controle, monitoramento e tratamento dos riscos e eventos adversos em biovigilância

Alessandra dos Santos Minervini, Alessandra Duarte Santiago, João Luis Erbs Pessoa, Karina Dal Sasso Mendes, Renata Fabiana Leite, Neide da Silva Knihs, Patrícia Treviso, Sibebe Maria Schuantes Paim, Bartira de Aguiar Roza

HIGHLIGHTS

Problema: O número de transplantes realizados mundialmente cresce em ritmo acelerado a cada ano. Porém, mesmo com seu avanço tecnológico e científico, o processo de doação e transplante de células, tecidos e órgãos possui muitos riscos inerentes à sua execução. **Resultado:** Implementar sistemas de qualidade, incluindo rastreabilidade e vigilância dos eventos adversos como medidas preventivas e corretivas. Por meio de fluxo de monitoramento de eventos adversos viabiliza-se a melhoria na segurança do paciente e do doador vivo. Um fluxo contínuo de coleta, monitoramento, controle e tratamento de dados possibilita maior conhecimento sobre cada evento adverso notificado e evita assim a sua recorrência. **Benefícios:** Diminuir a morbidade, a mortalidade, a ocorrência e a recorrência de eventos adversos que causam aumento no tempo de tratamento dos pacientes e nos custos assistenciais.

17.1 INTRODUÇÃO

A palavra vigilância, derivada do latim "*vigilare*" significa estar alerta, cuidado, cautela, prudência e evitar riscos (WHO, 2017, p. 8).

Ao longo dos últimos anos, com maiores possibilidades de uso terapêutico de células, tecidos e órgãos (CTO) em âmbito mundial, surgiu a necessidade de monitoramento e controle de eventos adversos ocorridos em todo o processo desde a doação até a evolução clínica do receptor. O conjunto dessas ações é chamado de biovigilância (Brasil, 2020).

As ações de biovigilância possibilitam conhecimento de informações sobre os riscos e Eventos Adversos (EA) ocorridos durante o processo de doação e uso terapêutico de células, tecidos e órgãos humanos, permitindo assim a diminuição e a prevenção de novas ocorrências. Para que isso ocorra, é necessário um processo contínuo e sistemático de coleta de dados sobre eventos adversos, bem como a sua consolidação e disseminação, visando planejamento, estabelecimento de prioridades e implementação de medidas corretivas e ou preventivas, além de controle de riscos e de agravos de doenças.

É fundamental a realização de intervenções efetivas que possibilitem prevenir maiores danos e proteger a saúde pública, na medida em que a disponibilização de ferramentas de gestão, infraestruturas e logística para apoiar a comunicação tempestiva de informações críticas, possibilita haver um programa de biovigilância eficaz (Anvisa, 2020).

O foco da identificação de um EA não deve ser o indivíduo, mas sim os fluxos ou protocolos institucionais que visam evitar essas situações, desmistificando a notificação de um evento adverso como ato punitivo, mas como oportunidade de tornar o serviço prestado seguro.

Contudo, um processo de monitoramento e tratamento dos riscos e EA, para se encontrar a causa raiz, deverá contar com as seguintes etapas:

17.1. Coleta de dados:

O início do processo é a identificação e a notificação do EA. Vale ressaltar que quanto maior for o número de informações detalhadas, maior precisão nas próximas etapas. Além disso, é importante ainda nesse momento, relatar as políticas e procedimentos adotados pela instituição que visam evitar o evento.

17.2. Mapeamento das informações:

Nessa fase, é importante construir uma cadeia cronológica da ocorrência do evento, permitindo a identificação de lacunas e fatores contribuintes para o desfecho do evento.

17.3. Identificação dos problemas que contribuíram para a ocorrência:

Nesse momento é importante, se possível, reunir todos os profissionais envolvidos no EA, para identificar outros aspectos relevantes que permearam a sua evolução e que dificultaram a identificação e as intervenções que possibilitariam evitá-lo.

17.4. Identificação e concordância sobre as causas básicas:

O intuito dessa etapa é identificar os fatores fundamentais que, se resolvidos, podem erradicar ou diminuir significativamente a probabilidade de uma recorrência.

17.5. Apresentação de relatório:

Documento que sintetiza as etapas anteriores e emite uma conclusão por parte da equipe investigativa (WHO, 2017, p. 26).

Muitas são as situações que podem levar à ocorrência de um EA, algumas delas inerentes à instituição. Destacam-se: a falta de profissionais, as longas jornadas de trabalho, os procedimentos não claros e a falta de treinamento ou treinamento fornecido de forma inadequada. Analisar corretamente o EA e compreender a rede de processos que levaram até a sua ocorrência, agrega qualidade e segurança nos processos assistenciais futuros.

A depender do tipo de EA notificado, principalmente quando for grave, as ações de controle deverão ser disparadas imediatamente com o intuito de dirimir os danos do evento. O EA deve ser notificado, portanto, de acordo com os prazos estabelecidos em norma sanitária. A saber (Brasil,2020):

- **Notificação imediata:** notificação compulsória realizada em até 24 horas, a partir do conhecimento da ocorrência de evento adverso relacionado ao ciclo de células, tecidos e órgãos humanos, pelo meio de comunicação mais rápido disponível. Deve ser utilizada nos eventos adversos graves e/ou óbito.
- **Notificação mensal:** notificação compulsória realizada até o 15º dia útil do mês subsequente à identificação do evento, a partir do conhecimento da ocorrência do evento adverso relacionado ao ciclo de células, tecidos e

órgãos humanos. Deve ser utilizada para os eventos adversos classificados como moderados e leves.

Vale salientar que, para as doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional devem ser observadas as disposições da Portaria nº 1.061/2020 ou a que vier a substituí-la, a qual estabelece fluxos, critérios, responsabilidades e atribuições aos profissionais e serviços de saúde. A Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública, encontra-se no anexo 1, adaptado para o assunto aqui discutido. Os profissionais envolvidos nos processos de doação de órgãos e tecidos, bem como os que atuam em transplantes deverão conhecer os processos de notificação compulsória para as doenças, agravos e eventos em saúde pública.

O rastreamento dos eventos adversos que possam envolver outros receptores é importante. Inúmeras são as preocupações que envolvem esses eventos, tais como os associados a infecções, neoplasias, reações alérgicas, reação a toxinas, entre outras. É sabido que um doador pode beneficiar vários receptores por meio da doação dos seus órgãos sólidos, mas ele também pode beneficiar inúmeros receptores por meio da doação dos seus tecidos. Ter a capacidade de rastrear todos os processos permite que, em tempo, as células, os tecidos ou órgãos afetados pelo evento não sejam utilizados ou, no caso das células e tecidos captados, estes sejam bloqueados até que se tenha clareza do ocorrido. Este processo é denominado retrovigilância.

17.2 IDENTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS: COLETA DE DADOS

Inicia-se o processo de biovigilância com a identificação de um EA. Deve ser designado um profissional responsável para coordenar as ações de biovigilância local, a fim de investigar os fatos ocorridos e acompanhar as medidas corretivas e preventivas do evento, diminuindo assim, os seus danos e evitando a sua recorrência.

Cabe ao profissional responsável pela investigação do EA a obtenção de informações provenientes de registros hospitalares e prontuários de doadores e receptores, bem como da base de dados de sistemas de informação específicos que possam completar o entendimento e a análise do caso.

Inicialmente, é realizada uma avaliação inicial no serviço de saúde onde ocorreu a identificação do EA, antes que aconteça a notificação do caso. Tal

avaliação deve envolver o profissional responsável pela biovigilância local que concluirá se o caso é passível de notificação ou não.

Sendo o caso suspeito ou confirmado como EA do escopo da biovigilância, a investigação deve ser iniciada IMEDIATAMENTE após a sua identificação. É muito importante que se identifiquem rapidamente fatores de risco que possam determinar a ocorrência ou transmissão de doenças a outras pessoas. Qualquer ameaça grave à saúde de potenciais receptores deve ser detectada e controlada rapidamente, visando a interrupção ou a redução de danos e propiciando maior probabilidade de sucesso ou segurança do procedimento.

Para garantir boa qualidade de informação, a investigação deve contemplar adequada e completa coleta de dados, identificando a fonte do problema, os fatores de risco, os atores envolvidos, a ocorrência de óbitos, os diagnósticos laboratoriais e as avaliações clínicas pertinentes.

A qualidade das informações norteará o responsável pela biovigilância local no preenchimento do formulário de notificação de EA, encaminhado à Anvisa.

A ferramenta de gerenciamento de risco 5W2H (*What, Why, Where, When, Who, How, How Much*) auxilia a visualização da etapa de identificação de maneira completa, com as determinações descritas do quadro 17.1.

Quadro 17.1. Ferramenta de gerenciamento de risco 5W2H.

ETAPA	IDENTIFICAÇÃO OU INVESTIGAÇÃO
Por quê?	Entendimento e análise do ocorrido, anterior à notificação, a fim de evitar e minimizar a recorrência de futuros eventos adversos da mesma natureza.
Onde?	Estabelecimento de saúde onde ocorreu o EA.
Quando?	Imediatamente após o ocorrido.
Quem?	Profissional responsável pela biovigilância local.
Como?	Coleta de dados em prontuário do doador e ou receptor de órgãos, tecidos e células, visando identificar fatores de risco ao evento, modo que ocorreu, atores envolvidos, diagnósticos laboratoriais, avaliações clínicas, medidas preventivas ou corretivas empregadas até o momento, quantidade de envolvidos e ocorrência de óbitos.
Quanto?	Não há custo direto envolvido.

Algumas ferramentas podem ser utilizadas como método para buscar a causa raiz do evento ou problema, uma dessas possibilidades muito conhecida é a utilização do diagrama de Ishikawa (espinha de peixe ou causa e efeito), que permite a identificação dos fatores de risco contribuintes. Essa técnica utiliza uma abordagem baseada em diagramas para se pensar em todas as possíveis causas do problema (Figura 17.1).

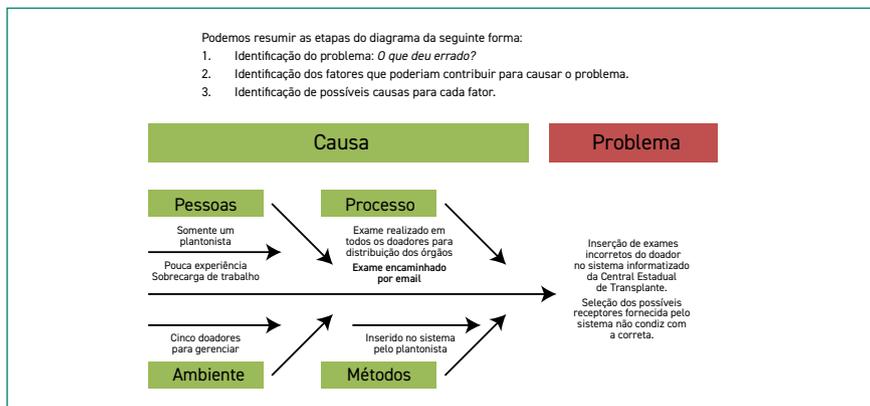


Figura 17.1. Diagrama hipotético de EA.

Os dados da investigação devem ser consolidados em um relatório que contenha detalhadamente a descrição do evento, incluindo a causa da ocorrência, quais providências foram adotadas para sua correção, instituição de medidas preventivas em curto, médio e longo prazo, bem como a sua descrição e a realização de alertas urgentes à Central Estadual de Transplantes, Anvisa e ou Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplantes.

17.3 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS

Concluída a etapa de identificação e investigação do EA, é necessária e obrigatória a realização da notificação do EA às esferas estaduais e federais que farão a gestão de riscos e a aplicação das ações necessárias.

A notificação é a comunicação do EA de maneira formal e informatizada à autoridade competente do Sistema Nacional Vigilância Sanitária. É realizada pelo profissional responsável pela biovigilância local que deve possuir o conhecimento necessário para estar disponível a prestar quaisquer esclarecimentos sobre o EA às autoridades sanitárias que porventura os necessitem.

Mesmo que o estabelecimento de saúde onde ocorreu o incidente ou a reação adversa não realize a notificação do evento, essa responsabilidade cabe aos demais serviços envolvidos se o primeiro não o fizer.

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

A notificação é realizada por meio de formulário eletrônico padronizado e deve ser preenchido completamente com registros claros e objetivos que reflitam de maneira fidedigna a realidade do evento. É possível acrescentar novas informações ao formulário, fazendo sua retificação sempre que for preciso.

