

## Biovigilância e notificação de eventos adversos na doação e transplante de órgãos: revisão sistemática

Biosurveillance and reporting of adverse events in organ donation and transplantation: a systematic review  
 Biovigilancia y notificación de eventos adversos en la donación y trasplante de órganos: revisión sistemática

Bartira de Aguiar Roza<sup>1</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-6445-6846>

Leticia de Fátima Lazarini<sup>2</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-1377-8690>

Patricia Treviso<sup>3</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-5015-6797>

Valter Duro Garcia<sup>4</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-7394-1501>

Lígia Câmera Pierrotti<sup>5</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-0216-3028>

Janine Schirmer<sup>1</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-0783-2961>

Maria Helena Costa Amorim<sup>1</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-4252-7092>

Isabel Cristina Kowal Olm Cunha<sup>1</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-6374-5665>

### Como citar:

Roza BA, Lazarini LF, Treviso P, Garcia VD, Pierrotti LC, Schirmer J, et al. Biovigilância e notificação de eventos adversos na doação e transplante de órgãos: revisão sistemática. Acta Paul Enferm. 2023;36:eAPE00101.

### DOI

<http://dx.doi.org/10.37689/acta-ape/2023AR00101>



### Descritores

Biovigilância; Obtenção de tecidos e órgãos; Transplante de órgãos; Erros médicos; Near miss

### Keywords

Biosurveillance; Tissue and Organ procurement; Organ transplantation; Medical errors; Near miss

### Descriptores

Biovigilancia; Obtención de tejidos y órganos; Trasplante de órganos; Errores médicos; Near miss

### Submetido

24 de Janeiro de 2022

### Aceito

20 de Junho de 2022

### Autor correspondente

Leticia de Fátima Lazarini  
 E-mail: leflazarini@gmail.com

### Editor Associado (Avaliação pelos pares):

Alexandre Pазetto Balsanelli  
<https://orcid.org/0000-0003-3757-1061>  
 Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

## Resumo

**Objetivo:** Sintetizar e avaliar criticamente as evidências científicas oriundas de estudos observacionais sobre sistemas de biovigilância e notificação de eventos adversos na doação e transplante de órgãos.

**Métodos:** Revisão sistemática de estudos observacionais seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas (REBRATS) e *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA). Foram incluídos estudos primários e relatos de caso conduzidos sobre biovigilância e/ou eventos adversos na doação e/ou transplante de órgãos, sem restrição de data de publicação ou idioma. Foram utilizadas seis bases de dados eletrônicas para a realização das buscas na literatura científica: - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) (via PubMed), *Excerpta Medica Database* (Embase), *Web of Science*, LILACS, Scopus e a biblioteca eletrônica Scielo. Realizou-se também busca de dados nas seguintes bases secundárias: *Notify - World Health Organization* (WHO), Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e *Google Scholar*. Para a avaliação da qualidade dos estudos foi utilizada a ferramenta MINORS.

**Resultados:** Foram identificados 551 estudos, após as etapas de avaliação, foram incluídos oito deles para a revisão sistemática. Estes foram divididos entre resultados, processos e estratégias de prevenção de eventos adversos. Quanto a classificação da qualidade dos estudos, dois obtiveram classificação boa.

**Conclusão:** Os resultados apontam a ocorrência de eventos adversos ocorridos em alguma etapa do processo de doação e transplante de órgãos e tecidos, como: reações adversas relacionadas a medicamentos; neurotoxicidade; aumento do tempo de hospitalização; reintervenções cirúrgicas; queda; coma; óbito; falha ou perda do enxerto. Destaca-se que os eventos adversos possivelmente ainda são subnotificados.

## Abstract

**Objective:** To synthesize and critically evaluate the scientific evidence from observational studies on biosurveillance systems and adverse event reporting in organ donation and transplantation.

