

Nota Técnica Conjunta n.º 001/2016 CGSNT/GGMED/GGMON

Assunto:	Critérios técnicos para o gerenciamento do risco sanitário de células, tecidos e órgãos humanos para uso terapêutico e pesquisa clínica frente aos casos de infecção por vírus Zika, no Brasil.
----------	--

1. Esta nota técnica é direcionada aos profissionais responsáveis pela seleção dos doadores dos seguintes materiais biológicos humanos:

- células progenitoras hematopoéticas (CPH) de medula óssea, sangue periférico e sangue de cordão umbilical e placentário para transplante convencional;
- outras células-tronco adultas, células-tronco embrionárias e demais células humanas para uso terapêutico ou pesquisa clínica; e
- tecidos e órgãos para transplante.

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

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

4. O principal modo de transmissão do vírus Zika é por meio da picada de mosquitos do gênero *Aedes*, incluindo *A. aegypti*. No entanto, evidências indicam que o vírus também possa ser transmitido por via sexual⁵⁻¹⁰, por meio de transfusão de sangue¹¹⁻¹³ e, conseqüentemente, por meio dos transplantes de CPH de sangue de cordão umbilical e placentário, de medula óssea e de sangue periférico.

5. Não há, até o momento, relato de caso, suspeito ou confirmado, de transmissão do vírus Zika por tecidos, órgãos e células humanas submetidas a cultivo e expansão, no entanto, uma possível transmissão por meio destes materiais biológicos não pode ser desconsiderada.

6. Considerando que as legislações sanitárias determinam que os doadores de células, tecidos e órgãos devem ser selecionados com base em sua história clínica e laboratorial, de forma a afastar possíveis causas que contraindiquem a doação e garantindo a segurança do receptor – ressaltando que o teste laboratorial para detecção do vírus Zika não consta do rol de exames laboratoriais obrigatórios para triagem de doadores, pelas normas vigentes¹⁴⁻¹⁷ –, ficam recomendados os seguintes critérios a serem adotados:

a. em relação à doação de **CPH de medula óssea e de sangue periférico para transplante convencional, outras Células-Tronco Adultas e demais células humanas para uso terapêutico**, deverão ser considerados inaptos:

• os potenciais doadores, **para uso alogênico**:

- com diagnóstico clínico ou laboratorial de infecção pelo vírus Zika, por um período de 30 (trinta) dias após a recuperação clínica completa; e/ou
- que tiveram relação sexual, nos últimos 30 (trinta) dias, com um homem que apresentou diagnóstico clínico ou laboratorial de infecção pelo vírus Zika neste mesmo período de tempo.
- Em caso de necessidade médica urgente, a decisão pelo uso das células de um doador apresentando os fatores de risco listados cabe ao médico responsável pelo tratamento do paciente em conjunto com a equipe médica do serviço onde serão feitas a coleta e o transplante, e o paciente ou seus responsáveis.

b. em relação à **doação de CPH de sangue de cordão umbilical para transplante convencional**:

• aos bancos públicos da Rede BrasilCord, **para uso alogênico não aparentado**, deverão ser consideradas inaptas as gestantes:

- com diagnóstico clínico ou laboratorial de infecção pelo vírus Zika, durante a respectiva gestação;
- que tiveram relação sexual, durante a respectiva gestação, com um homem que apresentou diagnóstico clínico ou laboratorial de infecção pelo vírus Zika neste mesmo período de tempo; e/ou
- cujos recém-nascidos apresentaram microcefalia.