Realizada a notificação, os estabelecimentos de saúde envolvidos são alertados para que haja rápidas ações preventivas e terapêuticas, visando minimizar danos nos pacientes expostos.

A confiabilidade do sistema de notificação depende, em grande parte, dos estabelecimentos de saúde identificarem corretamente as doenças e agravos causadores dos eventos ou reações adversas e manterem a cultura de notificação, sem que haja contexto punitivo aos envolvidos.

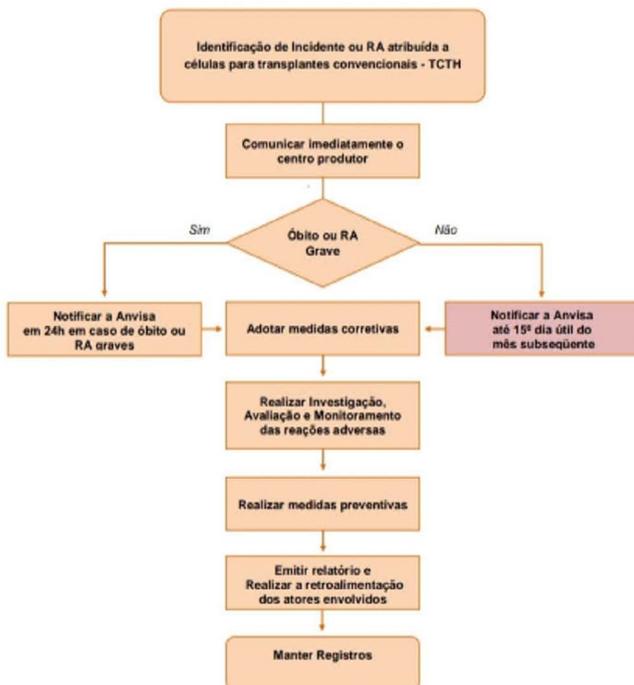
A exposição de falhas por meio da notificação tem a intenção de aperfeiçoar o processo e promover aprendizado aos envolvidos, não os culpabilizando sobre o ocorrido, mas estimulando a notificação como uma prática educativa, intimamente ligada à segurança e à confiabilidade do processo de doação-transplante de células, tecidos e órgãos.

A Coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância, que está sob a responsabilidade da Anvisa, confirmará o recebimento da notificação ao profissional que a enviou. É necessário que o coordenador de transplantes local esteja envolvido desde o início do processo de notificação para que ações imediatas possam ser realizadas quanto à rastreabilidade da doação e a identificação de receptores e doadores envolvidos no EA.

É essencial o estabelecimento de fluxo de notificação em biovigilância para que as ações operacionais sejam feitas de maneira padronizada e eficiente, sem interrupção do processo, e que se cumpram os prazos solicitados para cada tipo de evento.

Os fluxogramas apresentados nas figuras 17.2 e 17.3 ilustram como as ações devem ser desencadeadas a partir da identificação de um EA.

Notificação em Biovigilância de células para transplantes convencionais



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

Figura 17.2. Fluxograma de notificação em biovigilância de células para transplantes convencionais.

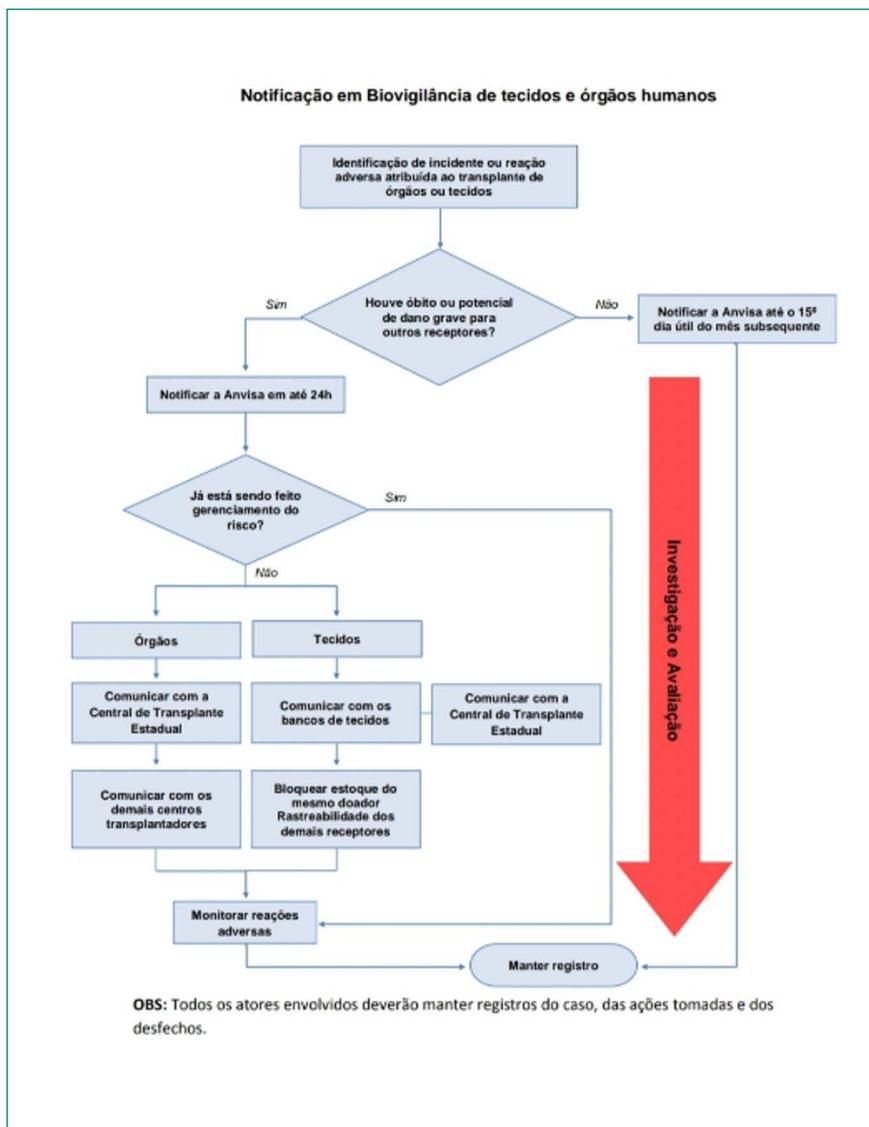


Figura 17.3. Fluxograma de notificação em biovigilância de tecidos e órgãos humanos.

Em situações graves que requerem rápida comunicação nacional ou internacional, a notificação deve ser realizada de forma informatizada, e *também via telefone*, visando a comunicação IMEDIATA para romper a cadeia de erros e bloquear o avanço do risco iminente, principalmente relacionado a óbito.

17.4 MONITORAMENTO DE EVENTOS ADVERSOS

O Monitoramento de um EA é de responsabilidade de todos os componentes do Sistema Nacional de Biovigilância. Inclui acompanhamento rigoroso de reações adversas nos doadores vivos e receptores afetados em um incidente.

O acompanhamento de um EA, ou seja, o seu monitoramento, deve ocorrer no estabelecimento de saúde onde ocorreu e se estender até os locais onde os envolvidos no processo se encontram. A esfera de atuação (municipal, estadual ou federal) dependerá da abrangência do EA, ou seja, da distribuição de células, tecidos e órgãos.

A coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância realiza o monitoramento de dados de maneira permanente. A constância do monitoramento no processo garante a prevenção de novos eventos adversos, o controle e a proteção de doenças que podem se propagar, e contribui para o conhecimento, o planejamento efetivo e a definição de novas políticas públicas de saúde.

17.5 CONTROLE DE EVENTOS ADVERSOS

Para a finalização do fluxo, são necessários o controle e a avaliação dos casos notificados ao sistema, seja pelos estabelecimentos de saúde, como também pela Coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância (SNB), permitindo, portanto, o tratamento dos riscos encontrados nas notificações.

Após realizada a notificação, a Coordenação do SNB em conjunto com as Centrais Estaduais de Transplantes, darão sequência nas tratativas das notificações, seja para encaminhar as ações, seja para a notificação de demais órgãos competentes e apoio na investigação. Com a finalização do caso, há a premissa da finalização da sua imputabilidade. Em primeira instância, o profissional que notificou o evento já realizou uma primeira avaliação de imputabilidade no formulário *online* disponível no portal eletrônico biovigilancia.org. Com a avaliação de todo o cenário, a Coordenação do SNB tem insumos para realizar a sua confirmação ou modificação.

A casuística só será passível de avaliação de imputabilidade mediante alguns critérios específicos, tais como a utilização de taxonomias, a garantia de rastreabilidade de informações, a confiabilidade na notificação, entre outros.

Como já abordado anteriormente, a avaliação de imputabilidade não visa a busca pelo indivíduo para ser julgado no processo de notificação dos eventos, tampouco pelo evento propriamente dito. Busca-se, com isso, avaliar o processo como um todo, bem como identificar se os sinais e sintomas ocorridos no doador vivo ou receptor estão atribuídos ao uso terapêutico de células, tecidos e órgãos, visando assim a garantia da qualidade do serviço prestado, a qualidade do material biológico utilizado e a educação permanente em doação e transplante.

A conclusão dos casos servirá para que as instituições criem espaços de educação permanente aos seus profissionais e, também, para a alimentação do banco de dados de casos ocorridos no território nacional, permitindo avaliação estatística subsidiando, portanto, a tomada de decisões em todas as esferas do processo relacionado à doação e transplante no âmbito nacional.

A legislação brasileira é muito clara nos quesitos do processo de doação e transplante de órgãos, tecidos e células, trazendo o caminho que deve ser realizado, desde os critérios para a entrada em lista de espera, credenciamento de equipes aptas a realizar os procedimentos, até mesmo com os critérios de pagamentos realizados pelo Sistema Único de Saúde, entre outros assuntos. Com o advento deste sistema de vigilância, espera-se fomentar as autoridades competentes de informações para a proposta de melhoria do processo como um todo.

Um quesito que já se pode aqui abordar, mesmo sem a avaliação dos casos reportados, é a criação de diretrizes para uma jornada de trabalho eficiente. Sabe-se que os profissionais, em especial os que gerenciam os transplantes em seus hospitais, acabam sobrecarregando-se com extensas jornadas de trabalho, principalmente quando surgem as captações. Espera-se que a aplicação deste livro, dê subsídios à revisão de algumas políticas, desde a avaliação da categorização de equipe mínima para seguimento de jornadas de trabalho adequadas, bem como a criação de diretrizes claras em casos de doadores limítrofes, por exemplo, favorecendo a equipe médica em algumas tomadas de decisões.

A jornada para a construção de um modelo ideal de processo de transplante em diferentes partes do nosso país é extensa. Entretanto, espera-se que a avaliação e o tratamento dos riscos relacionados a eventos adversos possam ampliar os questionamentos na esfera federal com vista a reduzir os hiatos existentes e promover um modelo de doação e transplante seguro e eficaz.

17.6 MONITORAMENTO DOS INCIDENTES RELACIONADOS AO PROCESSO DE DOAÇÃO DE ÓRGÃOS, TECIDOS E CÉLULAS PARA TRANSPLANTE

Na perspectiva de monitoramento, destaca-se o pensamento de Donabedian, que reforça todos os processos de trabalho que envolvem a área da saúde e assistência médica proporcionam um resultado. Em cada um dos processos, há o envolvimento de seres humanos, cenário, ambiente, tecnologia e estrutura (Donabedian, 2005). Para obter melhor desfecho, cada etapa precisa ser revisada frequentemente no sentido de propor ajustes, segurança, melhores resultados e eficácia no serviço ofertado (Berwick; Fox, 2016).

Melhores cenários de monitoramento envolvem investigações relacionadas às etapas do processo da assistência em saúde, ancorados na investigação de fatores envolvidos à estrutura: onde ocorre o funcionamento de cada etapa do cuidado, elementos envolvidos no sistema e resultados obtidos ao término da assistência oferecida (Berwick; Fox, 2016). Ao finalizar a assistência, se faz importante avaliar e monitorar se tal contribuição atendeu aos objetivos propostos.

Considerando o papel fundamental da biovigilância no processo de doação de órgãos, tecidos e células para transplantes, ainda ponderando as contribuições de Donabedian, compreende-se que o monitoramento das etapas envolvidas no cenário da doação de órgãos e tecidos para fins de transplante apresenta relevância. Uma vez que este cenário envolve uma gama de profissionais em cada uma das etapas, além de ambientes e estruturas distintas em todo território nacional (Berwick; Fox, 2016).