**Methods:** Systematic review of observational studies following the recommendations of the Methodological Guidelines (REBRATS) and Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA). Primary studies and case reports on biosurveillance and/or adverse events in organ donation and/or transplantation, without restriction of publication date or language were included. Six electronic databases were used in the scientific literature search: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) (via PubMed), Excerpta Medica Database (Embase), Web of Science, LILACS, Scopus and the electronic library

<sup>1</sup>Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>4</sup>Irmãdade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

<sup>5</sup>Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

**Conflitos de interesse:** Embora Roza BA e Schirmer J sejam Editoras Associada e Chefe respectivamente, ambas não participaram do processo de avaliação pelos pares.

Scielo. A data search was also performed in the following secondary databases: Notify - World Health Organization (WHO), Pan American Health Organization (PAHO) and Google Scholar. The MINORS tool was used to assess the quality of studies.

**Results:** 551 studies were identified, and after the evaluation steps, eight of them were included in the systematic review. These were divided into results, processes and strategies for preventing adverse events. Regarding the classification of the quality of studies, two obtained a good classification.

**Conclusion:** The results indicate the occurrence of adverse events at some stage of the organ and tissue donation and transplantation process, such as: adverse drug-related reactions; neurotoxicity; longer length of hospital stay; surgical reinterventions; falls; coma; death; graft failure or loss. The fact that adverse events are possibly still underreported is noteworthy.

## Resumen

**Objetivo:** Sintetizar y evaluar críticamente las evidencias científicas provenientes de estudios observacionales sobre sistemas de biovigilancia y notificación de eventos adversos en la donación y trasplante de órganos.

**Métodos:** Revisión sistemática de estudios observacionales guiada por las recomendaciones de las Directrices Metodológicas (REBRATS) y *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA). Se incluyeron estudios primarios y relatos de caso realizados sobre biovigilancia o eventos adversos en la donación o trasplante de órganos, sin restricción de fecha de publicación o idioma. Se utilizaron seis bases de datos electrónicas para realizar las búsquedas en la literatura científica: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) (via PubMed), *Excerpta Medica Database* (Embase), *Web of Science*, LILACS, Scopus y la biblioteca electrónica Scielo. También se realizó la búsqueda de datos en las siguientes bases secundarias: *Notify - World Health Organization* (WHO), Organización Panamericana de la Salud (OPS) y *Google Scholar*. Para evaluar la calidad de los estudios se utilizó la herramienta MINORS.

**Resultados:** Se identificaron 551 estudios y, luego de las etapas de evaluación, se incluyeron ocho en la revisión sistemática, que fueron divididos entre resultados, procesos y estrategias de prevención de eventos adversos. Respecto a la clasificación de la calidad de los estudios, dos obtuvieron una clasificación buena.

**Conclusión:** Los resultados indican casos de eventos adversos ocurridos en alguna etapa del proceso de donación y trasplante de órganos y tejidos, como: reacciones adversas relacionadas con medicamentos, neurotoxicidad, aumento del tiempo de hospitalización, reintervenciones quirúrgicas, caída, coma, fallecimiento, falla o pérdida del injerto. Se destaca que los eventos adversos probablemente aún son subnotificados.

## Introdução

A preocupação com a segurança do paciente e com a qualidade dos processos que envolvem o cuidado à saúde tem mobilizado equipes e instituições quanto à maior vigilância nos processos. Na área da doação e transplante, esse movimento denomina-se biovigilância e visa maior segurança nos procedimentos que envolvem o uso terapêutico de células, tecidos e órgãos humanos para transplante, desde a doação até a evolução clínica do receptor e do doador vivo.

