



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

ISABELA FONTINELE COSTA FREITAS

**REAÇÕES ADVERSAS TRANSFUSIONAIS: ANÁLISE
RETROSPECTIVA DOS DADOS DO SISTEMA BRASILEIRO DE
HEMOVIGILÂNCIA**

BRASÍLIA, DF
2021

ISABELA FONTINELE COSTA FREITAS

**REAÇÕES ADVERSAS TRANSFUSIONAIS: ANÁLISE
RETROSPECTIVA DOS DADOS DO SISTEMA BRASILEIRO DE
HEMOVIGILÂNCIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharela em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Lunara Teles Silva
Co-orientadora: Profa. Dra. Patrícia Medeiros-Souza

**BRASÍLIA, DF
2021**

BANCA EXAMINADORA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aluno(a): Isabela Fontinele Costa Freitas

Orientador(a): Profa. Dra. Lunara Teles Silva

Co-Orientador(a): Profa. Dra. Patrícia Medeiros-Souza

Membros da banca examinadora:

- 1. Profa. Dra. Juliana Cristina Magalhães**
- 2. Profa. Dra. Laís de Brito Rodrigues**

Data: 05/11/2021.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Deus e a Nossa Senhora as oportunidades que me foram dadas no decorrer dessa minha trajetória e o dom do discernimento para superar todos esses desafios.

Aos meus pais, Hélio e Assunção, por estarem a todo o momento ao meu lado, incentivando-me sempre a estudar e buscar o melhor para mim. Obrigada por terem me dado todo o suporte para chegar aqui, pois vocês são os alicerces da minha vida. Essa conquista também pertence a vocês que me devotaram tanto amor, apoio e educação.

Ao meu melhor amigo, namorado, companheiro e professor, Christian, por todo carinho, amor e paciência nesses últimos cinco anos, tornando-se um pilar para esse meu desenvolvimento pessoal e acadêmico.

Aos irmãos que a Universidade de Brasília me proporcionou, Jean Vinícius, Karoline e Marianne, que estiveram ao meu lado desde o início, apoiando-me de maneira incondicional e sempre me motivando no decorrer dessa jornada intensa que foi a minha graduação. A professora Lunara pela confiança, oportunidade e por me orientar no desdobramento desse trabalho.

A vocês, dedico a minha maior realização.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	10
1 INTRODUÇÃO	11
1.1 HISTÓRIA DA HEMOTERAPIA	11
1.2 TRANSFUSÃO DE SANGUE E HEMOCOMPONENTES	13
1.3 PRODUÇÃO E FUNÇÃO DAS CÉLULAS SANGUÍNEAS	14
1.4 HEMOVIGILÂNCIA	16
1.4.1 Reações Transfusionais	16
1.4.2 Notificações em Hemovigilância	18
1.4.3 Epidemiologia das reações transfusionais	18
2 JUSTIFICATIVA	20
3 OBJETIVOS	21
3.1 OBJETIVO GERAL	21
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
4 METODOLOGIA	22
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	22
4.2 BANCO DE DADOS.....	22
4.2.1 Banco de dados de hemovigilância.....	22
4.2.2 Sistema de informação sobre mortalidade	22
4.3 DEFINIÇÃO DE CASOS.....	23
4.4 COLETA DE DADOS	23
4.4.1 Banco de dados de hemovigilância.....	23
4.4.2 Sistema de informação sobre mortalidade.....	26
4.5 ANÁLISE DOS DADOS.....	27
5 RESULTADOS	28
5.1 DESCRIÇÃO GERAL DAS NOTIFICAÇÕES.....	28
5.2 CARACTERIZAÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES POR UNIDADE FEDERATIVA	28
5.3 SIM <i>versus</i> NOTIVISA	31
6 DISCUSSÃO	34
6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	38
7 CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

SÍMBOLOS, SIGAS E ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CID-10	Classificação Internacional de Doenças, décima revisão
CTHs	Células Tronco Hematopoiéticas
DATASUS	Departamento de Informática dos Sistema Único de Saúde
DO	Declaração de óbito
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
MO	Medula óssea
Notivisa	Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária
OMS	Organização Mundial da Saúde
RA	Reação Alérgica
RFNH	Reação Febril Não Hemolítica
SIM	Sistema de Informação Sobre Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
UF	Unidade Federativa

RESUMO

Introdução: As transfusões de sangue e de seus derivados constituem uma importante estratégia para o cuidado e tratamento de diversas condições de saúde. Entretanto, as transfusões não são isentas de riscos e eventos adversos transfusionais podem acontecer no processo. No Brasil, o Sistema Nacional de Hemovigilância é responsável pela coordenação do sistema de notificação das suspeitas de eventos adversos transfusionais. Embora notificações de reações transfusionais sejam críticas, tanto para o cuidado do paciente quanto para proteção e segurança do sangue, é reconhecido que as reações transfusionais são subnotificadas.

Objetivo: Descrever as características das notificações de reações transfusionais reportadas à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e os óbitos relacionados às reações transfusionais registrados no Sistema de Informações sobre Mortalidade. **Método:** Estudo retrospectivo, utilizando os registros das notificações de reações transfusionais realizadas à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (Notivisa) para avaliar a frequência de notificações por ano, bem como identificar os principais tipos de reações transfusionais e os principais tipos de hemocomponentes relacionados. Todas as reações transfusionais reportadas foram analisadas. Os dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade, ano 2019, foram utilizados para identificação de óbitos provavelmente relacionados a reações transfusionais utilizando os códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) e comparação com os dados de notificação com desfecho óbito. **Resultados:** No período estudado foram identificadas 64.055 notificações no banco de dados de hemovigilância, sendo o ano de 2019 responsável por 25,45% de todos os registros. Concentrado de hemácias (64,90%) e concentrado de plaquetas (23,46%) foram os dois principais tipos de hemocomponentes responsáveis pelos eventos adversos transfusionais. Os dois principais tipos de reações transfusionais foram reação febril não hemolítica (44,60%) e reação alérgica (38,27%). Em relação ao grau de risco, 83,61% das notificações foram grau leve. No ano de 2019 foram registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade onze óbitos com um dos códigos de interesse, já a análise do Notivisa (ano 2019) retornou 46 registros de óbito. **Conclusão:** O presente estudo mostra que as notificações de eventos adversos transfusionais têm aumentado em frequência ao longo dos anos. A maioria dos eventos registrados são de grau leve e se referem a reação febril não hemolítica e reação alérgica. Ações de educação em saúde e ações de políticas públicas em saúde podem auxiliar no estímulo crescente as notificações, uma vez que esses registros são importantes no monitoramento e melhora da segurança das transfusões.

Palavras-chave: Segurança do Paciente; Segurança do Sangue; Transfusão de Componentes Sanguíneos; Reação Transfusional; Sistemas de Informação em Saúde.

ABSTRACT

Introduction: Blood transfusion and its derivatives establish an important strategy for the care and treatment of diverse health conditions. Nonetheless, blood transfusions are not free of risks and transfusional adverse events can happen in the process. In Brazil, the National Hemovigilance System is responsible for coordinating the notification system about suspicion transfusional adverse events. However, transfusion notifications reactions are critique, so much for patient's care as for blood safety and protection, it is known that transfusional reactions are underreported. **Objective:** Describe the characteristics of notifications of transfusion reactions reported to the National Health Surveillance Agency (Anvisa) and the deaths related to transfusion reactions registered in the Mortality Information System. **Methods:** Retrospective study using the records of notifications of transfusion reactions made to the National Health Surveillance Agency (Anvisa) (Notivisa) to assess the frequency of notifications per year, as well as to identify the main types of transfusion reactions and the main types of related blood components. All reported transfusion reactions were analyzed. Data from the Mortality Information System, the year 2019, were used to identify deaths likely related to transfusion reactions using the codes from ICD-10 (International Disease Classification) and comparison between data with the outcome of deaths. **Results:** During the period of study were identified 64,055 notifications in the hemovigilance database, in 2019 was the year responsible for 25,45% of all records. Red blood cell concentrate (64.90%) and platelet concentrate (23.46%) were the two main types of blood components responsible for adverse transfusion events. The two main types of transfusion reactions were febrile non-hemolytic reaction (44.60%) and allergic reaction (38.27%). Regarding the degree of risk, 83.61% of the notifications were mild. In 2019, eleven deaths with one of the codes of interest were registered in the Mortality Information System, while the analysis by Notivisa (2019) notified 46 death records. **Conclusion:** The present study shows that notifications of adverse transfusion events have increased in frequency over the years. Most of the events recorded are mild and refer to a non-hemolytic febrile reaction and an allergic reaction. Health education actions, public health policy actions can help to increase notifications since these records are important in monitoring and improving the safety of transfusions.

Key words: Patient safety; Blood Safety; Blood Component Transfusion; Transfusional Reaction; Health Information Systems.

APRESENTAÇÃO

O presente trabalho consiste no Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de graduação em Farmácia intitulado “**Reações adversas transfusionais: análise retrospectiva dos dados do sistema brasileiro de hemovigilância**”, apresentado ao Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. O TCC foi elaborado segundo as recomendações na modalidade monografia.

O estudo aborda como temática principal a hemovigilância no Brasil, ou seja, os eventos adversos transfusionais ocorridos e registrados no país. O TCC está dividido em:

- Introdução;
- Justificativa;
- Objetivos (geral e específicos);
- Metodologia;
- Resultados;
- Discussão e;
- Conclusão.