Analisando que a doação de órgãos, tecidos e células poderá envolver a instituição notificadora do doador, a Comissão Intra-Hospitalar de Transplante (CIT); Organização de Procura de Órgãos (OPO); Central Estadual de Transplantes (CET); CNT (quando ocorrer oferta para outro estado); bancos de tecidos; equipes transplantadoras; instituição sede da ocorrência do implante; e laboratórios de histocompatibilidade. Assim, Czerwiński, Kaliciński; Danielewicz (2015), pontuam a complexidade do procedimento aos seguintes fatores: envolvimento de muitos sujeitos no processo, risco de transmissão da doença do doador para o receptor, uso de órgãos de doadores caracterizados pelos critérios expandidos, pela condição de saúde do receptor, pelo transporte e armazenamento de órgãos. Esses fatores complicadores exigem um sistema eficiente de controle e monitoramento.

Um modelo de estratégia de monitoramento desses eventos no processo de doação de órgãos, tecidos e células para transplantes é descrito na figura 17.4.

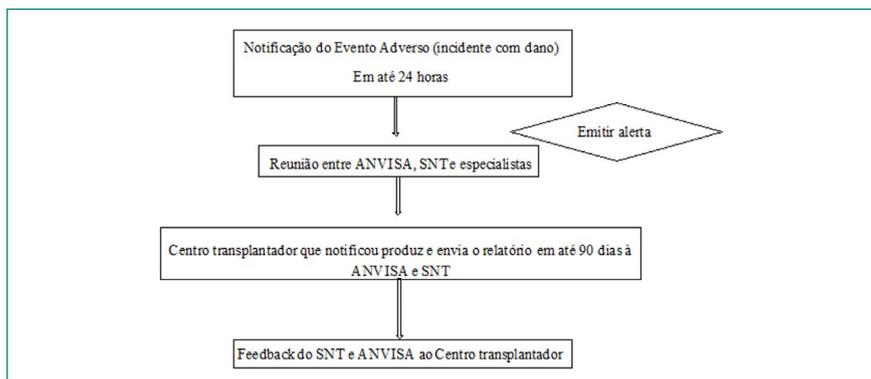


Figura 17.4. Modelo de estratégia para monitoramento dos eventos no processo de doação de órgãos, tecidos e células para transplantes.

ESTRATÉGIA DE MONITORAMENTO E INVESTIGAÇÃO DE EVENTO ADVERSO

Posteriormente à notificação de evento adverso grave, as organizações devem emitir alertas aos outros centros transplantadores, em caso de possíveis riscos para outros receptores, sendo a CET interlocutora desse processo em que geralmente recebe a informação do evento e desencadeia ações para mitigar ou dirimir o dano, junto as equipes de captação e transplante. Como estratégia de monitoramento, a Coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância da Anvisa poderá convocar reunião junto à equipe de especialistas e representantes da Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplantes para debater o caso ocorrido, essa equipe pode ser formada a partir das necessidades associadas ao caso notificado. O objetivo da ação visa solicitar ao centro transplantador onde o EA ocorreu, a avaliação do processo de doação e transplante a fim de identificar as falhas nesse meio e reduzir os riscos.

Diante disso, o centro transplantador que notificou o evento adverso grave, após receber a solicitação, utiliza-se de ferramentas de qualidade à escolha e revisa atentamente a condução do processo de doação e transplante. Por fim, envia em até 90 dias um relatório à Anvisa e à CGSNT contendo as decisões tomadas e as propostas de melhoria do cenário para mitigar a recorrência do evento adverso. O final do processo de monitoramento ocorre quando a Anvisa juntamente com os especialistas, avaliam o relatório do centro transplantador e enviam um *feedback*. A proposta direciona para que por meio do *feedback*, sejam aprovadas as decisões tomadas e pontuado algum outro fator que possa ser otimizado no contexto.

Os principais objetivos da biovigilância compreendem: conhecer os riscos, incidentes, eventos adversos e reações adversas decorrentes da doação e ou transplante, sua prevalência e as principais causas dos mesmos; conhecer etapas vulneráveis à ocorrência de EA e RA; introduzir ações corretivas e preventivas pertinentes; dispor de um documento de referência, que contribua para o estabelecimento periódico de uma política de alocação de recursos (econômicos, técnicos e humanos), de acordo com as necessidades reais detectadas pelo sistema de biovigilância (Muñiz-Días; Torres, 2015).

O fluxo de monitoramento envolve a análise da ficha de notificação individual de reações ou eventos adversos em biovigilância. O Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) por sua vez, avalia cada caso, o qual pode ser analisado individualmente ou de maneira agregada. O foco do monitoramento e da investigação se constitui devido a determinação da equipe considerando os agravos envolvidos na notificação. A continuidade da investigação e do monitoramento depende da necessidade de novas informações, à distância ou *in loco*.

Para que não ocorra a perda de informações e detalhes no monitoramento, um fluxo de trabalho se desenvolve, em que cada passo deve ser seguido de maneira rigorosa. Tal fluxo deve incluir demandas como: foco na verificação da notificação do incidente; análise detalhada do agregado das informações do incidente e solicitação de informações adicionais à instituição de saúde (especificações do ocorrido, ações adotadas). Na sequência, realiza-se a análise detalhada das informações obtidas e das medidas tomadas pelo serviço de saúde.

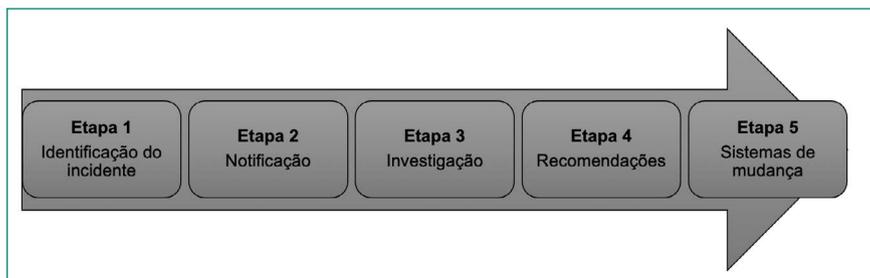
Durante o monitoramento e investigação do evento ocorrido, há diversas ferramentas que podem ser utilizadas para rastrear maiores informações, bem como investigar novos dados e situações ocasionadas que podem estar relacionadas com o fato ocorrido. Tais ferramentas levam o investigador a obter dados relacionados ao ambiente, equipe de trabalho, fatores individuais, fluxos, métodos e caminhos utilizados para desenvolver as tarefas. Ainda, poderão ser investigados fatores relacionados ao paciente, como tarefas, fatores organizacionais e gerenciais, além do contexto institucional. Uma das ferramentas mais comuns abrange a aplicação de instrumentos de análise das possíveis causas que levaram à ocorrência de acidentes graves, a Análise de Causa Raiz (ACR) (Peerally *et al.*, 2016).

Dentre as diferentes técnicas ou ferramentas para realizar a ACR de incidentes relacionados a assistência em saúde, segundo Grissinger (2011) e Feldman (2009), pode-se citar: Diagrama de causa-efeito (Diagrama de

Ishikawa ou Espinha-de-peixe); Diagrama de Pareto (conceito 80/20); Método de investigação dos cinco porquês; *Brainstorming* (tempestade de ideias).

No cenário da doação de órgãos e transplantes, todas essas técnicas para investigação podem ser utilizadas no monitoramento e análise dos EA, uma vez que esse processo é complexo, envolve diversos profissionais de saúde e diferentes instituições. Ressalta-se que o monitoramento, bem como a investigação do fato ocorrido, depende de uma comunicação efetiva entre os envolvidos compreendendo inclusive, dados fidedignos contidos nos prontuários.

Assim, o planejamento prévio do fluxo de notificação institucional, assim como o monitoramento e a investigação destes eventos, favorecem a organização e análise dos incidentes. Faz-se necessário observar o propósito de cada uma das etapas do processo, a fim de fornecer informações sistemáticas e oportunas sobre o comportamento dos eventos (Brasil, 2017). Para o monitoramento sistemático, algumas etapas são propostas, as quais são apresentadas na figura 17.5.



Fonte: Adaptado de *Australia Department of Health* (2011).

Figura 17.5. Etapas propostas para ocorrência sistemática do monitoramento.

Para que os resultados e a investigação de EAs possam contribuir para a instituição, os seguintes aspectos devem ser considerados (Brasil, 2017) (Quadro 17.1)

Quadro 17.1. Aspectos *versus* estratégias

Aspectos	Estratégias
Identificação de incidentes e notificações	Após a identificação interna os incidentes são notificados por meio de ficha de notificação individual de reações adversas em biovigilância. A metodologia prospectiva de gerenciamento de riscos nos serviços de saúde, como a análise do Modo e Efeito de Falha (FMEA) pode ser aplicada para detectar riscos e prevenção de novos incidentes.
Priorização dos incidentes	Permite a identificação dos EAs prioritários que demandam um processo de investigação. As notificações devem ter informações mínimas suficientes para sua classificação, priorização e investigação. A classificação dos incidentes se baseia em critérios específicos como o grau do dano e frequência, entre outros estabelecidos pelos serviços podendo ser utilizada a metodologia de valorização do risco. Após a classificação, realiza-se a descrição das principais ocorrências, gerando um arquivo que permite o acompanhamento dos EAs mais frequentes.

Continua...

Continuação.

Aspectos	Estratégias
Metodologia de investigação de incidentes	Os dados devem ser baseados em evidências utilizados como fonte de informação das entrevistas, prontuários e outros registros. Ferramentas/metodologias empregadas na investigação devem responder às perguntas: O quê? Quando? Onde aconteceu? O método de investigação escolhido deve considerar métodos/ferramentas com critérios validados, vantagens e desvantagens, expertise da equipe condutora, tempo e recursos (exemplo: Protocolo de Londres, 5 Porquês, Diagrama de causa e efeito, DEPOSE – acrônimo de Desenho, Equipamento, Procedimento, Operadores, Suprimentos e Ambiente). Saiba mais em ANVISA (2017b)
Planos de ação	Com base na identificação das principais causas e contribuintes para a falha, identificados pelo método de Análise de Causa-raiz (ACR). Constar, no mínimo, o responsável pela ação desenvolvida para tratamento do fator contribuinte, prazo para execução e identificação dos recursos necessários. Monitorar prazos para adequações e resultados.
Monitoramento da implementação das ações	Instituir indicadores de acompanhamento e resultado nas recomendações do plano de ação e elaboração de relatórios. Todos devem ser envolvidos. A medição de desempenho no serviço promove o aumento do conhecimento e a motivação de pacientes em colaborar. Medidas para a prevenção de novos incidentes por revisão dos processos de trabalho que podem ser avaliados com o método PDSA (do inglês, <i>Plan, Do, Study, Act</i>).
Canais de retroalimentação	Estabelecer mecanismos de divulgação dos resultados de investigações. Apresentar as melhorias para a equipe assistencial.
Encerramento da investigação	O Núcleo de Segurança do Paciente garante a investigação apropriada com base em causas e recomendações. Garantir o plano de ação satisfatório para <i>never events</i> ou óbitos, com recomendações e estratégias propostas para trabalhar com as causas identificadas, responsáveis e cronogramas definidos. Identificar lições aprendidas a partir dos erros. Conclusão do registro no NOTIVISA e FormSUS (relatório descritivo de investigação de EA grave e óbito). Elaboração de relatório para documentar a investigação e devolutiva.

Fonte: Adaptado de Brasil (2017).

No processo de doação e transplantes, o monitoramento e a investigação devem ser planejadas para que a investigação envolva todos os cenários em que ocorreram as etapas deste processo. Em virtude de a ocorrência do evento adverso desencadear possíveis comprometimentos à saúde, podendo, inclusive, provocar danos a vários outros pacientes que irão ser submetidos ao transplante, seja de órgãos sólidos, tecidos ou células, sugere-se diante deste cenário o uso das técnicas e ferramentas da Análise de Causa Raiz (ACR) (Peerally *et al.*, 2016).

17.7 RECOMENDAÇÕES ESPECÍFICAS:

O monitoramento dos incidentes relacionados ao processo de doação de órgãos e tecidos para transplantes deve ser realizado por todas as vigilâncias sanitárias que atuam no controle da qualidade e segurança das células, tecido e órgãos, equipes/instituições e bancos de tecidos autorizados pela Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplantes.