- **para uso alogênico aparentado**, deverão ser consideradas inaptas as gestantes:
 - com diagnóstico clínico ou laboratorial de infecção pelo vírus Zika, por um período de 30 (trinta) dias após recuperação clínica completa, considerando, também, que os recém-nascidos não apresentaram microcefalia ou outro sintoma neurológico;
 - que tiveram relação sexual, nos últimos 30 (trinta) dias, com um homem que apresentou diagnóstico clínico ou laboratorial de infecção pelo vírus Zika neste mesmo período de tempo, e cujos recém-nascidos não apresentaram microcefalia ou outro sintoma neurológico; ou
 - cujos recém-nascidos apresentaram microcefalia.
 - Em caso de necessidade médica urgente, a decisão pelo uso aparentado das CPH de sangue de cordão umbilical de um doador apresentando os fatores de risco listados cabe ao médico responsável pelo tratamento do paciente em conjunto com o centro de transplante e o laboratório de processamento do material biológico.
 - aos bancos privados de sangue de cordão umbilical e placentário, **para uso autólogo** – o armazenamento de unidades de células de gestantes com diagnóstico clínico ou laboratorial de infecção pelo vírus Zika, durante a gestação; ou que tiveram relação sexual com um homem que apresentou diagnóstico clínico ou laboratorial de infecção pelo vírus Zika neste mesmo período de tempo; ou cujos recém-nascidos apresentaram microcefalia, deve configurar decisão conjunta entre o banco e os pais ou responsável legal do recém-nascido.
- c. em relação à doação de **CPH, de outras células-tronco adultas, de células somáticas e de células-tronco embrionárias para pesquisa clínica**, deverão ser considerados inaptos:
- os potenciais doadores com diagnóstico clínico ou laboratorial de infecção pelo vírus Zika, por um período de 30 (trinta) dias após recuperação clínica completa; e/ou
 - as potenciais doadoras que tiveram relação sexual, nos últimos 30 (trinta) dias, com um homem que apresentou diagnóstico clínico ou laboratorial de infecção pelo vírus Zika neste mesmo período de tempo.
- d. em relação à **doação de tecidos e órgãos para transplante**, deverão ser considerados inaptos:
- os potenciais doadores, **vivos ou falecidos, para uso alogênico**:

- com diagnóstico clínico ou laboratorial de infecção pelo vírus Zika, por um período de 30 (trinta) dias após recuperação clínica completa; e/ou
- que tiveram relação sexual, nos últimos 30 (trinta) dias, com um homem que apresentou diagnóstico clínico ou laboratorial de infecção pelo vírus Zika neste mesmo período de tempo.

Para o doador falecido, os prazos deverão ser contados antes da ocorrência do óbito.

- Em caso de necessidade médica urgente, a decisão pela realização do transplante de órgão de um doador apresentando os fatores de risco listados cabe ao médico responsável pelo tratamento do paciente em conjunto com o paciente ou seus responsáveis legais.

7. Recomendações adicionais:

- intensificar o monitoramento de reações adversas nos pacientes transplantados, incluindo os sinais e sintomas clássicos e neurológicos da infecção pelo vírus Zika, nas duas semanas imediatas ao uso terapêutico.
- orientar os doadores vivos sobre a importância de informar ao serviço responsável pela seleção do doador ou ao banco de células e tecidos o aparecimento de qualquer sinal ou sintoma clássico do vírus Zika, até quinze dias após a doação, a fim de que os serviços possam realizar o gerenciamento do risco sanitário dos materiais biológicos distribuídos ou ainda em estoque, bem como o acompanhamento dos eventuais receptores;
- quando houver a decisão pelo uso terapêutico ou armazenamento de material biológico de doador com diagnóstico clínico ou laboratorial do vírus Zika, de acordo com os critérios definidos nesta nota técnica, esta informação deve constar de um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) datado e assinado pelo receptor ou seu responsável legal, e pelo profissional responsável pelas informações prestadas;
- devem constar dos protocolos de estudos clínicos, quando cabível, os critérios de exclusão relacionados à infecção pelo vírus Zika, conforme definido nesta nota técnica.

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



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da
Saúde



9. Critérios de inaptidão mais restritivos poderão ser definidos pelos serviços responsáveis pela seleção de doadores de células, tecidos e órgãos caso se considere apropriado frente à realidade epidemiológica local.

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

Brasília, 15 de março de 2016.