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRIA DA HEMOTERAPIA

A história da hematologia tem início no período paleolítico (figura 1). Nesse período, o ser humano já associava a importância do sangue à vida. Evidências descobertas apontam que um desenho encontrado em uma parede na gruta de Altamira (localizado na Espanha), retratando um bisão sangrando até a morte, foi o ponto de partida de sua cronologia. Até o início do século XX, havia um misticismo em relação ao sangue, em que se acreditava que os maus humores e os venenos do sangue eram as causas de doenças e que poderiam ser tratadas por meio de procedimentos como a sangria e os purgativos. Durante o período 264 a.C à 499 d.C, era prática, por parte dos nobres da Roma Antiga, o ato de beber o sangue dos gladiadores mortos nos combates realizados. Essa prática era vista como uma forma de cura para diversos males (LEROYD, 2012; VENÂNCIO, 2000).

A primeira experiência relatada sobre transfusão de sangue ocorreu em Paris no ano de 1667, no qual Jean-Baptiste Denys, médico do rei Luís XIV, realizou uma infusão de sangue de carneiro em um paciente que apresentava transtorno mental por meio de um tubo de prata. Foram realizadas duas práticas de infusão, cada uma com um copo de sangue de carneiro, terminando com o paciente morrendo por conta das incompatibilidades existentes entre os tipos de sangue (LEROYD, 2012; VENÂNCIO, 2000).

Já no ano de 1613, o médico William Harvey fez um relato sobre a circulação sanguínea. Porém, só após séculos de estudos e pesquisas sobre o assunto que os cientistas determinaram a real importância do sangue e o seu uso adequado. A primeira transfusão sanguínea bem-sucedida entre humanos ocorreu em 1818, em Londres, realizada pelo obstetra e fisiologista, James Blundell. Entretanto, apenas no início do século XX passou-se a ter critérios mais científicos para transfusões, pois foram descobertos os grupos sanguíneos e as classificações do sangue em A, B, AB e, posteriormente, a caracterização dos antígenos em A, B e H. Em 1940, foi descrito o sistema Rh, passando a ter início o período científico (LEROYD, 2012; VENÂNCIO, 2000).

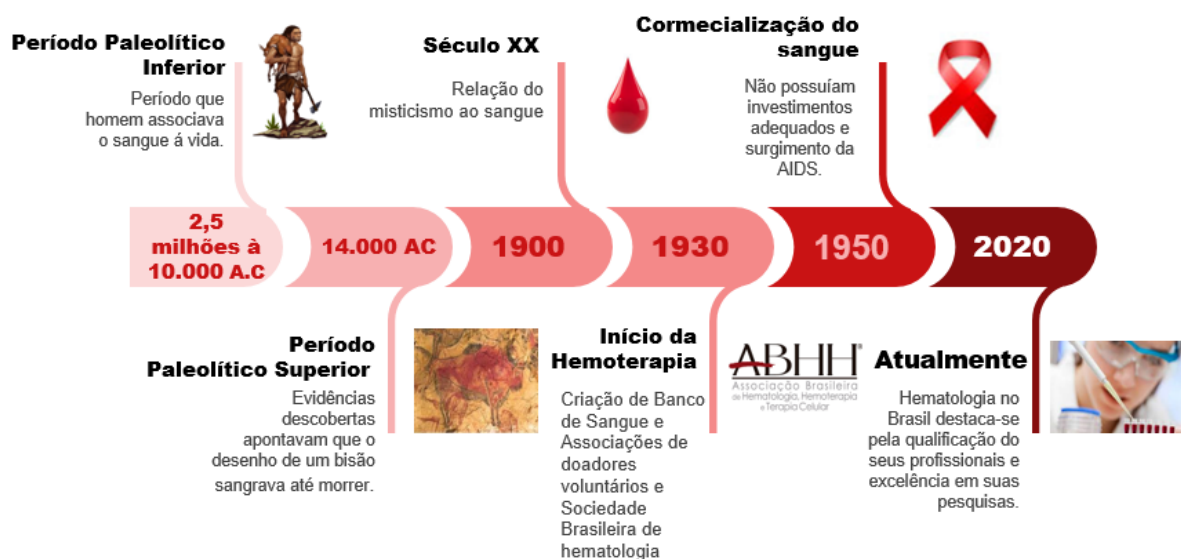
Na década de 1930 iniciou-se a hemoterapia no Brasil com a realização da transfusão sanguínea no estado do Rio de Janeiro. Com o decorrer dos anos, foram criados os Bancos de Sangue, a Associação de doadores voluntários de sangue e a Sociedade Brasileira de Hematologia (JUNQUEIRA; ROSENBLIT; HAMERCHLASK, 2005).

Nos anos 1950, o sangue era comercializado e as estruturas dos laboratórios eram frágeis, pois a qualificação técnica necessária para a realização de hemoterapia ainda não tinha se desenvolvido. Além disso, não havia investimentos públicos ou ao menos fiscalização governamental. Com a contaminação pelo HIV (Vírus da imunodeficiência humana), na década de 1980, houve muitas pessoas contaminadas por meio de transfusões sanguíneas, causando grande comoção na sociedade, o que por sua vez levou a cobranças por melhorias em relação aos procedimentos de transfusão sanguínea (JUNQUEIRA; ROSENBLIT; HAMERCHLASK, 2005).

Como resultado dessas cobranças foi criada a Lei nº 10.205 de 21 de março de 2001, conhecida como a Lei do sangue ou Lei Betinho, que estabeleceu a política nacional do sangue e hemocomponentes, passando a ser ilegal as práticas de doação gratificada e comercialização do sangue (BRASIL, 2001). Em 2004, foi criada a coordenação da política nacional do sangue e hemoderivados pelo Ministério da Saúde, além da implementação de vários programas de melhorias, entre eles o investimento no sistema de informação para registro de eventos adversos (BRASIL, 2005).

Hoje em dia, a hematologia/hemovigilância no Brasil destaca-se pela qualificação de seus profissionais e excelência em suas pesquisas e assistências realizadas nos hemocentros. A qualidade do sangue coletado é comparada a países de primeiro mundo, garantindo melhor saúde e bem-estar para aqueles que necessitam de transfusões sanguíneas no país (SILVA; COSTA; BACCARA, 2015).

Figura 1. Histórico da hemoterapia no mundo.



Fonte: Autoria própria.

1.2 TRANSFUSÃO DE SANGUE E HEMOCOMPONENTES

A transfusão de sangue é uma tecnologia altamente relevante nos procedimentos terapêuticos modernos. Esse serviço é utilizado para salvar vidas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, sendo uma prática com um alto custo para o Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2015). Por mais que os hemocomponentes e hemoderivados sejam produtos distintos, eles são obtidos pela mesma fonte: o sangue total. Os hemocomponentes são obtidos por meio de processos como a centrifugação e o congelamento do sangue total, enquanto os hemoderivados originam-se a partir do fracionamento do plasma decorrente da aplicação de processos físico-químicos (BRASIL, 2015).

O sangue ocupa 8% do peso corporal, ou seja, varia entre quatro e cinco litros para cada ser humano. O sangue é uma porção líquida constituída de 55% de plasma e 45% de células. No plasma é encontrado água, substâncias regulatórias, proteínas e solutos, como íons e nutrientes. (BRASIL, 2015). No procedimento de doação de sangue coleta-se cerca de 450 mL de sangue do doador e recomenda-se até três doações anuais de sangue para mulheres e quatro doações de sangue anuais para homens a fim de não desgastar a produção de ferro, componente da estrutura da hemoglobina. No Brasil, as bolsas de sangue total coletadas devem ser 100% processadas de acordo com a Portaria nº 158 de 4 de fevereiro de 2016 publicada pelo Ministério da Saúde. Os processos devem ser feitos por intermédio de centrifugação refrigerada com o intuito de aumentar a validade dos produtos e minimizar a proliferação microbiana. (BRASIL, 2015)

A garantia da qualidade do sangue começa a partir da realização de uma entrevista confidencial na qual os candidatos devem preencher os requisitos como: peso acima de 50 kg, idade entre 16 e 69 anos, pressão arterial entre 100 x 80 mmHg e 140 x 90 mmHg, temperatura abaixo de 37°C, estar alimentado, ter dormido no mínimo seis horas nas últimas 24 horas, verificação de hemoglobina e hematócritos (BRASIL, 2007).

Com todos esses parâmetros sendo obedecidos, os doadores são encaminhados para fase seguinte, na qual é realizada a coleta de sangue e amostra. Aqueles que são considerados inaptos de maneira temporária ou definitiva não prosseguem no procedimento. Após realização da coleta, o serviço de hemoterapia oferece, aos doadores, água e algum alimento. Por fim, eles são liberados, terminando dessa maneira a etapa do ciclo do doador (BRASIL, 2007).

O preparo da infusão para transfusão só pode ocorrer mediante prescrição médica e realização dos testes pré-transfusionais pelo serviço de hemoterapia do hospital responsável a fim de garantir todas as competências de compatibilidade sanguínea entre o doador e o receptor.

Já no processo de transfusão, deve-se conferir todas as informações contidas no rótulo da bolsa, aferir todos os sinais vitais do receptor, orientar sobre os cuidados pré e pós procedimento e apontar algumas das possíveis reações transfusionais (BRASIL, 2007).

Todo processo de hemoterapia deve possuir os registros de dados de cada realização de procedimento hemoterápico e os registros arquivados em um período de até 20 anos. Dessa maneira, é possível realizar o rastreamento no caso de uma reação transfusional (BRASIL, 2007). O rastreamento é realizado em qualquer unidade hemoterápica cujo Ministério da Saúde atribui ao seu sistema de qualidade (BRASIL, 2007).