- O monitoramento e gerenciamento de eventos adversos deve ser agregado à aplicação de indicadores de qualidade, com vistas à melhoria de todo o sistema.
- Recomenda-se a implementação de sistema não punitivo e anônimo, encorajando as partes envolvidas a realizar as notificações.
- Utilizar ferramentas de qualidade para a condução do processo com a promoção de ações de melhoria e mitigação de novos eventos.

- O monitoramento dos incidentes deve ser acompanhado de indicadores de desempenho, métodos e resultados, a fim de monitorar a incidência de novos eventos e promover a melhoria do processo de doação e transplantes.
- Anvisa e CGSNT devem gerar devolutivas às suas equipes, para que ambas possam em reuniões Estaduais (CET e visa local) planejar e implementar planos de monitoramento e melhoria de processos gerenciais e assistenciais.

17.8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conhecer o Fluxo de vigilância, controle, monitoramento e tratamento dos riscos e eventos adversos em biovigilância é importante para o profissional de saúde e outros envolvidos, possam efetivar um processo contínuo e sistemático de coleta de dados sobre eventos adversos, com foco na identificação de um EA, que deve estar baseado na análise de fluxos ou protocolos institucionais e não no indivíduo.

Para isso, todas as ferramentas de análise e monitoramento apresentadas nesse capítulo devem fazer parte da educação permanente dos profissionais em um estabelecimento de saúde. Com objetivo de desmistificar a notificação de um evento adverso como ato punitivo, mas como oportunidade de tornar segura a atividade do uso terapêutico de células, tecidos e órgãos.

A complexidade do processo de doação e transplante de órgãos, tecidos e células intensifica-se por ações permeadas por riscos ao doador, receptor e profissionais envolvidos, evidenciando assim a importância de um sistema de monitoramento de incidentes e eventos adversos sistemático, visando a identificação de fatores contribuintes, a mitigação de riscos, a ocorrência/recorrência de eventos que possam causar danos. O monitoramento de eventos adversos pode contribuir ainda para a implantação de ações educativas que possibilitem assistência mais segura e de qualidade.

REFERÊNCIAS

- AUSTRALIA. Department of Health [homepage na internet]. Clinical Incident Management Toolkit, 2011 [acesso 30 jun 2020]. Disponível em: <http://www.safetyandquality.health.wa.gov.au>.
- BERWICK, DONALD; FOX, DANIEL M. Evaluating the Quality of Medical Care": Donabedian's Classic Article 50 Years Later. *Milbank Q.* 94, n. 2, p. 237-241, 2016. DOI:
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Manual de Biovigilância de Células, Tecidos e Órgãos Humanos. 2ª Revisão Brasília: Anvisa, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 339, de 20 de fevereiro de 2020. Dispõe sobre a instituição do Sistema Nacional de Biovigilância. Diário Oficial da União, Brasília, 2020 fev 38; Seção 1.72.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Pacientes pela segurança do paciente em serviços de saúde: Como posso contribuir para aumentar a segurança do paciente? Orientações aos pacientes, familiares e acompanhantes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução MS/CNS nº 588, de 12 de julho de 2018. Fica instituída a Política Nacional de Vigilância em Saúde (PNVS), aprovada por meio desta resolução. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 2018 ago 13; Seção 1:87.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação Nº 4. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. 28 de setembro de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.061, de 18 de maio de 2020. Revoga a Portaria nº 264, de 17 de fevereiro de 2020, e altera a Portaria de Consolidação nº 4/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir a doença de Chagas crônica, na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. Diário Oficial da União, Brasília, 2020 maio 29; Edição: 102; Seção 1:229.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 264, de 17 de fevereiro de 2020, que Altera a Portaria de Consolidação nº 4/GM/MS, de 28 de setembro de 2017. Altera a Portaria de Consolidação nº 4/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir a doença de Chagas crônica, na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gestão de riscos e investigação de eventos adversos relacionados à assistência à saúde. Série segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde. Brasília: ANVISA: 94 p. 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Biovigilância de Células, Tecidos e Órgãos & Manual de Notificação. Brasília: Anvisa; 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/404938/Manual+de+Biovigil%C3%A2ncia+em+C%C3%A9lulas%2C+Tecidos+e+C%C3%A9rg%C3%A3os+Humanos/4514ea29-da33-4fb2-b051-f64bad5f137f>

BRASIL. Ministério da Saúde. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/documento-de-referencia-para-o-programa-nacional-de-seguranca-do-paciente/>

BRASIL. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 339, de 20 de fevereiro de 2020. Dispõe sobre a instituição do Sistema Nacional de Biovigilância. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2020.

CZERWIŃSKI, JAROSŁAW; KALICIŃSKI, PIOTR; DANIELEWICZ, ROMAN. Serious Adverse Events and Reactions in Organ Donation and Transplantation: A Web-Net ToolBased Nationwide System for Reporting and Monitoring. *Ann Transplant*, v. 20, p. 243-248, 2015. DOI: 10.12659/AOT.893009

DONABEDIAN, A. Evaluating the quality of medical care. 1966. *Milbank Q*, v. 83, n. 4, p. 691-729, 2005.

FELDMAN, LB (Org.). Gestão de Risco e Segurança Hospitalar – Prevenção de danos ao paciente, Notificação, Auditoria de Risco, Aplicabilidade de Ferramentas, Monitoramento. 2ª ed. São Paulo: Martinari, 2009. 392p.

GRISSINGER M. Including Patients on Root Cause Analysis Teams: Pros and Cons. *P&T*, v. 36, n. 12, p. 778-799, 2011.

MUÑIZ-DÍAS, Eduardo; TORRES, Graciela León Oscar. OPAS. Manual Iberoamericano de hemovigilância. Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Barcelona, 2015. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/Manual-iberoamericano-de-Hemovigilancia-FINAL.pdf>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). A guide to establishing a national haemovigilance system Authors: World Health Organization 2016. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250233/9789248549847-por.pdf;jsessionid=200A4E9DC6D739D2DB15053A9FF1A5F?sequence=5>

ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES. Sistema Nacional de Notificación y Gestión de Reacciones y Eventos Adversos endonación y Trasplante de Órganos (Biovigilancia de órganos). Espanha, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2016.

PEERALLY, Mohammad Farhad *et al*. The problem with root cause analysis. *BMJ quality & safety*, v. 26, n. 5, p. 417-422, 2017.

WHO. World Health Organization. Notify Library. Italian National Transplant Centre. The NOTIFY Guide On Vigilance and Surveillance. Dec 22, 2017. Disponível em: https://www.notifylibrary.org/sites/default/files/Booklet_2018_1.pdf Acesso em: 02 set 2020.

Anexo 1. Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública à Vigilância Epidemiológica

Nº	DOENÇA OU AGRAVO (Ordem alfabética)	Periodicidade de notificação Imediata (até 24 horas) para*			
		MS	SES	SMS	Semanal
1	a. Acidente de trabalho com exposição a material biológico b. Acidente de trabalho: grave, fatal e em crianças e adolescentes			X	
2	Acidente por animal peçonhento			X	
3	Acidente por animal potencialmente transmissor da raiva			X	
4	Botulismo	X	X	X	
5	Cólera	X	X	X	
6	Coqueluche		X	X	
7	a. Dengue - Casos b. Dengue - Óbitos				X
8	Difteria		X	X	
9	a. Doença de Chagas Aguda b. Doença de Chagas Crônica		X	X	
10	Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)				X
11	a. Doença Invasiva por "Haemophilus Influenza" b. Doença Meningocócica e outras meningites		X	X	
12	Doenças com suspeita de disseminação intencional: a. Antraz pneumônico b. Tularemia c. Variola	X	X	X	
13	Doenças febris hemorrágicas emergentes/reemergentes: a. Arnavírus b. Ebola c. Marburg d. Lassa e. Febre purpúrica brasileira	X	X	X	
14	a. Doença aguda pelo vírus Zika b. Doença aguda pelo vírus Zika em gestante c. Óbito com suspeita de doença pelo vírus Zika		X	X	
15	Esquistossomose	X	X	X	
16	Evento de Saúde Pública (ESP) que se constitua ameaça à saúde pública	X	X	X	
17	Eventos adversos graves ou óbitos pós vacinação	X	X	X	
18	Febre Amarela	X	X	X	
19	a. Febre de Chikungunya b. Febre de Chikungunya em áreas sem transmissão c. Óbito com suspeita de Febre de Chikungunya	X	X	X	
20	Febre do Nilo Ocidental e outras arboviroses de importância em saúde pública	X	X	X	
21	Febre Maculosa e outras Riquetisioses	X	X	X	
22	Febre Tifoide		X	X	
23	Hanseníase				X
24	Hantavírose	X	X	X	
25	Hepatites virais				X
26	HIV/AIDS - Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana ou Síndrome da Imunodeficiência Adquirida				X
27	Infecção pelo HIV em gestante, parturiente ou puérpera e Criança exposta ao risco de transmissão vertical do HIV				X
28	Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)				X
29	Influenza humana produzida por novo subtipo viral	X	X	X	
30	Intoxicação Exógena (por substâncias químicas, incluindo agrotóxicos, gases tóxicos e metais pesados)				X
31	Leishmaniose Tegumentar Americana				X
32	Leishmaniose Visceral				X
33	Leptospirose			X	
34	a. Malária na região amazônica b. Malária na região extra-Amazônica				X
36	Poliomielite por poliovírus selvagem	X	X	X	
37	Peste	X	X	X	
38	Raiva humana	X	X	X	
39	Síndrome da Rubéola Congênita	X	X	X	
40	Doenças Exantemáticas: a. Sarampo b. Rubéola	X	X	X	
41	Síftis: a. Adquirida b. Congênita c. Em gestante				X
42	Síndrome da Paralisia Flácida Aguda	X	X	X	
43	Síndrome Respiratória Aguda Grave associada a Coronavírus a. SARS-CoV b. MERS-CoV	X	X	X	
44	Tétano: a. Acidental b. Neonatal				X
45	Toxoplasmose gestacional e congênita				X
46	Tuberculose				X
47	Varicela - caso grave internado ou óbito		X	X	

Legenda: MS - Ministério da Saúde; SES - Secretaria Estadual de Saúde; SMS - Secretaria Municipal de Saúde.

CAPÍTULO 18

Indicadores de qualidade do processo de doação e transplantes de tecidos e órgãos humanos

Bartira de Aguiar Roza, João Luis Erbs Pessoa, Karina Dal Sasso Mendes, Letícia de Fátima Lazarini, Neide da Silva Knih, Patrícia Treviso, Josélio Emar de Araújo Queiroz

HIGHLIGHTS

Problema: Aspectos de qualidade do processo doação-transplante, desde a identificação do possível doador, ao acompanhamento do receptor transplantado, são fundamentais para garantir segurança e eficácia, além de manter a confiança do público e profissionais da saúde. O transplante como modelo de atendimento multidisciplinar, com a complexidade, envolvimento de diferentes especialidades e níveis de atenção, tornam essencial o gerenciamento da qualidade. **Resultados:** O uso de indicadores sistematizados permite a obtenção de informações relacionados ao fenômeno doação-transplante, sintetizando fatores e situações que possam estar interferindo nos resultados desse processo. **Benefícios:** Um sistema de qualidade sustentado em análise de indicadores possibilita o estabelecimento de metas, e conseqüentemente a busca por melhores resultados. Dessa forma, o Sistema Nacional de Transplantes pode estimular a busca por pilares de qualidade e segurança, como resultado sustentável dessa forma de tratamento.

18.1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento da qualidade nas instituições que prestam serviços de saúde tem sido um grande desafio para gestores e equipes. A qualidade além de guiar os serviços para melhores práticas, proporciona aos pacientes assistência mais segura. Os critérios de qualidade, também chamados de "melhores práticas" ou "boas práticas", estabelecem padrões que as instituições de saúde devem atender para que possam ser consideradas de boa qualidade (EDQM, 2019). Isso porque, a segurança é um dos pilares da qualidade, e para mensurar a segurança precisamos mensurar qualidade, considerando esse binômio indivisível, ou seja, com a cultura de qualidade estabelecida temos pré-requisitos fundamentais para um ambiente seguro.

A qualidade dos serviços pode ser percebida pelos clientes por meio dos componentes tangíveis e intangíveis. Assim, estabelecer estratégias para a implantação e operação eficiente do sistema de serviços, passa a ser fundamental para a prestação de assistência segura, efetiva e de qualidade (Ryu; Kim, 2018).