<sup>(1)</sup> De forma a contribuir para a prevenção de riscos e eventos adversos, a biovigilância objetiva obter e disponibilizar informações sobre riscos e eventos adversos e implantar medidas de monitoramento e controle de processos.<sup>(2)</sup>

A biovigilância tem sido prioridade no mundo, tendo em vista a sua relevância e contribuição para a segurança do paciente, a segurança de profissionais da saúde, além da redução de custos decorrentes de eventos adversos. A exemplo disso, cita-se a implantação do processo de biovigilância em diversos países, como por exemplo: Canadá, Estados Unidos, Reino Unido, Portugal, Espanha, Itália e Austrália, os quais têm se destacado no cenário mundial em virtude das ações que vêm sendo implantadas, como

a realização de notificações de ocorrências ou mesmo de situações de risco, a implantação de medidas de segurança e o compartilhamento de informações e dados, contribuindo para o aprendizado e a prevenção de novas ocorrências.<sup>(1)</sup>

No Brasil, a política de vigilância sanitária foi criada a partir da Portaria GM/MS nº 1.660/2009, determinando ações, sob a coordenação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), para o monitoramento, a análise e a investigação dos eventos adversos e das queixas técnicas relacionados aos serviços e aos produtos na fase de pós-uso/pós-comercialização no Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (VIGIPOS), no âmbito do qual se inclui o uso de células, tecidos e órgãos humanos com o objetivo de promover o acesso da população a esses produtos de forma segura e obedecendo aos princípios bioéticos e legais.<sup>(3)</sup>

Em alinhamento com o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), a Portaria GM/MS nº 529/2013,<sup>(4)</sup> em 20 de fevereiro de 2020, foi aprovada pela Diretoria Colegiada da Anvisa a RDC nº 339, que dispõe sobre a instituição do Sistema Nacional de Biovigilância. Trata-se do primeiro marco regulatório relacionado ao tema no Brasil.<sup>(2)</sup> O projeto que visa a implantação do Sistema Nacional de Biovigilância

ocorre por meio de um acordo que envolve a Escola Paulista de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

O primeiro relatório de biovigilância brasileiro foi publicado em 2020 com o objetivo de disponibilizar à comunidade informações sobre eventos adversos (EA) decorrentes dos transplantes de órgãos e tecidos notificados à Anvisa entre 2015 a 2018, estabelecendo, dessa forma, um marco de referência para a implantação de ações de monitoramento nas instituições de saúde e, assim, o fortalecimento das atividades de vigilância, garantindo a segurança do paciente e processos e serviços de qualidade.<sup>(5)</sup> A publicação desse relatório fortalece as atividades na área de Biovigilância.

No período avaliado, foram notificadas 331 reações adversas por meio do formulário do FormSus de reações adversas da biovigilância, sendo 22 notificações em 2015, 57 em 2016, 128 em 2017 e 124 em 2018, evidenciando um número crescente de notificações entre 2015 e 2017 e uma leve diminuição em 2018. As infecções representam a maior parte das reações adversas (RA) informadas (34,74%), seguidas das complicações perioperatórias, com 13,6%, e das neoplasias, com 2,11%. As notificações foram realizadas por 56 estabelecimentos de saúde, sendo que, destes, 28 serviços pertencem à Rede Sentinela.<sup>(5)</sup> Destaca-se que, no período a que se refere o relatório, foram realizados no Brasil 91.266 transplantes (células, tecidos e órgãos), denotando, possivelmente, subnotificação de EA.

Destaca-se ainda, que tal relatório visa também promover o aumento das notificações, e que notificar a ocorrência de evento adverso (EA) é uma determinação das resoluções RDC/ Anvisa nº55, de 11 de dezembro de 2015 (que dispõe sobre as Boas Práticas de Tecidos Humanos) e RDC/Anvisa nº 214, publicada em sete de fevereiro de 2018 (que dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica).<sup>(6,7)</sup>

Dessa forma, considerando a relevância do processo de doação e transplantes, bem como a sua complexidade e os seus riscos, e diante das iniciativas de biovigilância que vêm sendo implantadas

em âmbito mundial, incluindo no Brasil, sentiu-se a necessidade de realizar uma revisão sistemática com o objetivo de sintetizar e avaliar criticamente as evidências científicas oriundas de estudos observacionais sobre sistemas de biovigilância e notificação de eventos adversos na doação e transplante de órgãos.