1.3 PRODUÇÃO E FUNÇÃO DAS CÉLULAS SANGUÍNEAS

As diferentes células maduras do sangue apresentam algumas características semelhantes ao longo do processo de formação, desenvolvimento e maturação e isso se dá através da hematopoiese. A origem comum das células sanguíneas ocorre por meio das células tronco hematopoiéticas (CTHs) presentes na medula óssea (MO) (CRISAN; DZIERZAK, 2016).

A eritropoiese é originada na MO pela proliferação e maturação dos eritroblastos. As hemácias encontradas em grande maioria no sangue periférico tornam forma anucleada após o processo de maturação dos eritroblastos. Sua função principal é transportar oxigênio dos pulmões aos tecidos, mantendo a perfusão tissular adequada (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2014).

A granulopoiese é responsável pela formação dos glóbulos branco sendo caracterizado por um grupo mais heterogêneo de células do sangue e tem como característica principal a estruturação do sistema imunológico, sendo elas:

- Linfócitos:

Os linfócitos são células do sangue com diferentes funções, embora compartilhem morfologia semelhante. Sua memória imunológica está relacionada as imunoglobulinas inseridas na membrana plasmática, que funciona como receptores para antígenos específicos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2014).

- Plasmócitos:

Os plasmócitos a partir dos linfócitos B maduro, circulam no sangue em pequenas quantidades e é encontrado na medula óssea, linfonodos e baço. Sua função é produzir imunoglobulinas (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2014).

- Monócitos:

Os monócitos, macrófagos e seus precursores originam-se na medula óssea a partir de precursores vinculados a fagocitose. A sua principal função é realizar a fagocitose de células mortas, apresentação de antígenos, desencadear a reação inflamatória e destruição de células tumorais (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2014).

- Neutrófilo:

Os neutrófilos originam-se na medula óssea, sendo o seu precursor mais imaturo vinculado à linhagem mieloide chamado de mieloblasto. Sua função é atuar na defesa do organismo, fagocitando e destruindo os microrganismos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2014).

- Eosinófilos:

Os eosinófilos originam-se na medula óssea e têm característica específica como a presença de granulas com alta afinidade pela eosina, sendo encontrado em grande parte no sangue periférico. Sua função é a mediação dos processos inflamatórios associados a alergia, parasitas e neoplásicos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2014).

- Basófilos:

Os basófilos se originam e amadurecem na medula óssea. É encontrado raramente no sangue periférico. Sua função ocorre através de mediadores inflamatórios, caracterizada principalmente pela histamina, sua membrana plasmática possui receptores de IgE (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2014).

A Megacariocitopoese é caracterizada pelo processo de formação das plaquetas, que é uma célula do sangue. Sua função está envolvida nos processos como hemostasia e coagulação do sangue. Essas células têm vida média de aproximadamente 14 dias (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2014).

1.4 HEMOVIGILÂNCIA

A hemovigilância é caracterizada como um conjunto de procedimentos de vigilância sanitária, que abrange todo o ciclo do sangue. Esses procedimentos têm como objetivo a obtenção e a disponibilização de todas as informações a respeito de eventos adversos ocorridos em suas diferentes etapas, garantindo uma maior prevenção em relação ao aparecimento ou recorrências desses eventos. Além disso, proporciona a melhora da qualidade dos processos e produtos e garante um aumento no que diz respeito a segurança do doador e do receptor (GRANDI *et al*, 2018; BRASIL, 2015).

A Hemovigilância, no Brasil, passou a ser estudada a partir do ano de 2000, quando houve uma discussão sobre a importância da sua implementação. Foram necessários quase dez anos para as notificações de reações transfusionais serem obrigatórias em todo território nacional. Antes desse processo ser implementado, alguns hospitais da Rede Sentinela faziam as notificações das reações transfusionais e, com decorrer da demanda e criação do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), passou-se a realizar a análise dos dados registrados (GRANDI *et al*, 2018; BRASIL, 2015).

A partir de 2010, com a obrigatoriedade das notificações de reações transfusionais em todo território nacional, qualquer hospital que realize transfusões tem como obrigação notificar os sintomas leves, moderados ou graves das reações transfusionais. Além disso, foi criado um comitê em alguns hospitais credenciados para realizar as avaliações de todos os sistemas relacionados a hemovigilância, instaurando a segurança não só apenas das transfusões, mas também em todo o ciclo do sangue (BRASIL, 2015).

1.4.1 Reações Transfusionais

As reações transfusionais são caracterizadas por eventos adversos do doador não intencional associadas a coleta de sangue, hemocomponente ou células progenitoras que resultam risco à vida do receptor, e em alguns casos precisam de intervenção médica ou hospitalização prolongada (BRASIL, 2015).

As reações transfusionais são caracterizadas, segundo o grau dano ao receptor, como:

- **Leve**

Apresenta sinal ou sintoma no local, sem caracterização de dor que impeça o doador de realizar suas tarefas habituais, podendo persistir por até 15 dias. Os sintomas apresentados são caracterizados por: náusea, tontura, desconforto e palidez, embora a recuperação seja rápida (BRASIL, 2015).

- **Moderada**

Há presença de sintoma no local que impede o indivíduo de realizar suas tarefas habituais, podendo persistir por até 15 dias. Os sintomas apresentados podem desencadear perda de consciência, hipotensão com necessidade de reposição volêmica e dores musculares (BRASIL, 2015).

- **Grave**

Há necessidade de internação para impedir danos ao indivíduo, perda de função do corpo ou óbito. Os sintomas desencadeados podem persistir até um ano e isso é caracterizado como reação de longa duração (BRASIL, 2015).

- **Óbito**

Óbito relacionado às reações adversas transfusionais (BRASIL, 2015).

As classificações das reações quanto ao tipo podem ser reações locais, reações sistêmicas, reações adversas exclusivas por procedimentos de aférese, reações relacionadas por hemossedimentante e reações adversas às células progenitoras hematopoiéticas (BRASIL, 2015).

Os incidentes transfusionais podem ser de diferentes tipos, incluindo:

- **Reação Alérgica**

É aquela que ocorre por meio de reações de hipersensibilidade como resultado de uma transfusão sanguínea. (BRASIL, 2007).

- **Reação Febril não Hemolítica**

É a reação adversa que mais ocorre após o processo de transfusão sanguínea, sendo caracterizada pelo aumento de temperatura do indivíduo (BRASIL, 2007).

- **Sobrecarga Circulatória**

Ocorre por meio da deficiência de IgA, sendo consequência do desenvolvimento de anticorpos anti-IgA, ou IgE. Tem como principais sintomas a tosse, broncoespasmo, hipotensão, taquicardia, entre outros (BRASIL, 2007).

- **Aloimunização / Aparecimento de anticorpos irregulares**

Esse tipo de evento ocorre devido à exposição de anticorpos não próprios frutos de uma transfusão sanguínea incompatível (BAIOCHI *et al*, 2009).

1.4.2 Notificações em Hemovigilância

O sistema de notificações de eventos adversos do ciclo do sangue está contido no Notivisa. Os dados são disponibilizados à população de forma ágil e segura. Ademais, as notificações são caracterizadas de acordo com a região, idade, unidade federativa ou município, gravidade do evento adverso e manifestação clínica (OLIVEIRA *et al*, 2013).

1.4.3 Epidemiologia das reações transfusionais

As reações transfusionais como alergia moderada são consideradas relativamente frequentes e outras reações, como anafilaxia, são consideradas raras. Óbitos estão associados, por exemplo, ao desenvolvimento de dano renal devido à transfusão e infecções transmitidas no procedimento (SUDDOCK; CROOKSTON, 2020). Segundo dados do sistema francês de hemovigilância, cerca de 500.000 pacientes são transfundidos todos os anos no país, sendo que a estimativa é que ocorra entre 14.000 e 15.000 eventos adversos, considerando tanto doadores quanto receptores (RIEUX *et al*, 2019).

No Brasil, um hospital da região Sudeste do país notificou, em um período entre maio de 2002 e dezembro de 2016, 1548 reações transfusionais imediatas à Anvisa, sendo em maior proporção em indivíduos entre 18 e 29 anos (17%). Dentre essas notificações, 30,9% originaram-se nas enfermarias de tratamento ambulatorial. Os dois principais tipos de reações adversas foram reação febril não hemolítica e reação alérgica (GRANDI *et al*, 2018). Em outro hospital brasileiro, o índice de reação transfusional em 2016 foi de 4,9 por 1000 unidades transfundidas e em 2017 de 7,5 por 1000 unidades transfundidas. As reações febris não hemolíticas e as reações alérgicas de gravidade leve foram os tipos de reações transfusionais

mais comuns. Este estudo encontrou também um alto índice de subnotificação de eventos transfusionais (GONÇALVES, 2018).