Neste contexto, instrumentos que permitam medir e avaliar a qualidade são essenciais, tendo como foco não só o controle e a garantia desta, mas também a sua melhoria contínua. Assim, é possível melhorar continuamente processos em uma organização, visando atender ou mesmo exceder as expectativas e requisitos do cliente (interno e externo) (EDQM, 2018).

A gestão da qualidade é composta de estágios tais como: análise do processo, planejamento, organização, controle, implementação, análise de indicadores e educação continuada (Ohler *et al.*, 2017). Conforme o guia de qualidade do Comitê Europeu, no processo de doação de órgãos, tecidos e células, um programa proativo de referência de doadores deve ser desenvolvido nos níveis nacional, regional e local, e implantado em cada hospital onde houver potencial para doação de órgãos e tecidos. Para tanto, o sistema de controle de qualidade requer o desenvolvimento de protocolos, *guidelines*, diretrizes e outras ferramentas que possam auxiliar a equipe de saúde na gestão de cada processo envolvido no cenário da doação de órgãos, tecidos e células para fins de transplantes (EDQM, 2019).

No contexto atual, a sustentação do processo de doação e transplantes deverá ser pautada na capacidade de identificar pontos de melhorias e oportunidades a serem desenvolvidas em cada etapa. Essa nova fase, fortalece o estágio maduro e profissional do processo de doação e transplantes e configura, a partir de ferramentas de monitoramento, práticas de segurança e

educação contínua, o período da consolidação dos elementos norteadores de qualidade na política de doação e transplantes (Garcia, *et al.*,2015).

Diante deste contexto, a criação e utilização de indicadores é essencial para avaliar, monitorar, medir e identificar oportunidades de melhorias e mudanças, possibilitando ainda acompanhar e comparar o desempenho de serviços. O indicador é, primordialmente, uma ferramenta de mensuração, utilizada para identificar aspectos quantitativos e/ou qualitativos de determinado fenômeno, com vistas à avaliação e subsídio para a tomada de decisão (Ohler *et al.*,2017).

O uso de indicadores permite a obtenção de dados relacionados ao fenômeno que se pretende avaliar, sintetizando fatores e situações que possam estar interferindo no processo. Assim, reflete-se a importância do emprego dos indicadores no processo de doação e transplantes, como ferramenta que pode apoiar e identificar oportunidades de melhorias, visto que um programa de avaliação da qualidade bem estabelecido utiliza dos indicadores de qualidade para melhor abrangência de suas ações (Lazarini *et al.*,2020). Ademais, é fundamental apropriar-se de uma estratégia de benchmarking para estabelecer parâmetros de desempenho, determinantes de excelência e melhores práticas de otimização para que se alcance, seguindo os critérios os requisitos técnicos sanitários, as melhores condições de segurança e qualidade (Matesanz, *et al.*,2012). Neste cenário, dada à relevância do tema, objetiva-se com este capítulo descrever acerca dos indicadores de qualidade no processo de doação e transplante de órgãos, tecidos e células.

18.2 A QUALIDADE NO PROCESSO DOAÇÃO E TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, TECIDOS E CÉLULAS

Como em outras atividades de saúde, atenção cuidadosa deve ser dada a todos os aspectos de qualidade no processo doação-transplante, desde a identificação do possível doador, ao acompanhamento do receptor transplantado, a fim de garantir segurança e eficácia, além de manter a credibilidade junto a população e aos profissionais da saúde, podendo ser aplicados diversos sistemas de qualidade em todo este processo (EDQM, 2018). Sendo que a gestão da qualidade é de responsabilidade tanto dos profissionais da saúde envolvidos na doação e transplante, das instituições credenciadas, quanto dos governos e autoridades de saúde responsáveis pelo sistema de transplantes (EDQM, 2018).

A aplicação de abordagem sistemática voltada para o gerenciamento da qualidade nesse contexto envolve revisões das responsabilidades do governo e

das autoridades de saúde, gestão da qualidade na doação, e gestão da qualidade no transplante (Ohler *et al.*,2017).

Assim, se há a pretensão de reduzir os riscos e maximizar os benefícios do processo de doação e transplante, ações do governo federal e estaduais, precisam garantir que seja estabelecido um quadro de qualidade e segurança, que cubra todas as etapas desta cadeia de cuidados. Dessa forma, esta estrutura deve atuar integrando as atividades realizadas nos estabelecimentos de procura, doação e transplantes, e nas instituições responsáveis pela alocação e distribuição, a fim de garantir a mais alta qualidade possível, além de segurança e transparência do processo de viabilização de órgãos, tecidos e células disponíveis para transplantes (EDQM, 2018).

A procura e a distribuição de células, tecidos e órgãos devem ser regulamentadas, de modo que as autoridades sanitárias de cada estado possam desempenhar seu papel no estabelecimento da estrutura legal e organizacional, a fim de garantir a qualidade e a segurança do material ofertado durante o processo de doação e transplantes, possibilitando ainda, a avaliação da qualidade e segurança durante cada etapa deste processo (Coll *et al.*,2009).

No contexto da doação de órgãos foram identificadas áreas que precisam de esforços para melhorar a qualidade, como o desenvolvimento e a implantação do *Quality Assessment Performance Improvement- QAPI* e dos indicadores de qualidade (Coll *et al.*,2009). Os critérios de qualidade estabelecem padrões que as práticas normais de saúde devem atender para que possam ser considerados práticas de boa qualidade (EDQM, 2018).

Deve haver pessoal suficiente e qualificado para realizar todas as etapas do processo, em que cada equipe deve organizar o processo de doação com tarefas e responsabilidades claramente definidas, entendidas e documentadas. (Project Odequs, 2013).

Todas as Organizações de Procura de Órgãos (OPO) devem incluir uma pessoa chave para doações e um médico especialista/consultor, que pode ou não ser a pessoa chave para o processo de doação. O perfil ideal desta pessoa incluiria motivação, dedicação, capacidade de trabalho e boas habilidades de comunicação. (Project Odequs, 2013)

Todo hospital notificador de doadores para transplantes pode disponibilizar uma sala para uso exclusivo da equipe de doação, identificado por um símbolo, seguro e equipado com meios de comunicação (telefone, fax, internet). Além disso, a organização deve incluir um chefe independente de gestão da qualidade, independente no sentido de que esta pessoa não esteja

diretamente envolvida no programa de doação de órgãos (Project Odequs, 2013; EDQM, 2018).

A equipe envolvida deve receber treinamento inicial específico em um programa certificado por órgãos reconhecidos e apropriado às funções que lhes são atribuídas, além de participar regularmente de cursos e treinamentos, de forma continuada e relacionados à doação. A eficácia de todos os programas de treinamento deve ser monitorada por avaliação regular da competência dos profissionais (Project Odequs, 2013).

O sistema de qualidade deve medir e avaliar periodicamente, aspectos relevantes dos cuidados de saúde por meio de indicadores de qualidade (IQs), definidos como medidas que indicam a presença de um fenômeno ou evento e sua intensidade. O objetivo do monitoramento é identificar problemas ou situações que possam ser aprimoradas, ou ainda, desvios da prática padrão.

O QAPI no processo de doação com doador falecido é, principalmente, uma autoavaliação de todo o processo de doação de órgãos, tecidos e células realizado em conjunto por especialistas em terapia intensiva e coordenadores e equipes das Comissões Intra-Hospitalares e da OPO em todos os hospitais. Envolve uma revisão sistematizada de todos os registros médicos de pacientes que morreram em UTIs e, possivelmente, em outras unidades similares, sendo realizados regularmente, a fim de analisar possíveis doadores não detectados e estabelecer meios de melhoria. Após a implementação da autoavaliação, o programa deve ser complementado por auditorias externas regulares realizadas por especialistas de outros hospitais, regiões ou países, a fim de melhorar ainda mais o processo e proporcionar maior transparência (EDQM, 2018; 2019).

A documentação deve permitir que todas as etapas e todos os dados que afetam a qualidade e a segurança dos órgãos sejam verificados e rastreados, do doador ao receptor transplantado, e vice-versa. A documentação escrita garante que o trabalho seja padronizado e evite erros que possam resultar da comunicação verbal. Onde a comunicação oral é necessária, as gravações em áudio podem ser úteis (EDQM, 2018).

Os documentos relacionados à seleção de doadores, preparação e controle de qualidade devem ser conservados por período mínimo de 20 anos após a doação, em conformidade com a Lei n. 13.787/18 (BRASIL, 2018). Os regulamentos internacionais e nacionais sobre proteção de dados devem ser levados em consideração. Os dados também podem ser armazenados em formato de cópia eletrônica, por exemplo, em computador ou microfilme. Os usuários devem ter acesso apenas às categorias de dados para as quais estão autorizados (EDQM, 2018).

De acordo com o sistema de rastreabilidade, implantado em cada estado ou região, cada OPO deve manter registros que permitam a localização e a identificação inequívoca de cada órgão, em qualquer estágio do processo, desde a doação até o transplante ou o descarte.

Cada doador deve receber um identificador exclusivo que também pode servir como número de lote para identificar o material biológico captado durante todas as etapas, desde a coleta até a distribuição e utilização. Esse número exclusivo deve ser usado para vincular o doador a todos os testes, registros, enxertos e outros materiais (por exemplo, soluções de preservação, dispositivos de preservação) e, para fins de rastreamento, ao destinatário. Os registros devem incluir: identificação, avaliação clínica e laboratorial do doador; verificação das condições sob as quais o material foi adquirido, processado, testado e armazenado e o destino do material doado. Os registros devem indicar as identidades do pessoal envolvido em cada etapa respectiva do processo e as datas dessas etapas (EDQM, 2018).

Importante também investigar e comunicar a não conformidade ao sistema de vigilância. A não conformidade inclui desvios, acidentes, incidentes e reações adversas (RA). As equipes envolvidas no processo de doação e transplante devem registrar e documentar desvios dos procedimentos já estabelecidos e a ocorrência de eventos adversos (EA) como os incidentes ou RA. Devem ser estabelecidos procedimentos para identificar os problemas a serem corrigidos e informar os atores envolvidos e as autoridades competentes em consonância com o Sistema Nacional de Biovigilância (EDQM, 2018).

As determinações pertinentes à qualidade e segurança do processo de doação de tecido são minuciosamente regulamentadas em norma sanitária – Resolução de Diretoria Colegiada RDC/Anvisa - e aplicada aos bancos de tecidos. (Brasil, 2015)

18.3 GESTÃO DA QUALIDADE NO TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, TECIDOS E CÉLULAS

As características do transplante, independentemente do tipo de órgão, fazem desse processo um modelo de atendimento multidisciplinar. A complexidade, o envolvimento de diferentes especialidades, os níveis de atenção e a velocidade necessária em situações de transplante, tornam essencial a combinação de coordenação e gerenciamento da qualidade nessa área da saúde.

Múltiplas variáveis afetam o transplante (tipo de transplante de órgão, tecido ou células, doadores vivos ou falecidos, transplante urgente ou eletivo etc.),

e uma abordagem global precisa ser adotada para o processo de transplante. Em geral, o termo “centro transplantador” será usado para todos os centros de saúde que, cumprindo os requisitos estabelecidos, estão devidamente autorizados a realizar algum tipo de transplante de órgão (EDQM, 2018).

No que se refere às questões organizacionais, um centro transplantador que realiza qualquer tipo de transplante, com células, tecidos e órgãos de doadores vivos e/ou falecidos, deve ter autorização/credenciamento específicos das autoridades de saúde competentes para realizar tal atividade, respaldado na legislação brasileira (Brasil, 2017). Ademais, os centros transplantadores e os bancos que fornecem tecidos e células para transplantes devem atender às normas sanitárias que trazem os princípios das boas práticas de funcionamento pautados na qualidade e segurança de todo o processo. (Brasil, 2011, 2015 e 2018)

Como unidades funcionais multiprofissionais, os centros devem garantir que eles realizem os procedimentos necessários na avaliação e acompanhamento dos pacientes, com a realização de exames considerados necessários, seja no próprio centro ou por meio de outros centros de saúde. Também devem ter espaço físico adequado para atender às necessidades das diferentes áreas para consultas de internação e acompanhamento ambulatorial (EDQM, 2018).

Todo o pessoal envolvido nas atividades de transplante deve ser adequadamente qualificado ou treinado, competente para desempenhar suas tarefas e receber o treinamento relevante. Os centros transplantadores devem ter um plano de integração para novos membros da equipe. Esse plano deve incluir a descrição das atividades a serem realizadas, as pessoas responsáveis pelo treinamento e orientação, e a duração em cada estágio, além da pessoa responsável pela validação do treinamento do novo membro da equipe (EDQM, 2018).