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da
Saúde



Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Febre do Zika Vírus. Portal da Saúde, 2015. <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/zika>
2. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Zika e microcefalia: uma relação que exige ações e cautelas. 15 de dezembro de 2015. Disponível em: <http://sbmt.org.br/portal/zika-e-microcefalia-uma-relacao-que-exige-acoes-e-cautelas/>
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. Plano Nacional de Enfrentamento à Microcefalia no Brasil. Versão 1.2, de 09/12/2015. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/09/Microcefalia---Protocolo-de-vigil-ncia-e-resposta---vers--o-1----09dez2015-8h.pdf>
4. Informe Epidemiológico nº 05/2015 – Semana Epidemiológica 50 (13 a 19/12/2015). Monitoramento dos Casos de Microcefalias no Brasil. Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/20799-microcefalia>
5. Estados Unidos. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration – FDA. Center for Biologics Evaluation and Research - CBER. Guidance for Industry. Donor Screening Recommendations to Reduce the Risk of Transmission of Zika Virus by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products. March 2016.
6. Estados Unidos. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission — Continental United States, 2016. March 2016. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6508e2.htm>
7. Atkinson, B, Hearn, P, Afrough, B, Lumley, S, Carter, D, Aarons, EJ, Simpson, AJ, Brooks, TJ, Hewson, R, Detection of Zika virus in semen [letter]. Emerg Infect Dis, 2016. 22(5). http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/5/16-0107_article
8. Musso, D, Roche, C, Robin, E, Nhan, T, Teissier, A, and Cao-Lormeau, VM, Potential sexual transmission of Zika virus. Emerg Infect Dis, 2015. 21(2): p. 359-61. 21.
9. Besnard, M, Lastere, S, Teissier, A, Cao-Lormeau, V, and Musso, D, Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. Euro Surveill, 2014. 19(13).
10. Foy, BD, Kobylinski, KC, Chilson Foy, JL, Blitvich, BJ, Travassos da Rosa, A, Haddow, AD, Lanciotti, RS, and Tesh, RB, Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. Emerg Infect Dis, 2011. 17(5): p. 880-2.
11. Estados Unidos. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). U.S. Department of Health & Human Services. Atlanta, 2015. Disponível em: <http://www.cdc.gov/zika/index.html>



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da
Saúde



12. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, Shan Yan A, Cao-Lormeau VM, Broult J. Potential for Zika vírus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, Euro Surveill. 2014 Apr 10; 19(14):November 2013 to February 2014.

13. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica Conjunta n°001/2015 CGSH/GGPBS/GGMON. Critérios técnicos para gerenciamento do risco sanitário no uso de hemocomponentes em procedimentos transfusionais frente à situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional por casos de infecção por vírus Zika no Brasil. 22/12/2015. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/a49173804b39dcb889d8afc9eb767343/NOTA+T%C3%89C+NICA+CONJUNTA+001_2015+CGSH_GGPBS_GGMON+%28ZIKA+TRANSFUS%C3%83O%29.pdf?MOD=AJPERES

14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 55, de 11 de dezembro de 2015. Dispõe sobre as Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico.

15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n° 9, 14 de março de 2011. Dispõe sobre o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular para fins de pesquisa clínica e terapia e dá outras providências.

16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n° 56, 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos laboratórios de processamento de células progenitoras hematopoéticas (CPH) provenientes de medula óssea e sangue periférico e bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, para finalidade de transplante convencional e dá outras providências.

17. Ministério da Saúde. Portaria n° 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.

18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n° 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências.

Outras referências de interesse:

19. Ministério da Saúde. Portaria n°1.813, de 11 de novembro de 2015. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil.

20. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Informes Epidemiológicos e Protocolos relacionados à microcefalia. Disponíveis em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/20799-microcefalia>

21. Organização Pan-Americana da Saúde – OPAS. Infección por Virus Zika. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=427&Itemid=41484&lang=en

22. Organização Mundial da Saúde (OMS). Doença do vírus Zika. Jan 2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/pt/>