2 JUSTIFICATIVA

A hemovigilância é um sistema que tem como objetivo aprimorar a segurança e a qualidade dos processos que envolvem o sangue e os seus componentes. Esse sistema cobre a cadeia de transfusão sanguínea desde os doadores aos receptores e desdobramentos, permitindo identificação, notificação e análise de eventos adversos transfusionais. A transfusão de hemocomponentes é um procedimento complexo associado a um risco significativo de complicações: reação transfusional imediata ou tardia, agravos ocorridos durante ou após a transfusão sanguínea, e a ela relacionados. Assim, é primordial que os dados gerados nos sistemas de hemovigilância sejam explorados de modo a conhecer a frequência, os tipos de reações transfusionais e a gravidade dos desfechos tendo em vista a geração de informações para gerenciamento, bem como para tomada de medidas apropriadas de educação em saúde para população e profissionais de saúde.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Descrever as características das notificações de reações adversas transfusionais reportadas à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as reações transfusionais notificadas à Agência Nacional de Vigilância Sanitária;
- Descrever os óbitos relacionados a reações transfusionais notificados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária;
- Descrever os óbitos relacionados reações transfusionais no Sistema de Informações sobre Mortalidade;
- Classificar as reações transfusionais notificadas à Agência Nacional de Vigilância Sanitária por período, sexo, faixa etária e tipo de reação transfusional.
- Identificar fatores temporais relacionados as reações transfusionais notificadas à Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo epidemiológico de delineamento retrospectivo. O estudo foi realizado por meio da utilização de dois bancos de dados secundários. O primeiro, disponibilizado pela Anvisa, com os dados de notificações espontâneas de reações adversas transfusionais no Brasil. O segundo, o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), processado pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), utilizado para identificação de óbitos relacionados a reações transfusionais no Brasil.

4.2 BANCO DE DADOS

4.2.1 Banco de dados de Hemovigilância

A Anvisa disponibiliza os dados coletados no Notivisa de maneira ágil e segura, garantindo uma maior facilidade em realizar análises, comparações, confecção de relatórios e painéis em Hemovigilância. Os dados oriundos do Notivisa incluem informações relacionadas ao tipo de reação transfusional, ao tipo de hemocomponente relacionado, à gravidade da reação (leve, moderada, grave, fatal), além de informações do local de ocorrência (Unidade Federativa e município).

4.2.2 Sistema de Informação sobre Mortalidade

O DATASUS disponibiliza no SIM informações contidas na declaração de óbito, que é o documento emitido para os falecimentos ocorridos no país, possibilitando a realização de análises epidemiológicas relacionadas à mortalidade no Brasil. Os dados oriundos dos arquivos da declaração de óbito envolvem variáveis relacionadas às características sociodemográficas do indivíduo (gênero, idade, raça/cor, grau de instrução e local de residência, por exemplo) e informações relacionadas ao óbito (local e causa do óbito, por exemplo). Uma das partes da declaração de óbito (DO) é destinada para descrever as condições e causas do óbito, que envolvem doenças, estados mórbidos ou lesões que produziram a morte, ou que contribuíram para ela, e as circunstâncias do acidente ou da violência que produziu essas lesões.

4.3 DEFINIÇÃO DE CASOS

A unidade de análise do estudo variou conforme o instrumento de coleta. Dessa forma, no estudo, os casos foram definidos de acordo com o banco de dados utilizado da seguinte forma:

(1) Hemovigilância: todas as notificações de reação transfusional (de janeiro de 1999 até dezembro de 2020) registradas no banco de dados da Anvisa. As notificações do ano de 2019 relativas às reações fatais foram consideradas para fins de comparação como SIM.

(2) SIM: óbitos que ocorreram no Brasil em 2019 nos quais a causa básica do óbito ou as causas que contribuíram para o óbito registradas na DO foi um dos códigos da CID-10 relacionados a reações adversas transfusionais.

4.4 COLETA DE DADOS

4.4.1 Banco de dados de Hemovigilância

O banco de notificações de hemovigilância foi acessado via ferramenta online de dados abertos da ANVISA, disponível em: <https://dados.gov.br/dataset/hemovigilancia-em-pos-mercado> (acesso em julho de 2021). O download do banco de dados foi realizado no formato para Microsoft Excel®.

4.4.1.1 Variáveis

As variáveis inclusas no banco de dados e que serão utilizadas para caracterização das notificações de reações transfusionais estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1. Variáveis do banco de dados abertos de Hemovigilância.

Variáveis	Código	Especificações
Data da ocorrência do evento	DATA_OCORRENCIA_EVENTO	Entre 1999 e 2020
Tipo de reação transfusional	TIPO_REACAO_TRANSFUSIONAL	Aloimunização/Aparecimento de anticorpos irregulares (ALO/PAI), Dispneia associada à transfusão (DAT), Distúrbios Metabólicos (DMETAB), Doença do enxerto contra o hospedeiro pós-transfusional (DECH/GVHD), Dor aguda relacionada à transfusão (DA), Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI), Outras reações imediatas (OI), Outras reações tardias (OT), Púrpura pós-transfusional (PPT), Reação alérgica (ALG), Reação febril não hemolítica (RFNH), Reação hemolítica aguda imunológica (RHAI), Reação hemolítica aguda não imune (RHANI), Reação hipotensiva relacionada à transfusão (HIPOT), Reação por contaminação bacteriana (CB), Sobrecarga circulatória associada à transfusão (SC/TACO), Transmissão de doença infecciosa (DT)
Grau de risco	GRAU_RISCO	Grau I - Leve, Grau II - Moderado, Grau III - Grave, Grau IV- Óbito e Não informado
Categoria de notificação	CATEGORIA_NOTIFICADOR	Demais categorias, Estabelecimento de Assistência à Saúde, Não especificado, Rede sentinela e serviço de hemoterapia

Tipo de hemocomponentes	TIPO_HEMOCOMPONENTE	Concentrado de hemácias, Concentrado de hemácias + concentrado de plaquetas, Plasma fresco congelado, Concentrado de hemácias + concentrado de plaquetas + plasma fresco congelado, Concentrado de hemácias + plasma fresco congelado, Concentrado de hemácias + outro, Crioprecipitado, Plasma - outro tipo, Concentrado de hemácias + plasma - outro tipo, Concentrado de hemácias + crioprecipitado + plasma fresco congelado, Concentrado de plaquetas + outro, Sangue total, Crioprecipitado + plasma fresco congelado, Concentrado de plaquetas + crioprecipitado, Concentrado de hemácias + concentrado de plaquetas + crioprecipitado + plasma fresco congelado, Concentrado de granulócitos, Concentrado de hemácias + crioprecipitado, Concentrado de plaquetas + crioprecipitado + plasma fresco congelado, Concentrado de hemácias + concentrado de plaquetas + crioprecipitado, Concentrado de hemácias + concentrado de plaquetas + plasma - outro tipo, Plasma - outro tipo + plasma fresco congelado, Concentrado de plaquetas + plasma - outro tipo , Concentrado de hemácias + outro + plasma fresco congelado, Concentrado de granulócitos + concentrado de plaquetas + crioprecipitado, Sangue total reconstituído, Crioprecipitado + outro + plasma fresco congelado, Outro + plasma fresco congelado, Concentrado de granulócitos + concentrado de plaquetas, Crioprecipitado + outro, Concentrado de plaquetas + plasma - outro tipo + plasma fresco congelado, Concentrado de hemácias + sangue total, Concentrado de hemácias + concentrado de plaquetas + outro.
Faixa etária	FAIXA_ETARIA_PACIENTE	De 1 a 4 anos, de 5 a 9 anos, de 10 a 19 anos, de 20 a 29 anos, de 30 a 39 anos, de 40 a 49 anos, de 50 a 59 anos, de 60 a 69 anos e maior de 70 anos.
UF	UF_NOTIFICACAO	AC, AL, AM, AP, BA, CE, DF, ES, GO, MA, MG, MS, MT, PA, PB, PE, PI, PR, RJ, RN, RO, RR, RS, SC, SE, SP, TO

4.4.2 Sistema de Informação sobre Mortalidade

A obtenção dos dados do SIM foi realizada pelo uso do pacote *microdatasus* (função `fetch_datusus`) no *software* R 4.0.2. O pacote permite o *download* e leitura dos arquivos de interesse do DATASUS no formato `.dbc` selecionando anos, Unidades Federativas e variáveis específicas para os diversos SIS brasileiros (SALDANHA, BASTOS, BARCELLOS, 2019).

Os dados de óbitos foram extraídos segundo a presença dos códigos da Classificação Internacional de Doenças, versão 10 (CID-10) que indicam diagnóstico de reação transfusional: Y44.6 (efeitos adversos do sangue natural e produtos do sangue), T45.8 (intoxicação por outras substâncias primariamente sistêmicas e hematológicas), Y65.0 (uso de sangue incompatível em transfusão), T80.3 (reação de incompatibilidade ABO) e T80.4 (reação de incompatibilidade Rh).

4.4.2.1 Variáveis

As variáveis incluídas no banco de dados e que foram utilizadas para caracterização das reações transfusionais estão descritas no Quadro 2.

Quadro 2. Variáveis do estudo com base no disposto no banco de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade.

Variável	Código	Categoria (s) do DataSUS
Idade	IDADE	0: idade ignorada, 1: horas (segundo subcampo 01 a 23), 2: dias (segundo subcampo 01 a 29), 3: meses (segundo subcampo 01 a 11), 4: anos (segundo subcampo 00 a 99), 5: anos (mais de 100 anos) (segundo subcampo 0 a 99)
Gênero	SEXO	0: Ignorado, não informado, 1: Masculino 2: Feminino
Raça/cor	RACACOR	1: Branca, 2: Preta, 3: Amarela, 4: Parda, 5: Indígena
Data do óbito	DTÓBITO	ddmmaaaa
Causa básica	CAUSABAS	Conforme a Classificação Internacional de Doença (CID), 10ª Revisão
Linha do atestado	LINHAA, LINHAB, LINHAC, LINHAD LINHAII	Conforme a Classificação Internacional de Doença (CID), 10ª Revisão

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

A análise dos dados foi realizada no *software* R (4.0.2). As variáveis na análise descritiva foram apresentadas em termos de frequências absoluta e relativa. Os dados foram explorados de modo a obter as informações das reações transfusionais por tipo e hemocomponente responsável. Os dados de óbito nas duas bases de dados foram descritos segundo as variáveis presentes em cada uma das fontes de informação.