Em relação à documentação, todo o processo - desde a recepção do órgão, tecidos ou células até o transplante e os cuidados pós-operatórios - deve ser claramente documentado (Ohler *et al.*, 2017). A documentação prévia ao transplante é fundamental para garantir a qualidade dos processos seguintes, não é excepcional descobrir que ocorreram erros porque faltava a documentação antes do transplante. (EDQM, 2018).

Em termos de seguimento dos pacientes transplantados, os cuidados com a documentação e o registro contínuo de sua evolução deve ser mantida. Na simples suspeita ou confirmação da ocorrência de um evento adverso atribuído ao material biológico transplantado, deve-se comunicar aos atores envolvidos e a ficha de notificação deve ser preenchida com as informações necessárias para a análise do evento e enviada à coordenação do Sistema Nacional de Biovigilância.

A adoção de um sistema de monitoramento baseado em indicadores envolve o compromisso do centro de transplante de agir - sempre que a prática avaliada der resultados fora dos padrões estabelecidos - analisando os resultados obtidos, identificando as causas e implementando ciclos de melhoria, quando apropriado (por exemplo, PDCA / PDSA ciclos) (Ohler *et al.*,2017).

Abaixo, alguns exemplos de indicadores que poderão ser utilizados para mensurar a qualidade nas atividades de doação e transplante de órgãos, tecidos e células e para apoiar as instituições de saúde com decisões para o aprimoramento desse processo.

18.4 INDICADORES DE QUALIDADE PARA O PROCESSO DE DOAÇÃO E TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, TECIDOS E CÉLULAS

18.a. Indicadores relacionados à Doação

- Número de potenciais doadores e doadores efetivos;
- Taxa de efetivação de doadores e número de doadores multiorgânicos;
- Características dos doadores;
- Qualidade do órgão, tecido ou células (aproveitamento);
- Causas da não doação: Contraindicação clínica, parada cardíaca e negativa familiar, problemas de logística.
- Tempo de isquemia fria no caso de órgãos e tempo de retirada de tecidos;
- Experiência da família em relação ao atendimento.

18.b. Indicadores relacionados aos transplantes de órgãos, tecidos e células

- Número de transplantes realizados;
- Taxa de transplantabilidade

18.c. Indicadores relacionados à gestão da lista de espera

- Tempo de espera em lista;
- Remoção do potencial receptor da lista de espera
- Incidência de potenciais receptores no cadastro técnico
- Mortalidade em lista de espera

18.d. Indicadores de resultado do transplante realizado

- Sobrevida do paciente;
- Sobrevida do enxerto;

- Tempo de internação na UTI;
- Motivo e frequência de internação pós transplante;
- Infecção no receptor; e
- Sobrevida do doador (doador vivo).

Importante reconhecer a necessidade de instruir, através das normativas que regulamentam as ações de doação e transplante, o uso de indicadores padronizados para aferir, de forma transparente e disponível os resultados do sistema de doação e transplante. O engajamento dos profissionais que atuam em todas as etapas do processo na coleta, registro e interpretação dos dados associado ao aperfeiçoamento de parâmetros com foco no paciente e evolução de plataformas tecnológicas capazes de monitorar fatores de qualidade e segurança são essenciais para uma gestão de qualidade no âmbito da biovigilância do processo de doação e transplantes de órgãos, células e tecidos (Peipert *et al.*,2019).

Após o exposto acima, faz-se necessário algumas recomendações:

- Todas as equipes envolvidas no processo de doação e transplantes, devem se mobilizar para adotar uma cultura de qualidade;
- Gestores das instituições de saúde devem realizar um planejamento para a implantação de programas de qualidade nos serviços de doação e transplantes;
- Fomento de espaços de colaboração e capacitação sobre a cultura do registro e uso de dados como forte de aprimoramento da segurança e qualidade do processo;
- Aperfeiçoamento de sistemas e plataformas de informação que proporcionem o monitoramento e avaliação da qualidade das etapas do processo;
- Normativas que deliberem o uso de indicadores e parâmetros como orientadores do financiamento da política, do desempenho das equipes e para o provimento da continuidade do cuidado do paciente.
- Cada serviço de doação e transplantes deve ter um profissional voltado para o afeiçãoamento dos programas de qualidade; e
- Anualmente, deve ser realizado eventos científicos para discussão e compartilhamento de novos conhecimentos sobre a qualidade no processo doação e transplantes.

18.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a implementação de um sistema de gestão da qualidade no processo de doação e transplante de órgãos, tecidos e células possa parecer complexo, investimento em ferramentas para uso dos profissionais de saúde envolvidos, oferecem as muitas vantagens de fazê-lo e compensam o esforço inicial. Algumas dessas vantagens incluem:

- Sistematização de tarefas e padronização de critérios nas atividades diárias;
- Suporte na visualização, análise e melhoria do fluxo de trabalho;
- Envolvimento do pessoal nas atividades diárias, o que contribui para um melhor trabalho em equipe;
- Definição, medição e análise de indicadores de qualidade, que facilitam a tomada de decisões com base em resultados;
- Maior transparência e satisfação de pacientes e profissionais de saúde e, portanto, maior confiança no sistema de transplante (que por sua vez pode ser benéfico para a doação de órgãos);
- Ferramenta de gestão valiosa e maior motivação do pessoal de saúde; e
- Promoção da melhoria contínua.

Fatores estes que justificam a relevância e a necessidade de um sistema de gestão da qualidade no processo de doação e transplante de órgãos, tecidos e células para a garantia e melhoria contínua da qualidade e segurança.

REFERÊNCIAS

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE (EDQM). Guide to the quality and safety of organs for transplantation. France: EDQM: 503 p. 2018. Disponível em: <https://www.edqm.eu/en/organs-tissues-and-cells-technical-guides>

_____. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. France: EDQM: 663 p. 2019. Disponível em: <https://www.edqm.eu/en/organs-tissues-and-cells-technical-guides>

GARCIA VD, GARCIA, C, PEREIRA J. Doação e Transplantes de Órgãos e Tecidos. 2015. 45 p.

BRASIL, GOVERNO FEDERAL. Lei 13787/18 | Lei nº 13.787, de 27 de dezembro de 2018. Dispõe sobre a digitalização e a utilização de sistemas informatizados para a guarda, o armazenamento e o manuseio de prontuário de paciente. Brasília: Governo Federal 2018. Disponível em: <https://presrepublica.jusbrasil.com.br/legislacao/661763804/lei-13787-18>

_____. Portaria de Consolidação Nº 4, de 28 de setembro de 2017. Sistema Nacional de Transplantes (SNT). Brasília: Ministério da Saúde 2017b. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017_comp.html

_____. Anvisa. 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. Brasília, DF: ANVISA, 2011. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0063_25_11_2011.html

_____. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 55, de 11 de dezembro de 2015. Dispõe sobre as Boas Práticas em Tecidos Humanos para uso Terapêutico. Brasília, DF: ANVISA, 2015.

_____. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 214, de 7 de fevereiro de 2018. Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para uso Terapêutico e pesquisa clínica. Brasília, DF: ANVISA, 2018.

COLL, E. *et al.* Guide of recommendations for quality assurance programmes in the deceased donation process. PROJECT, D. Madrid:

- European Commission: 77 p. 2009. Disponível em: <http://www.ont.es/publicaciones/Documents/DOPKI%20GUIA.pdf>
- LAZARINI, L. D. F. *et al.* Validation of the american quality assessment model and performance improvement to the brazilian transplant. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, v. 28, 2020.
- MATESANZ R, COLL E, DOMINGUEZ -GIL B, *ET AL.* Benchmarking in the process of donation after brain death: A methodology to identify best performer hospitals. *American Journal of Transplantation* 2012; 12: 2498–2506.
- OHLER, L. *et al.* Quality assurance and performance improvement (QAPI) and regulatory issues in transplantation: a new focus in transplantation. In: CUPPLES, S. *et al.* (Ed.). *Core Curriculum for Transplant Nurses. 2ª.* Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017. p.807-823.
- ROZA, B. D. A. *et al.* Modelos e iniciativas de biovigilância e transplante: uma revisão narrativa. *Vigil Sanit Debate*, Place Published, v. 7, n. 4, p. 10-16, 2019.
- RUBIN, H. R.; PRONOVOST, P.; DIETTE, G. B. From a process of care to a measure: the development and testing of a quality indicator. *Int J Qual Health Care*, v. 13, n. 6, p. 489-96, 2001.
- RYU, J.-I.; KIM, K. The influence of nursing care integration services on nurses' work satisfaction and quality of nursing care. *J Nurs Manag*, v. 26, n. 8, p. 1024-1032, 2018.
- PROJECT ODEQUS (ORGAN DONATION EUROPEAN QUALITY SYSTEM).Quality criteria & quality indicators in organ donation. Universitat de Barcelona and Executive Agency for Health and Consumers: 64 p. 2013.Disponível em: http://www.odequs.eu/pdf/ODEQUS_Quality_Criteria-Indicators.pdf
- TREVISO, P.; BRANDÃO, FH; SAITOVITCH, DAVID. Identificação de Indicadores de Qualidade par um Serviço de Transplante Renal. *JBT. Jornal Brasileiro de Transplantes*, v. 13, p. 1329-1392, 2010.
- SIQUEIRA, M. M.; ARAUJO, C. A.; ROZA, B. A.; SCHIRMER, J. Indicadores de eficiência no processo de doação e transplante de órgãos: revisão sistemática da literatura. *Rev Panam Salud Publica*, v. 40, n. 2, p. 90–97, 2016.
- FERRAZ A. S. *et al.* Indicadores de resultado processo de doação de órgãos e transplantes. *J Bras Nefrol.* v. 35, n.3, p. 220-228, 2013.
- PEIPERT JD, BEAUMONT JL, ROBBINS ML, PAIVA AL, ANDERSON C, CUI Y, *ET AL.* Development and Validation of a Socioeconomic Kidney Transplant Derailers Index. *Transplant Direct*. 2019;1.

Conceitos jurídicos aplicados à análise dos casos de eventos adversos

Bartira de Aguiar Roza, Sibebe Maria Schuantes Paim

HIGHLIGHTS

Problema: A análise da imputabilidade relacionada a ocorrência de eventos adversos no cenário da doação e transplante de órgãos, tecidos e células pode ocorrer no meio jurídico. Por isso, é importante que os profissionais se aproximem dessa realidade. **Resultado:** A análise de cada evento adverso observada do ponto de vista da saúde e jurídico fornece amplo reconhecimento do território da imputabilidade. **Benefícios:** O capítulo traz importante intersecção das duas grandes áreas do conhecimento: a área da saúde e a área jurídica.

19.1 INTRODUÇÃO

No âmbito da vigilância de eventos adversos, um dos conceitos trazidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é o de imputabilidade. Imputabilidade, conforme dicionário de língua portuguesa significa “possibilidade de alguém ser responsabilizado pela prática de um ato”. A Anvisa expande o conceito para a possibilidade de confirmação de correlação entre o incidente e o dano no caso reportado. Aplica este conceito na classificação do caso reportado e no levantamento de hipóteses, durante o curso da investigação, para identificar a causalidade do evento ocorrido e conduzir a tomada de decisões.

As classificações quanto a imputabilidade são as seguintes conforme o Manual de Biovigilância publicado em 2020:

- Confirmada: após a investigação, há evidência clara que houve correlação do incidente com o dano.
- Provável: as evidências indicam a correlação do incidente com o dano, mas ainda há dúvida.
- Possível: há evidências que os sinais e sintomas podem estar associados a outras causas, mas o incidente investigado ainda não pode ser descartado.
- Improvável: por mais que haja a possibilidade de o incidente não estar relacionado ao dano, ainda assim, não é possível descartá-lo.
- Descartada: as evidências apontam que não há correlação entre o incidente e o dano.
- Inconclusiva: não foi possível obter evidências após a investigação.