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIÇÃO GERAL DAS NOTIFICAÇÕES

No total, foram encontradas 64.055 notificações no banco de dados de hemovigilância da ANVISA. A base de dados inclui registros de eventos adversos ocorridos entre os anos de 1999 e 2020. Os anos de 2003, 2005 e 2007 registraram apenas um caso cada e a partir de 2017 passou-se a registrar mais de 10 mil casos por ano, sendo que em 2019 foram registradas 16.301 notificações (25,45% de todos os registros contidos no banco de dados). Em relação à faixa etária dos indivíduos que sofreram algum tipo de dano associado à transfusão, àqueles com mais de 70 anos de idade apresentaram o maior número de notificações (n=13.180; 20,58%), seguido por indivíduos com idade entre 60 e 69 anos (n=10.116;15,79%). A faixa etária de cinco a nove anos de idade apresentou o menor número de notificações (n=2640; 4,12%).

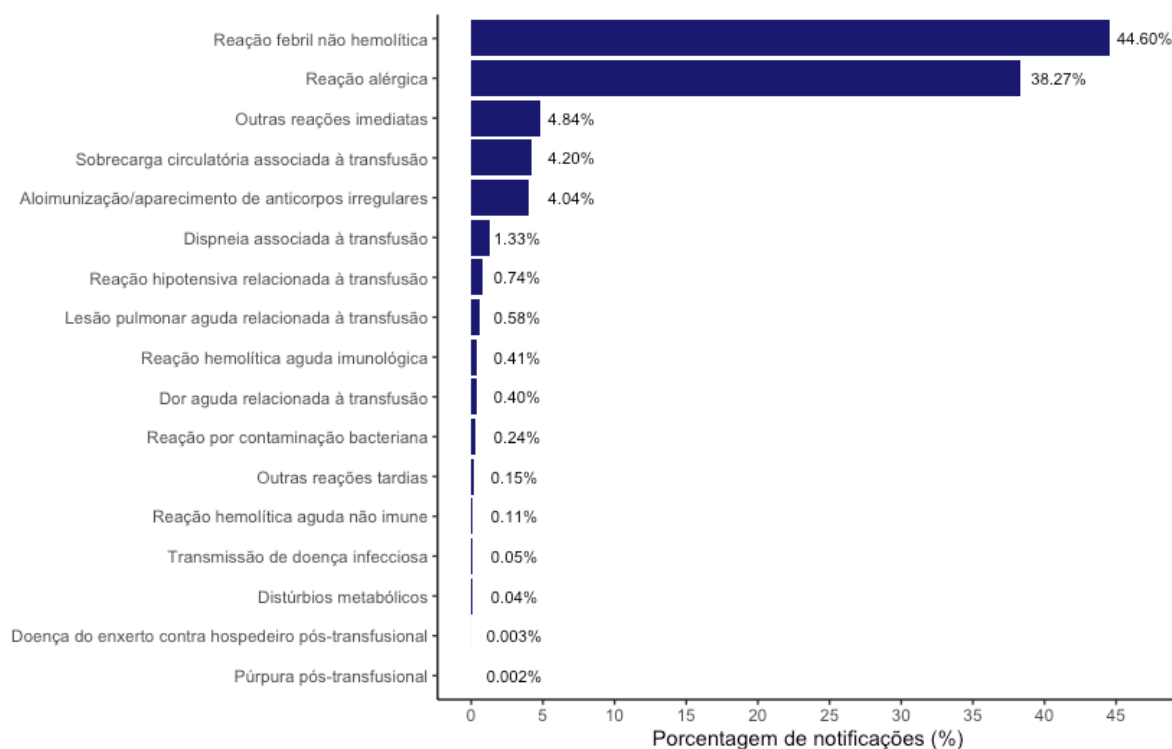
A principal categoria de notificador dos eventos adversos transfusionais foi a de estabelecimentos de assistência em saúde (n=23.460; 36,63%) seguido da categoria de instituições que compõem a Rede Sentinela (n=20.592; 32,14%). Os serviços de hemoterapia foram responsáveis por 24,98% das notificações (n=15.999). O concentrado de hemácias e o concentrado de plaquetas foram os dois principais tipos de hemocomponentes responsáveis pelos eventos adversos transfusionais, sendo que isoladamente contribuíram com 64,90% (n=41.573) e 23,46% (n=15.027) dos eventos adversos, respectivamente, e juntos por 1,65% (n=1058). Os dois principais tipos de reação transfusional foram RFNH) e (ALG), cada um presente em 44,60% (n=28.566) e 38,27% (n=24.514) das notificações, respectivamente (Figura 2). Em relação ao grau de risco dos casos registrados, 83,61% (n=53.556) foram considerados de risco grau I (leve) e 0,30% (n=185) de risco grau IV (óbito). A análise da temporalidade das reações mostrou que 95,71% (n=61.308) foram categorizadas como imediatas.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES POR UNIDADE FEDERATIVA

A Tabela 1 descreve os dados de notificação por Unidade Federativa. As três Unidades Federativas (UF) com maior proporção de notificações em relação ao país foram São Paulo (n=23.918; 37,34%), Rio de Janeiro (n=6.021; 9,40%) e Paraná (n=4.389; 6,85%). O Amapá registrou o menor número de casos, representando 0,005% (n=3) de todos os registros. As capitais das Unidades Federativas foram os principais municípios responsáveis pelos casos

registrados, sendo que apenas Florianópolis registrou uma proporção de casos inferior a 40% quando comparado com os casos de todas as UF. Em relação à faixa etária, a maioria das UF (n=21) registrou maior número de casos em indivíduos com 70 anos de idade ou mais.

Figura 2. Proporção dos tipos de eventos adversos transfusionais registradas no Notivisa (ocorrência do evento entre 1999 e 2020).

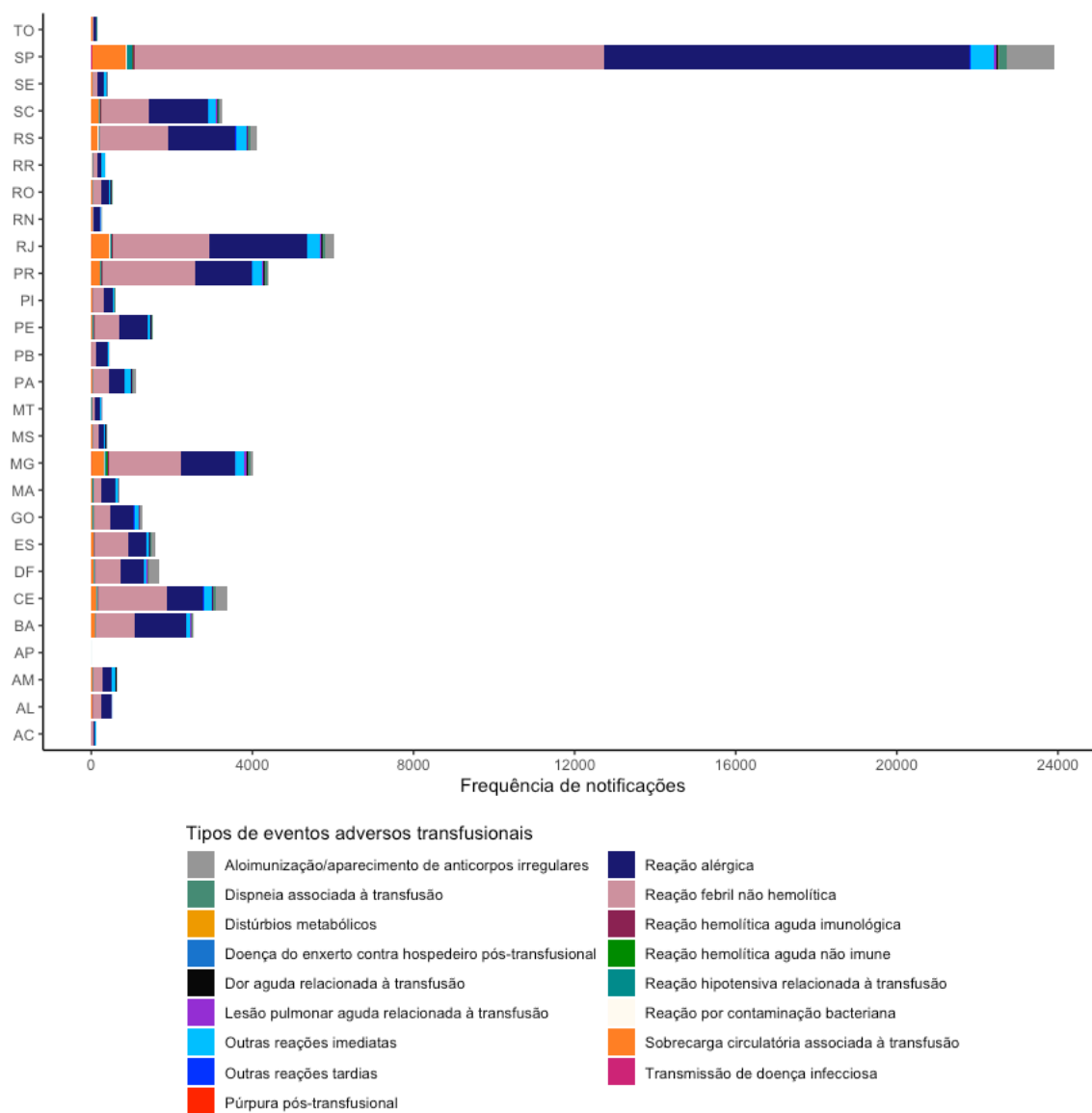


No que tange à gravidade da reação, as UF Acre, Amapá e Mato Grosso do Sul não registraram nenhuma reação que levou ao óbito. Das UF que registram óbito, a proporção de casos grau IV (óbito) em relação ao total variou entre 0,13% (São Paulo) e 2,32% (Mato Grosso). Concentrado de hemácias é o principal hemocomponente responsável por evento adverso em todas as UF. Reação alérgica ou Reação febril não hemolítica só não foram o tipo de reação mais comumente registrada no estado do Amapá (Figura 3).