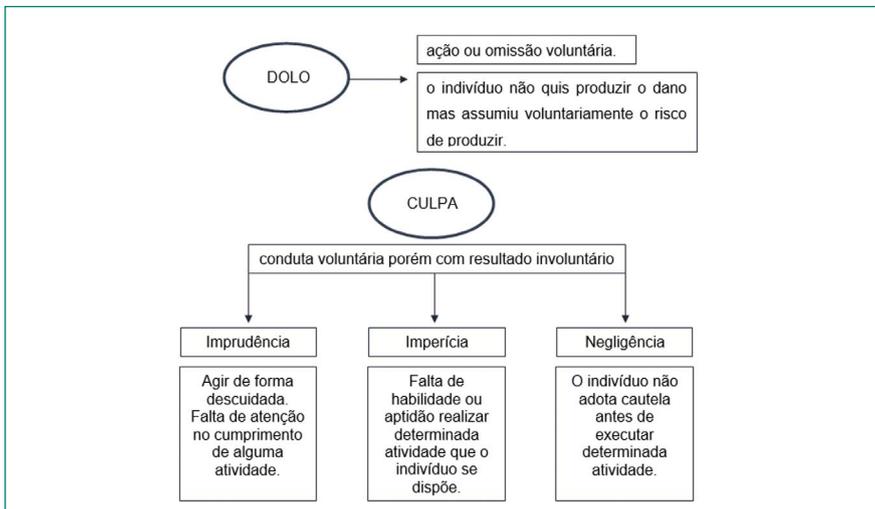
19.2 CONCEITOS JURÍDICOS APLICADOS NO CONTEXTO DA IMPUTABILIDADE

Ressalta-se que o conteúdo aqui abordado é uma aproximação dos termos e definições aplicadas no âmbito jurídico, referem-se à interpretação de advogados sobre a ocorrência de um evento adverso, relacionando-o com a conduta humana.

Inicialmente, é importante compreender que no universo jurídico as análises de imputabilidade partem da autoria e materialidade da conduta. O primeiro conceito refere-se ao indivíduo envolvido no caso de evento adverso; o segundo, ao que ocorreu ou como esse indivíduo agiu. É a partir desses conceitos que uma conduta é classificada e, portanto, dada a imputabilidade de cada caso. Qualquer evento adverso que decorra de ação ou omissão humana, interessa ao universo jurídico e pode ser considerado, a depender de como tenha ocorrido, um desvio ou um ato ilícito. Para isso, outros aspectos jurídicos são utilizados para análise da conduta humana (Gagliano, 2017).

A primeira abordagem relaciona-se com os atos ilícitos que podem ter consequências em três âmbitos: civil, criminal e administrativo. Responde ao código civil ação ou omissão voluntária, negligência ou imprudência, violar ou causar dano a outrem ainda que exclusivamente moral. Quando da conduta relacionada a casos ilícitos administrativos como falha funcional, descumprimento de alguma norma médica, como conselhos profissionais, órgãos regulatórios e outras instituições de controle, podem gerar punições no âmbito administrativo. Ainda, há a possibilidade de consequências a nível criminal, sendo que crime compreende fato típico, conduta descrita no código penal ou em lei especial (Brasil, 1940; Brasil, 2002).

Para fundamentar as decisões amparadas na conduta humana, outros dois conceitos fazem-se necessários: dolo e culpa (Figura 19.1).



Fonte: Gagliano, 2017.

Figura 19.1. Conceitos jurídicos fundamentais para fim de imputabilidade no âmbito civil, criminal ou administrativo.

A análise jurídica busca identificar o nexo de causalidade entre a conduta adotada pelo indivíduo e o resultado, ou seja, o que referente a conduta humana gerou o problema em cada um dos casos.

19.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante que todos os profissionais atuantes nos processos de doação e transplante de órgãos, tecidos e células aproximem-se dos conceitos utilizados no âmbito jurídico.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Manual de biovigilância de células, tecidos e órgãos humanos. Brasília - DF: Anvisa, 2020. 64 p. (2ª revisão). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/biovigilancia/publicacoes/manual-de-biovigilancia-em-celulas-tecidos-e-orgaos-humanos.pdf/view>. Acesso em: 16 out. 2020.

GAGLIANO, Pablo Stolze (org.). Novo curso de direito civil: responsabilidade civil 3. 15. ed. Bahia: Saraiva, 2017. 625 p.

MICHAELIS. Imputabilidade. Disponível em: <http://michaelis.uol.com.br/busca?r=0&f=0&t=0&palavra=imputabilidade>. Acesso em: 23 out. 2020.

Educação e capacitação em biovigilância para profissionais da saúde – tecnologias educacionais inovadoras

Denise Miyuki Kusahara, Érika Bevilaqua Rangel, Letícia de Fátima Lazarini, Maria Helena Costa Amorim, Regimar Carla Machado, Renata Fabiana Leite, Samara Ercolin

HIGHLIGHTS

Problema: O processo de doação e transplante de órgãos, tecido e células necessita ser problematizado e discutido com foco na biovigilância e segurança do paciente, sendo indispensável instrumentalizar os profissionais para a implantação de boas práticas e prevenção de eventos adversos. Neste sentido a equipe de saúde deve ser guiada por um compromisso em que cada integrante e o grupo como um todo sigam as mesmas normas e protocolos com responsabilidades compartilhadas. **Resultado:** Para que a equipe mantenha o compromisso com a qualidade e a segurança, técnicas educacionais são importantes. O capítulo apresenta modelos para aplicação nas realidades de saúde no contexto da doação e transplante de órgãos, tecidos e células. **Benefícios:** Capacitações bem estruturadas e organizadas, implementadas a partir de tecnologias educacionais inovadoras, impulsionam o desenvolvimento de competências, habilidades, mobilização e aprendizagem, compartilhando informações a fim de gerar melhor qualidade e segurança aos processos de trabalho.

20.1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento tecnológico tem facilitado mudanças nos métodos de ensino e aprendizagem. Exemplos disso são as tecnologias da informação e da comunicação que proporcionam ferramentas facilitadoras para a divulgação do conhecimento. Nesse contexto, cabe ressaltar os produtos educativos gerados a partir da inovação tecnológica como facilitadores à ação educacional e às estratégias a serem utilizadas de forma significativa no processo ensino e aprendizagem.

Destaca-se nesse sentido: simulação realística, *Team Based Learning* (TBL) ou Aprendizagem Baseada em Equipe (ABE), pré e pós-testes referentes aos tópicos de biovigilância, Oficina, *Design Thinking* e Metodologia da Problematização com o Arco de Maguerez como ferramentas de tecnologias em saúde para capacitação do conteúdo do guia de boas práticas em biovigilância.

20.2 SIMULAÇÃO REALÍSTICA

A simulação realística consiste em método ativo de ensino que compreende a simulação de cenários técnicos e ou comportamentais baseados na realidade dos profissionais, com o objetivo de abordar aspectos técnicos, éticos e sociais necessários à prática profissional, além de estimular o pensamento crítico.

Para a realização da simulação realística, podem ser utilizados simuladores de baixa (manequins estáticos), média (permite pouca proximidade com a realidade) e alta (permitem interações com as pessoas, simulam sentimentos e podem apresentar aparência semelhante ao corpo humano) tecnologia, assim como pessoas no papel de pacientes, como os próprios participantes ou atores contratados, denominados de "pacientes simulados".

A estrutura, o funcionamento e a gestão são aspectos fundamentais para o sucesso do método, bem como as fases de operacionalização: o *briefing*, o cenário simulado e as particularidades do *debriefing* (Figuras 20.1 a 20.7).



Figura 20.1. Vantagens e desvantagens da simulação realística.



Figura 20.2. Ciclo de aprendizagem.



Figura 20.3. Etapas da construção e do desenvolvimento da simulação.

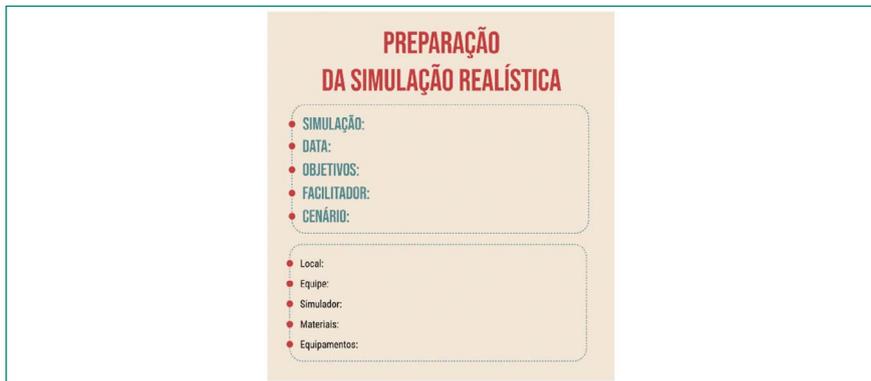


Figura 20.4. Preparação da simulação realística.

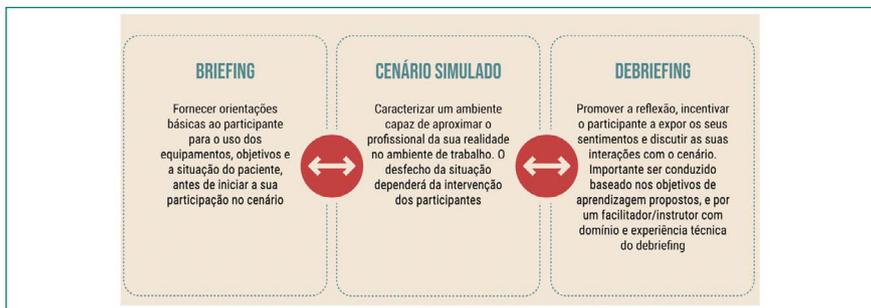


Figura 20.5. Briefing - cenário simulado – debriefing.

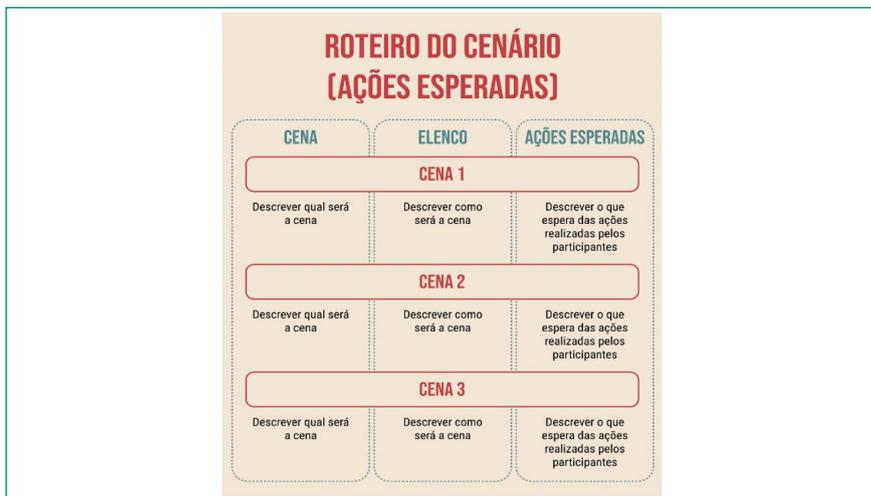


Figura 20.6. Roteiro do cenário – ações esperadas.



Figura 20.7. Roteiro para a realização do debriefing.

20.3 APRENDIZAGEM ATIVA *TEAM BASED LEARNING* (TBL)/ APRENDIZAGEM BASEADA EM EQUIPE (ABE)

A *Team Based Learning* (TBL) ou Aprendizagem Baseada em Equipe (ABE) é uma metodologia de aprendizagem que objetiva desenvolver as habilidades do trabalho em equipe, a preparação e a aplicação de conceitos, aplicação, *feedbacks* constantes e avaliação entre os pares (Figura 20.8) (TBL, 2020). A ABE proporciona um ambiente motivador, onde o participante/aluno participa de forma ativa no seu aprendizado e no dos seus colegas de turma, proporcionando maior aproveitamento do tema discutido (Reimschisel *et al.*, 2017).



Figura 20.8. Aprendizagem baseada em equipe – TBL, 2020.

20.4 PRÉ E PÓS-TESTES

Ferramenta que utiliza testes para avaliação do conhecimento e habilidades de forma quantitativa e ou qualitativa, incluindo diversos formatos (alternativa correta ou incorreta, alternativa verdadeira ou falsa, associação de conceitos, questões descritivas e situações reais da prática profissional). Pode ser empregada previamente (pré-teste) aos treinamentos TBL, simulação ou oficina. A aplicação dos testes após esses treinamentos (pós-teste) tem as finalidades de avaliar o incremento do conhecimento, a retenção do conhecimento e, em menor

frequência, se houve distorção do conhecimento, seja por questões relacionadas à didática ou ao planejamento pedagógico referente aos temas abordados ou por questões específicas individuais ou do grupo. Essas observações também são importantes para entender quais técnicas precisam ser adaptadas para diferentes grupos ou profissionais de saúde. Além disso, os instrutores podem trabalhar em melhorias e propor soluções que, no futuro, podem ser usadas em novos treinamentos e cursos de capacitação.