Tabela 1. Características das notificações de eventos adversos transfusionais por Unidade Federativa (ocorrência do evento entre 1999 e 2020).

Unidade Federativa	Frequência n (%)	Capital (n, %)	Faixa etária* (n, %)	Grau IV - óbito n (%)	Tipo de reação* (n, %)
Acre	110 (0,17)	Rio Branco (95; 86,36)	20-29 (18; 16,36)	-	Reação alérgica (53; 48,18)
Alagoas	509 (0,80)	Maceió (509; 100)	10-19 (77; 15,13)	1 (0,20)	Reação alérgica (232; 45,58)
Amazonas	625 (0,98)	Manaus (621; 99,36)	20-29 (103; 16,48)	3 (0,48)	Reação febril não hemolítica (253; 40,48)
Amapá	3 (0,005)	Macapá (3; 100)	40-49 (1; 33,33) 60-69 (1; 33,33) ≥70 (1; 33,33)	-	Outras reações imediatas (2; 66,67)
Bahia	2.528 (3,95)	Salvador (1953; 77,25)	≥70 (416; 16,46)	13 (0,51)	Reação alérgica (1.278; 50,55)
Ceará	3.373 (5,27)	Fortaleza (2406; 71,33)	≥70 (488; 14,47)	5 (0,15)	Reação febril não hemolítica (1717; 50,90)
Distrito Federal	1.675 (2,62)	Brasília (953; 56,90)	≥70 (399; 23,82)	11 (0,66)	Reação febril não hemolítica (637; 38,03)
Espírito Santo	1.602 (2,50)	Vitória (724; 45,19)	≥70 (374; 23,35)	3 (0,19)	Reação febril não hemolítica (841; 52,50)
Goiás	1.271 (1,98)	Goiânia (1061; 83,48)	≥70 (287; 22,58)	4 (0,31)	Reação alérgica (579; 45,55)
Maranhão	681 (1,06)	São Luís (609; 89,43)	≥70 (123; 18,06)	1 (0,15)	Reação alérgica (352; 51,69)
Minas Gerais	4.025 (6,28)	Belo Horizonte (1643; 40,82)	≥70 (851; 21,14)	29 (0,72)	Reação febril não hemolítica (1.779; 44,20)
Mato Grosso do Sul	379 (0,59)	Campo Grande (303; 79,95)	≥70 (92; 24,27)	-	Reação febril não hemolítica (140; 36,94)
Mato Grosso	259 (0,40)	Cuiabá (186; 71,81)	≥70 (57; 22,01)	6 (2,32)	Reação alérgica (120; 46,33)
Pará	1.105 (1,23)	Belém (755; 68,33)	≥70 (154; 13,94)	9 (0,81)	Reação febril não hemolítica (421; 38,10)
Paraíba	445 (0,70)	João Pessoa (309; 69,44)	60-69 (69; 15,51)	1 (0,22)	Reação alérgica (286; 64,27)
Pernambuco	1.510 (2,38)	Recife (1347; 91,10)	≥70 (275; 18,21)	6 (0,40)	Reação alérgica (702; 46,49)
Piauí	587 (0,92)	Teresina (557; 94,89)	≥70 (97; 16,52)	5 (0,85)	Reação febril não hemolítica (282; 48,04)
Paraná	4.389 (6,85)	Curitiba (2549; 58,08)	≥70 (850; 19,37)	14 (0,32)	Reação febril não hemolítica (2.292; 52,22)
Rio de Janeiro	6.021 (9,40)	Rio de Janeiro (4252; 70,62)	≥70 (1.597; 26,52)	18 (0,30)	Reação alérgica (2.438; 40,49)
Rio Grande do Norte	246 (0,38)	Natal (215; 87,40)	≥70 (70; 28,46)	1 (0,41)	Reação alérgica (136; 55,28)
Rondônia	518 (0,81)	Porto Velho (386; 74,52)	50-59 (86; 16,60)	4 (0,77)	Reação febril não hemolítica (224; 43,24)
Roraima	359 (0,60)	Boa Vista (359; 100)	20-29 (71; 19,78)	2 (0,56)	Reação febril não hemolítica (132; 36,77)
Rio Grande do Sul	4.127 (6,44)	Porto Alegre (1849; 44,80)	≥70 (971; 23,53)	3 (0,07)	Reação febril não hemolítica (1.709; 41,41)
Santa Catarina	3.242 (5,06)	Florianópolis (506; 15,61)	≥70 (769; 23,72)	9 (0,28)	Reação alérgica (1.470; 45,34)
Sergipe	404 (0,63)	Aracajú (383; 94,80)	≥70 (93; 23,02)	3 (0,74)	Reação alérgica (157; 38,86)
São Paulo	23.918 (37,34)	São Paulo (9616; 40,20)	≥70 (4.953; 20,71)	32 (0,13)	Reação febril não hemolítica (11.648; 48,70)
Tocantins	144 (0,23)	Palmas (99; 68,75)	≥70 (28; 19,44)	2 (1,39)	Reação alérgica (61; 42,36)

Figura 3. Frequência absoluta dos tipos de eventos adversos transfusionais registradas no Notivisa por Unidade Federativa (ocorrência do evento entre 1999 e 2020).



5.3 SIM versus Notivisa

No ano de 2019 foram registrados 1.349.801 óbitos no SIM. Destes registros, onze (Tabela 2) apresentaram um dos códigos de interesse em ao menos um dos campos da DO relacionados à causa do óbito (causa básica ou causa que contribuiu para o óbito). Dos onze casos, quatro (36.36%) foram de menores de um ano de idade e quatro (36.36%) casos de indivíduos com mais de 70 anos de idade. No total, 54,55% dos registros foram de indivíduos do sexo masculino.

A análise do Notivisa, levando em consideração os dados apenas de 2019 e de eventos que levaram ao óbito retornou 46 registros, sendo que 19 (41.30%) casos foram de indivíduos com 70 anos ou mais de idade. Destes casos, 36 (78,26%) foram causados por concentrados de hemácias e 12 (26,09%) estiveram relacionados à sobrecarga circulatória associada à transfusão.

Tabela 2. Descrição dos registros de óbito com códigos de interesse relacionados a eventos adversos devido à transfusão.

Idade (anos)	Sexo	Unidade Federativa	Causa básica	Linha A, Linha B, Linha C, Linha D, Linha II*
70	Masculino	Amazonas	Y65.0 - Uso de sangue incompatível em transfusão	T80.3 - Reação de incompatibilidade ABO Y65.0 - Uso incompatível em transfusão N18.9 - Insuficiência renal crônica não especificada E11.5 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações circulatórias periféricas
34	Feminino	Pará	B24 - Doença pelo vírus da imunodeficiência humana	J80.X - Síndrome do desconforto respiratório do adulto Y62.1 - Assepsia insuficiente durante infusão ou transfusão T80.4 - Reação de incompatibilidade Rh B24.X - Doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não especificada
0	Feminino	Pará	P57.0 - Kernicterus devido à isoimunização	T80.4 - Reação de incompatibilidade Rh P21.9 - Asfíxia ao nascer, não especificada P96.9 - Afecções originadas no período perinatal não especificadas
0	Feminino	Paraná	P04.2 - Feto e recém-nascido afetados pelo uso de fumo pela mãe	P04.2 - Feto e recém-nascido afetados pelo uso de fumo pela mãe T80.4 - Reação de incompatibilidade Rh
0	Masculino	Rio Grande do Sul	P55.9 - Doença hemolítica não especificada do feto e do recém-nascido	P55.9 - Doença hemolítica não especificada do feto e do recém-nascido T80.4 - Reação de incompatibilidade Rh P39.0 - Mastite infecciosa neonatal
55	Masculino	Bahia	D61.9 - Anemia aplástica não especificada	Y44.6 - Efeitos adversos do sangue natural e produtos do sangue T45.8 - Intoxicação por outras substâncias primariamente sistêmicas e hematológicas E78.X - Distúrbios do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias
70	Feminino	Espírito Santo	C85.9 - Linfoma não-Hodgkin de tipo não especificado	T45.8 - Intoxicação por outras substâncias primariamente sistêmicas e hematológicas Y44.6 - Efeitos adversos do sangue natural e produtos do sangue C85.9 - Linfoma não-Hodgkin de tipo não especificado
35	Feminino	Minas Gerais	D69.6 - Trombocitopenia não especificada	J96.0 - Insuficiência respiratória aguda Y65.0 - Uso de sangue incompatível com transfusão T80.8 - Complicações consequentes à infusão, transfusão ou injeção terapêutica D69.6 - Trombocitopenia não especificada J18.0 - Broncopneumonia não especificada
0	Masculino	São Paulo	P55.0 - Isoimunização Rh	T80.3 - Reação de incompatibilidade ABO P55.8 - Outras doenças hemolíticas do feto e do recém-nascido

			do feto e do recém-nascido	Y84.8 - Reação anormal em paciente ou complicação tardia, causadas por outros procedimentos médicos, sem menção de acidente durante o procedimento P55.0 - Isoimunização Rh do feto e do recém-nascido P07.1 - Outros recém-nascidos de peso baixo
76	Masculino	São Paulo	C16.9 - Neoplasia maligna do estômago, não especificado	T78.2 - Choque anafilático não especificado Y44.6 - Efeitos adversos do sangue natural e produtos do sangue T45.8 - Intoxicação por outras substâncias primariamente sistêmicas e hematológicas T81.0 - Hemorragia e hematoma complicando procedimento não classificado em outra parte C16.9 - Neoplasia maligna do estômago, não especificado Y83.6 - Reação anormal em paciente ou complicação tardia, causadas por remoção de um outro órgão (parcial/total) sem menção de acidente durante a intervenção
92	Masculino	São Paulo	D56.9 - Talassemia não especificada	J96.0 - Insuficiência respiratória aguda Y44.6 - Efeitos adversos do sangue natural e produtos do sangue T80.8 - Outras complicações subsequentes à infusão, transfusão e injeção terapêutica D56.9 - Talassemia não especificada R54X - Senilidade

* corresponde as linhas referentes as causas que contribuíram para o óbito.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo descreveu o registro de 64.055 notificações de eventos adversos relacionados a sangue e derivados reportados no banco de dados público de hemovigilância da Anvisa, além de especificar óbitos associados à eventos transfusionais. Os dados dos quatro últimos anos disponíveis (2017 a 2020) no Notivisa representam, juntos, 91% dos registros. A tendência de notificações mostrou um padrão de aumento durante o período de estudo. Esses achados podem ser reflexo da estruturação do sistema de hemovigilância, da melhora do processo de notificação e desenvolvimento de sistemas de treinamento (MARDANI; BALALI, 2020).

Na Índia, em decorrência da implantação do sistema de farmacovigilância no país foram observadas 3.903 reações adversas transfusionais, atingindo 3.807 pacientes, entre janeiro/2013 e abril/2016 (BISHT *et al*, 2018). O sistema *Tranfusion Reactions in Patients* (TRIP) da Holanda tem reportado os casos de reações transfusionais anualmente desde 2009. Em 2017, último ano com dados disponíveis no *website*, o sistema recebeu 2.131 notificações de casos relacionados à hemovigilância (TRIP, 2017). Já o sistema iraniano de hemovigilância identificou em um período de cinco anos 20.062 notificações (média de 4.012 notificações por ano), sendo que 0,14% das transfusões no país tiveram alguma reação relacionada (MARDANI; BALALI, 2020).

Diferenças entre os números de notificações entre as regiões podem ser o reflexo dos recursos empregados pelo sistema do país, grau de implantação do sistema de vigilância e a possibilidade de observação longitudinal. Além disso, o grau de geração de informações relacionadas ao acompanhamento ou padronização de procedimentos pode aumentar a interpretabilidade e direcionar ações (BISHT *et al*, 2018; MARDANI; BALALI, 2020).

Na presente análise, as reações adversas foram mais frequentes em indivíduos com 70 anos ou mais. Pode-se atribuir o fato a existência de doenças pré-existentes e a hospitalização, comuns a indivíduos dessa idade, a esse quadro. Em estudo brasileiro foi apontado que de 3.435 transfusões realizadas no hospital, mais de um terço foi para direcionada para pacientes idosos, o que corrobora com o levantamento dos dados realizados, sendo idosos um grupo que recebe mais transfusões que outros grupos etários e podem estar mais propensos a reações transfusionais, por exemplo (SOBRAL *et al*, 2020).

No Brasil, aproximadamente 26% das reações ocorreram em indivíduos com menos de 30 anos de idade. No Irã, cerca de 34% das reações transfusionais aconteceram nesta faixa etária (MARDANI; BALALI, 2020). Na Índia, 8,85% das reações transfusionais aconteceram em

pacientes pediátricos (BISHT *et al*, 2018), sendo que no Brasil aproximadamente 9% das reações ocorreram em crianças com até nove anos de idade. A indicação de hemoterapia nos indivíduos pediátricos segue os mesmos critérios quando comparados a adultos, pois, por mais que possuam questões fisiológicas e bioquímicas diferentes, o que é analisado são os riscos e os benefícios da transfusão. Outros estudos, como sintetizado por VOSSOUGHY e colaboradores, vão na contramão da análise desses dados, indicando que as crianças obtiveram quase o dobro de reações adversas quando comparadas aos adultos (VOSSOUGHY *et al*, 2018).

Na análise das notificações brasileiras os principais tipos de eventos encontrados foram reação febril não hemolítica, reação alérgica e outras reações imediatas. Assim como no Brasil, as duas principais reações transfusionais registradas no sistema iraniano de hemovigilância foram reação alérgica (41,52%) e reação febril não hemolítica (37,17%). Óbito foi registrado para seis pacientes (MARDANI; BALALI, 2020). Os dados do sistema indiano também se assemelham com o brasileiro, sendo a maioria das reações transfusionais categorizadas como reação febril não hemolítica (40,84%), seguida pela classificação outras reações (por exemplo: febre, calafrios, dor no local da infusão) (37,82%) e anafilaxia/reação de hipersensibilidade (12,68%) (BISHT *et al*, 2018).

A reação febril não hemolítica (RFNH) é a reação adversa com maior enfoque nas notificações. Essa reação ocorre por meio do aumento da temperatura corporal durante a hemoterapia ou após a transfusão. Outros sintomas comuns apresentados pelo paciente são cefaleia, náuseas, vômitos, hipertensão e hipotensão. A RFNH se desenvolve pelo reconhecimento e interação dos anticorpos citotóxicos do receptor com os antígenos HLA ou leucócitos específicos do doador, causando a liberação de citocinas e interleucinas na corrente sanguínea do receptor (BRASIL, 2007).

Por mais que a RFNH tenha sido o caso com o maior número de registro, as notificações por reações alérgicas foram as que predominaram em 12 Unidades Federativas do Brasil - Acre, Alagoas, Bahia, Goiás, Maranhão, Mato Grosso, Paraíba, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Santa Catarina e Sergipe. O mecanismo das reações alérgicas (RA) se dá mediante o aparecimento de reações cutâneas decorrentes da hemoterapia. Essas reações acontecem devido a presença de anticorpos anti- IgE ou anti- IgG do receptor com as proteínas dos hemocomponentes (BRASIL, 2017).

No Brasil, a aloimunização apareceu com 4,04% dos registros. Dados holandeses mostram o aparecimento de alo-anticorpos e a reação transfusional não hemolítica como as principais reações ao longo de uma série histórica entre 2010 e 2017 (TRIP, 2017). A

aloimunização consiste no aparecimento no receptor de novo anticorpo, clinicamente significativo, contra antígenos eritrocitários (BRASIL, 2017).

Os dados sobre reações transfusionais no sistema holandês também destacam o aumento no número de notificações de sobrecarga circulatória associada à transfusão, sendo responsáveis por 27,27% das reações graves (TRIP, 2017). No Brasil, esta reação aconteceu em 4,20% dos registros (quarto lugar entre as causas). Esse tipo de reação inclui o desenvolvimento de um dos quatro sinais a seguir dentro de seis horas da transfusão: dificuldade respiratória aguda, taquicardia, aumento da pressão arterial, edema pulmonar ou evidência de agravamento. Esse tipo de evento é uma das principais causas de óbito notificados nos sistemas de hemovigilância do Reino Unido e dos Estados Unidos (BOLTON-MAGGS; COHEN, 2013).

Em 2017 foi registrado uma complicação infecciosa relacionada com a transmissão de hepatite B na Holanda (TRIP, 2017). O risco de infecções relacionados à transfusão tem diminuído significativamente em decorrência da seleção do doador pela entrevista e rastreamento pelos exames laboratoriais (MARDANI; BALALI, 2020; HENDRICKSON; HILLYER, 2009). No Brasil, por conta do aumento do número de pessoas infectadas com o vírus HIV, foi criada no Brasil, a Lei nº 10.205 de 21 de março de 2001, conhecida como a Lei do sangue ou Lei Betinho. Após a sua implementação, o número de casos de doenças infecciosas transmitidas por transfusões sanguíneas passou a ser nulo por conta da implementação (BRASIL, 2001).

Concentrado de hemácias e concentrado de plaquetas foram os dois principais tipos de hemocomponentes responsáveis pelos eventos adversos transfusionais na análise do sistema brasileiro. No sistema holandês (2017) dados similares foram encontrados: concentrado de hemácias foram responsáveis por 1692 (76 graves) notificações e concentrado de plaquetas por 267 (33 graves) notificações (TRIP, 2017).

Mardani e Balali (2020) ao analisarem trabalhos de diversas partes do mundo identificaram que o concentrado de hemácias é imputado nas reações transfusionais em diferentes regiões. O consumo elevado de infusões desses componentes pode ser uma explicação para este resultado, mas a qualidade dos componentes do sangue e as características do receptor também devem ser avaliados (MARDANI; BALALI, 2020; KATO *et al*, 2013).

A transfusão de concentrados de hemácias tem baixa incidência da RFNH (variando de 0,33% a 6% para transfusões de concentrados de hemácias não desleucocitados e de 0,11% a 0,5% para transfusões de concentrados de hemácias desleucocitados). Diferente do caso de transfusões de concentrados de hemácias, as transfusões de concentrados de plaquetas têm um

índice de 30% de pacientes que apresentaram o quadro de RFNH em suas primeiras transfusões. Essas reações são eventos comuns na clínica médica, ou seja, deve ser caracterizada como erro que não agrave do processo de hemoterapia (BRASIL, 2017).