Abaixo, segue um exemplo de questões que podem ser aplicadas à realidade descrita (Figura 20.9).



Figura 20.9. Onde estão os riscos no processo de doação?

1. Assinale a afirmativa correta quanto aos riscos de eventos adversos no transplante de órgãos e tecidos:

a) Após o teste de triagem, há uma redução gradual dos riscos de eventos adversos.

b) A seleção/triagem do doador, seguida dos testes de triagem, processamento e armazenamento são as etapas que permitem interromper a rastreabilidade/monitoramento dos riscos de eventos adversos a menos que haja algum contratempo após o procedimento terapêutico.

c) Se o paciente apresentar boa evolução clínica, não há necessidade de verificar todas as etapas da rastreabilidade/monitoramento dos riscos de eventos adversos.

d) Os riscos de eventos adversos estão presentes em todas as etapas, desde a seleção/triagem do doador até a evolução clínica do paciente.

2. Marque verdadeiro (V) ou falso (F) para cada um dos itens abaixo

(V) Entende-se como reação adversa em biovigilância qualquer evento adverso ou resposta indesejada observada em uma pessoa, durante ou após a doação de células, tecidos ou órgãos; ou procedimentos de transplantes,

enxertos, reprodução humana assistida e terapias avançadas, levando a dano(s) que pode(m) estar associado(s) com situações de deficiência ou condições de incapacitação temporária ou permanente, transmissão de doença, necessidade de intervenção médica, hospitalização ou prolongamento do período de internação, risco à vida ou óbito.

(V) A notificação do evento adverso deve ser feita mesmo que a correlação da reação adversa com os procedimentos envolvendo o uso de células, tecidos ou órgãos ainda não esteja confirmada, ou seja, realizar a notificação na simples suspeita e mesmo que nem todas as informações solicitadas estejam disponíveis no momento.

(F) Outros eventos adversos associados ao uso de células, tecidos ou órgãos, mas que não levaram à ocorrência de dano direto ou indireto ao indivíduo, não precisam ser registrados.

(F) A notificação sobre o evento adverso pode ser acessada uma única vez para inserção ou alteração de informações.

20.5 OFICINA

A oficina (Figura 20.10) é uma abordagem utilizada para compartilhar o conhecimento entre um grupo de pessoas em um processo ativo e dinâmico, em que o conhecimento de todos os integrantes é colocado em pauta para a construção de um conhecimento do grupo, favorecendo o trabalho em equipe (Luiz; Prá; Azevedo, 2014). O objetivo de uma oficina é o embasamento de toda estratégia de montagem de um evento para que ações posteriores, como definição de público-alvo e local de realização do evento (Figura 20.11) sejam realizadas de modo eficaz (Brasil, 2001).



Figura 20.10. Tecnologia em saúde – oficina.



Figura 20.11. Descrição do cronograma.

20.6 DESIGN THINKING

É um método científico aplicado a problemas de negócios com o pensamento baseado nesses problemas reais, refinando as ideias e não os argumentos. Uma maneira de encontrar soluções inovadoras para os problemas, soluções criativas focadas nas necessidades reais e não em pressuposições estatísticas. Caracteriza-se como uma estratégia de conhecimento que se apresenta em 5 fases: empatia, definição, idealização, protótipo e teste, levando em conta a experiência prévia do participante em todas as fases (Deitte; Omary, 2019).

20.7 METODOLOGIA DA PROBLEMATIZAÇÃO COM O ARCO DE MAGUERZ

O Arco de Maguerz é uma proposta para transformação da realidade social e aprendizagem (Figura 20.12). Foi introduzido na Metodologia da Problematização, pois seu ponto de partida é a realidade. A metodologia da problematização está associada à pedagogia libertadora, voltada para a transformação social, em que os aprendizes desenvolvem a consciência do seu papel, direitos e deveres sociais.

Ao utilizar a metodologia da problematização na proposta de Berbel (2012a), todos os aprendizes devem ter participação ativa no processo, dialogando sempre com a realidade, entre si e com o mediador (Berbel, 2012b).

As aplicações do arco se alteram principalmente quanto aos objetivos pedagógicos. Nesse espaço, aproximamo-nos da pesquisadora Berbel (2012a, 2012b) em que o mediador parte do concreto para o abstrato com discussões constantes sobre a realidade empírica dialogando com a teoria.



Figura 20.12. Arco de Maguerez. Berbel, 2012a.

20.8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As técnicas educacionais são capazes de estimular diferentes competências nos profissionais que trabalham com doação e transplante de órgãos, tecidos e células. É importante que cada equipe entenda sua necessidade e aplique a técnica que melhor se adapte à realidade de sua Instituição de saúde. Equipes capacitadas e que desenvolvem competências distintas utilizando recursos tradicionais e inovadores crescem e se comprometem ainda mais com a qualidade e a segurança neste processo contribuindo para a melhoria de resultados em saúde.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Rodrigo Guimarães dos Santos *et al.* Validação para a língua portuguesa da Debriefing Experience Scale. *Revista Brasileira de Enfermagem*. vol. 69, n. 4, July/Aug. 2016.
- BERBEL, N.A.N. A metodologia da problematização com o Arco de Maguerez: uma reflexão teórico-epistemológica. Londrina: EDUEL, 2012a.
- BERBEL, N.A.N. A metodologia da problematização em três versões no contexto da didática e a da formação de professor. *Revista Diálogo Educacional*. Vol. 12, n. 35, 2012b, p. 102-120.
- BORTOLATO-MAJOR, Carina *et al.* Avaliação do debriefing na simulação clínica em enfermagem: um estudo transversal. *Revista Brasileira de Enfermagem*. Vol. 72, n. 3, 2019, p. 825-31.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Oficinas de educação em saúde e comunicação. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2001.
- COSTA, Raphael Raniere de Oliveira *et al.* Tipos e finalidades da simulação no ensino de graduação em enfermagem: revisão integrativa da literatura. *Revista Baiana de Enfermagem*, v. 30, n. 3, 2016.
- DAMIN, Willian; SANTOS JÚNIOR, Guataçara; PEREIRA, Rudolph dos Santos Gomes. Contribuições de uma sequência didática: resultados de um pré-teste e pós-teste de estatística. *Revista de Ensino de Ciências e Matemática*. v.8, n.1, p83-97, 2017.
- DEITTE Lori A.; OMARY, Reed A. The Power of Design Thinking in Medical Education. *Academic Radiology*, Vol 26, No 10, October 2019.
- HOLDSWORTH, Clare; SKINNER, Elizabeth H.; DELANY, Clare M. Using simulation pedagogy to teach clinical education skills: A randomized trial. *Physiotherapy: Theory and Practice*. Vol. 32, n. 4, 2016, p. 284-295.

- JEFFRIES, P.R. *The NLN Jeffries simulation theory*. Wolters Kluwer: National League for Nursing, 2016.
- KOLBE, Michaela; GRANDE, Bastian; SPAHN, Donat. Briefing and debriefing during simulation-based training and beyond: content, structure, attitude and setting. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. Vol. 29, n. 1, 2015, p. 87-96.
- LIMA, Marcelo Nunes de Nunes *et al.* Retenção da aprendizagem após treinamento em Suporte Básico de Vida com uso de simulação de baixa fidelidade em uma unidade hospitalar odontológica. *Scientia Medica*, vol. 28, n. 1, March 2018, p. 29410.
- LUIZ, George Moraes de; PRÁ, Rayany Mayara dal; AZEVEDO, Renata Closs. Intervenção psicossocial por meio de oficina de dinâmica de grupo em uma instituição: relato de experiência. *Psicologia Revista*. Vol. 23, n. 2, 2014, p. 245-260.
- NUNES, Lucylene Lopes da Silva Tedesco *et al.* Educação em rede: tendências tecnológicas e pedagógicas na sociedade em rede. *EmRede-Revista de Educação a Distância*. Vol. 3, n. 2, 2016, p. 197-212.
- PAIVA, Eny Dórea; ZANCHETTA, Margareth Santos; LONDONO, Camila. Inovando no pensar e no agir científico: o método de Design Thinking para a enfermagem. *Esc. Anna Nery, Rio de Janeiro*, v. 24, n. 4, e20190304, 2020.
- PALAGANAS Janice C.; FEY, Mary; SIMON, Robert. Structured debriefing in simulation-based education. *AACN Advanced Critical Care*. Vol. 27, n. 1, 2016, p. 78-85.
- PANTOJA, Bruna Luiza Braga; PONTE, Ana Maria Leopercio. Avaliação da aplicação de pré-teste e pós-testes como novo método de ensino utilizado na monitoria de histologia durante o módulo de sistema endócrino. *Revista Encontros Universitários da UFC*. Vol. 1, n. 1, 2016.
- PRESADO, Maria Helena Carvalho Valente *et al.* Aprender com a simulação de alta fidelidade. *Ciência & Saúde Coletiva*. Vol. 23, n. 1, 2018, p. 51-9.
- REIMSCHISEL, Tyler *et al.* A systematic review of the published literature on team-based learning in health professions education. *Medical Teacher*. Vol. 39, n. 12, 2017, p. 1227-1237.
- RIBEIRO, Maria Andréia Silva; LOPES, Maria Helena Baena de Moraes. Desenvolvimento, aplicação e avaliação de um curso à distância sobre tratamento de feridas. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, vol. 14, n. 10, Jan./Feb. 2006, p. 77-84.
- SALVADOR, Celso Augusto de Barros *et al.* Simulação realística, estratégia metodológica para a formação de profissionais na área da saúde: Uma revisão integrativa. *Revista Brasileira de Educação e Saúde*, v. 9, n. 4, 2019, p. 58-64.
- TBL. Team Based Learning. Team Based Learning. Disponível em: <<http://www.teambasedlearning.org/>>. Acesso em 30/08/2020.
- WAYNE, Diane B. *et al.* Simulation-Based Education Improves Quality of Care During Cardiac Arrest Team Responses at an Academic Teaching Hospital: A Case-Control Study. *Chest Journal*, v. 133, n. 1, 2008, p. 56-61.

ÍNDICE REMISSIVO

Alessandra dos Santos Minervini.....	20, 208, 217
Alessandra Duarte Santiago.....	31, 38, 217
Andreia Ribeiro de Almeida.....	138
Bartira de Aguiar Roza.....	20, 38, 47, 217, 236, 247
Carlos Fernando Ramos Lavagnoli.....	190
Denise de Freitas.....	127
Denise Miyuki Kusahara.....	251
Eduardo Riccetto.....	190
Elcio Hideo Sato.....	127
Érika Bevilaqua Rangel.....	53, 80, 190, 251
Évlin Honorato Maia Milan.....	155
Heloisa Barboza Paglione.....	31, 38
Ilka de Fatima Santana Ferreira Boin.....	80, 95, 145, 190
Janine Schirmer.....	20, 31, 38, 47
Joel de Andrade.....	208
Josélio Emar de Araújo Queiroz.....	236
João Luis Erbs Pessoa.....	20, 31, 38, 208, 217, 236
Karina Dal Sasso Mendes.....	217, 236
Letícia de Fátima Lazarini.....	236, 251
Luciene Barbosa Sousa.....	127, 145
Lígia Camera Pierrotti.....	95
Marcos Naoyouki Samano.....	190
Maria Cristina Ribeiro de Castro.....	80, 190
Maria Helena Costa Amorim.....	251
Miguel Angelo de Góes Junior.....	182, 201
Monica Taminato.....	95, 145
Neide da Silva Knih.....	38, 217, 236
Patrícia Treviso.....	38, 217, 236
Rafael Augusto Dantas Prinz.....	155
Raquel Silveira Bello Stucchi.....	95, 145
Regimar Carla Machado.....	251
Renata Fabiana Leite.....	38, 127, 138, 217, 251
Samara Ercolin.....	251
Sibele Maria Schuantes Paim.....	182, 201, 217, 247
Sibele Schuantes.....	20
Taciana Ribeiro Silva Bessa.....	31
Valter Duro Garcia.....	38, 47, 190

Victor Maselli Lima	170
Wanessa Trindade Clemente	95, 145

ISBN: 978-65-89701-31-6

CD



9 786589 701316