Os dados do sistema brasileiro de hemovigilância retornaram 185 registros de óbito (0,30% do total). Nos dados indianos, 0,45% dos pacientes evoluíram para óbito após a transfusão (BISHT *et al*, 2018). Dados de 2012 do Reino Unido reportavam que a chance de óbito devido a uma transfusão era de 1 a cada 322.580 componentes administrados e que a chance de morbidade grave era de 1 em cada 20.413 componentes administrados (BOLTON-MAGGS; COHEN, 2013). Nos Estados Unidos, foram reportados ao *Food and Drug Administration* (FDA), entre 2008 e 2012, 198 óbitos associados a reações transfusionais, ou seja, uma média de aproximadamente 40 óbitos por ano. As duas principais complicações relacionadas ao óbito foram transfusão relacionada com dano agudo aos pulmões (37%), reação hemolítica (não ABO) (16%) e reação hemolítica (ABO) (11%) (BOLTON-MAGGS; COHEN, 2013).

Análises em fontes de informações a respeito de transfusões na Coréia do Sul identificaram 32 casos de eventos transfusionais por incompatibilidade do sistema ABO. Desses casos, quatro tiveram como desfecho óbito (CHOI *et al*, 2020). No Brasil, a incompatibilidade do sistema ABO é evitada no processo de triagem do doador e receptor (BRASIL, 2015).

No mundo, existem algumas estratégias com vistas ao aprimoramento da vigilância ativa dos componentes, podendo levar ao aumento das notificações. Algumas medidas como registro de captura das temperaturas e da pressão arterial antes e após a transfusão para detecção de reação febril ou reações hipotensivas pode ser uma estratégia. O teste periódico e sistemático dos recursos em usuários frequentes pode ser mais apropriado, incluindo pacientes com doença falciforme ou câncer ou doenças cardiovasculares (ROGERS; ROHDE; BLUMBERG, 2016).

O *Scandinavian donations and transfusions* (SCANDAT) é um exemplo de conjunto de dados de saúde, que vincula doadores e receptores de sangue e componentes do sangue da Suécia e na Dinamarca ao registro nacional de saúde (ZAHO *et al*, 2020). Outros pontos internacionais são o *International Haemovigilance Network* (IHN), que tem como finalidade oferecer educação e suporte na área (IHN, s/d), e o *Blood safety and availability* da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020) que oferece informações para vigilância e melhorias na segurança do sangue.

6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo foi baseado nos dados públicos de notificações de eventos adversos ao sangue e componentes disponibilizados pela Anvisa (registrados no Notivisa) e nos dados do SIM, ambos bancos de dados secundários. Uma limitação do estudo se refere a própria natureza dos dados, que se baseia no registro realizado por diferentes partes que compõe o sistema nacional de hemovigilância, podendo haver variações relacionados ao conhecimento dos agentes responsáveis. Além disso, destaca-se a possível subnotificação das reações transfusionais, o que interfere diretamente no total de notificações avaliadas.

7 CONCLUSÃO

Os dados públicos de hemovigilância brasileiros permitem o acesso a informações para estimar e rastrear a ocorrência de eventos adversos transfusionais. O presente estudo foi baseado nas 64.055 notificações de reações adversas transfusionais notificadas no Notivisa e nos dados de óbito registrados no SIM. Os resultados refletem o aumento do número de notificações ao longo dos anos e dos esforços realizados para aumentar a sensibilidade das informações reportadas.

A importância do monitoramento se dá uma vez que a transfusão é um processo complexo de múltiplos passos e que envolve diferentes profissionais (desde a triagem do doador, processamento do material coletado e administração do recebedor). As várias etapas do processo podem ser envolvidas em diferentes riscos como: avaliação da segurança da doação, avaliação do recebedor e decisão pela transfusão, transferência entre o laboratório e o local da transfusão, checagem na administração e monitoramento de incidentes adversos. É válido ressaltar que para maiores índices de notificações é preciso treinamento para profissionais de saúde envolvidos no processo de hemoterapia e hemovigilância, a fins de diminuir as subnotificações transfusionais que são responsáveis pela baixa adesão das notificações compulsórias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAIOCHI, E.; NARDOZZA, L. M. M. Aloimunização. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 6. P. 311-319. 2009.

BISHT, A *et al.* Haemovigilance Programme of India: Analysis of transfusion reactions reported from January 2013 to April 2016 and key recommendations for blood safety. **Asian Journal of Transfusion Science**, v. 12, n.1, p. 1-7. 2018.

BOLTON-MAGGS, P. H. B.; COHEN H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. **British Journal of Haematology**, v. 163, n. 3. 303-14. 2013.

BRASIL. Lei 10.205, 21 de março de 2001. Regulamenta o § 4º do art. 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: Brasília, DF, ano CXXXIX, n. 57, p. 1, col 1, 22 mar 2001.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Hemovigilância: manual técnico para investigação das reações transfusionais imediatas e tardias não infecciosas / Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. – Brasília: Anvisa, 2007. 124 p.

BRASIL. **Guia para uso de hemocomponentes** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – 2. ed., 1. Reimpressão Brasília: Ministério da Saúde, 2015.136 p

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Marco conceitual e operacional de hemovigilância: guia para a hemovigilância no Brasil**. 2015. 74p.

CHOI, S *et al.* ABO-Incompatible Transfusion Events Reported in Written Judgments and in the Korean Hemovigilance System. **Annals of Laboratory Medicine**, v. 41, n. 5, p. 493-498. 2021.

CRISAN M, DZIERZAK E. The many faces of hematopoietic stem cell heterogeneity. **Development**, v. 143, n. 24, p. 4571-4581. 2016.

GONÇALVES, L. A. **Hemovigilância - Investigação de subnotificação de reação transfuncional**. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, p. 101. 2018.

GRANDI, J. L *et al.* Hemovigilance: the experience of transfusion reaction reporting in a Teaching Hospital. **Revista da Escola de Enfermagem**, v. 52, p. e03331. 2018.

HENDRICKSON, J. E; HILLYER, C. D. Noninfectious serious hazards of transfusion. **Anesthesia and Analgesia**, v. 108, n. 3, p.759-69. 2009.

INTERNATIONAL HAEMOVIGILANCE NETWORK (IHN). s/d. Disponível em: <https://www.ihn-org.com/>. Acesso em 19 set 2021.

JUNQUEIRA, P. C.; ROSENBLIT, J.; HAMERSCHLAK, N. História da Hemoterapia no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, n. 3. P. 201-207. 2005.

KATO H. *et al.* Incidence of transfusion-related adverse reactions per patient reflects the potential risk of transfusion therapy in Japan. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 140, n. 2, p. 219–224. 2013.

LEAROYD, P. The history of blood transfusion prior to the 20th century – Part 1. **Transfusion Medicine**, v. 22, n. 5, p. 308-314. 2012.

MARDANI, A.; BALALI, M. R. Transfusion reactions: A retrospective analysis of the Iranian national haemovigilance system (INHS) data. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 59, n. 4, p. 102767. 2020.

OLIVEIRA *et al.* Eventos adversos notificados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA): Brasil, estudo descritivo no período 2006 a 2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 4, p. 671-678. 2013

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Blood safety and availability**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>. 2020. Acesso em 19 set 2021.

RIEUX C *et al.* French hemovigilance network. Delayed hemolytic transfusion reaction in the French hemovigilance system. **Transfusion Clinique Et Biologique**, v. 26, n. 2, p. 109-111. 2019.

ROGERS, M. A. M; ROHDE, J. M.; BLUMBERG, N. Haemovigilance of reactions associated with red blood cell transfusion: comparison across 17 Countries. **Vox Sanguinis**, v. 110, p. 266-277. 2016.

SALDANHA, R. F.; BASTOS, R. R.; BARCELLOS, C. Microdatasus: pacote para download e pré-processamento de microdados do departamento de informática do SUS (DATASUS). **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 9, p. e00032419. 2019.

SILVA, J *et al.* Regulação de sangue no brasil: contextualização para o aperfeiçoamento. **Pan American Journal of Public Health**, v. 38, n. 4, p. 333-338. 2015.

SOBRAL, P. A. S.; GÖTTEMS, L. B. D.; SANTANA, L. A. Hemovigilance and patient safety: analysis of immediate transfusion reactions in elderly. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, suppl 3, p. e20190735. 2020.

SUDDOCK, J. T.; CROOKSTON, K. P. **Transfusion reactions**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430685/>. Acesso em 19 maio 2021.

TRIP Report 2017. **Hemovigilance. Extended version. 2017**. Disponível em: <https://www.notifylibrary.org/sites/default/files/TRIP%20hemovigilance%202017.pdf>. Acesso em 18 set 2021.

VAMVAKAS, E. C.; BLAJCHMAN, M. A. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. **Blood**, v. 113, n. 15, p. 3406-3417. 2009.

VENÂNCIO, J (org). **Hemoterapia: Uma abordagem histórica e social**, v 1, Editora Fiocruz; coedição: OPAS/ OMS. 2000. 164p.

VOSSOUGH, S. et al. Provider trends in paediatric and adult transfusion reaction reporting. **Vox sanguinis**, v. 114, n. 3, p. 232-236. 2019.

ZAGO, M.; FALCÃO, R.; PASQUINI, R. **Tratado de hematologia**. 1 ed. Belo Horizonte: Editora Atheneu. 2014. 924p.

ZHAO J. *et al.* The Swedish Scandinavian donations and transfusions database (SCANDAT3-S) – 50 years of donor and recipient follow-up. **Transfusion**, v. 60, n. 12, p. 3019-27.