## Métodos

Trata-se de revisão sistemática de estudos observacionais seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas para elaboração de revisão sistemática de estudos observacionais (REBRATS)<sup>(8)</sup> e *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA)<sup>(9)</sup> como um guia de relato para esta revisão. Foram incluídos estudos primários (transversais, estudos de coorte e caso-controle) e relatos de casos conduzidos sobre biovigilância e/ou eventos adversos na doação e/ou transplante de órgãos, sem restrição de data de publicação ou idioma.

A estratégia de busca foi realizada de acordo com a lista de verificação do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA).<sup>(9)</sup> Utilizou-se o acrônimo PECO (P - população, E - exposição, C - comparador, O - desfecho)<sup>(8,10)</sup> para elaborar a seguinte pergunta norteadora da revisão: quais as evidências científicas de sistemas de biovigilância e notificação de eventos adversos na doação e transplante de órgãos?

Foram utilizadas cinco bases de dados eletrônicas para a realização das buscas na literatura científica: - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE- via PubMed), *Excerpta Medica Database* (Embase), *Web of Science*, LILACS, Scopus e no diretório de revistas- Scielo. Realizou-se também busca de dados nas seguintes bases secundárias: *Notify - World Health Organization* (WHO), Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e *Google Scholar*.

Para a busca dos estudos utilizaram-se descritores controlados (termos MeSH, Entree e Descritores de Ciência da Saúde - DeCS), os termos foram combinados utilizando os operadores booleanos AND e OR, e a estratégia de busca foi orientada pela MEDLINE (Quadro 1) e adaptada às outras bases.

Após as buscas, a lista de referências dos estudos incluídos foi analisada manualmente para que fossem encontrados outros estudos relevantes a esta revisão. A busca e a pré-análise dos artigos selecionados foram realizadas por dois avaliadores independentes utilizando a ferramenta Rayyan<sup>(11)</sup> para garantir o cegamento dos avaliadores durante a avaliação dos pares e a organização e armazenagem das referências selecionadas. Os dados foram coletados no mês de março de 2021.

**Quadro 1.** Estratégia de busca para pesquisa nas bases de dados

Base de dados	Estratégia de busca
MEDLINE/ PubMed	((("safety management"[MeSH Terms] OR "Safety Culture"[All Fields] OR ("safety"[All Fields] AND "management"[All Fields]) OR ("culture"[All Fields] AND "safety"[All Fields]) AND "management"[All Fields]) OR "safety management"[All Fields] OR "cultures"[All Fields] AND "safety"[All Fields]) OR "Safety Cultures"[All Fields] OR "Hazard Management"[All Fields] AND "hazard"[All Fields]) OR "Hazard Control"[All Fields] OR ("safety management"[MeSH Terms] OR "Hazard Surveillance Program"[All Fields] AND ("transplants"[MeSH Terms] OR "Transplant"[All Fields] OR "Grafts"[All Fields] OR "Tissue Transplants"[All Fields] OR "tissue"[All Fields]) OR "Organ Transplants"[All Fields] AND ("tissue and organ procurement"[MeSH Terms] OR "Tissue Procurement"[All Fields] OR "Tissue Procurements"[All Fields] OR ("tissue and organ procurement"[MeSH Terms] OR ("tissue"[All Fields] AND "requests"[All Fields]) OR "Organ Donation"[All Fields] OR "tissue and organ procurement"[All Fields] OR ("card"[All Fields] AND "donor"[All Fields]) OR "tissue and organ procurement"[MeSH Terms] OR "tissue"[All Fields] AND "organ"[All Fields] AND "procurement"[All Fields] OR "tissue and organ procurement"[All Fields] OR "cards"[All Fields] AND "donor"[All Fields]) OR "Donor Card"[All Fields])

Após as buscas, artigos em duplicata foram excluídos. Os estudos foram analisados manualmente por dois revisores independentes, iniciando a análise dos artigos pelo título e resumo com base nos critérios de inclusão/exclusão. Os artigos que não atenderam aos critérios de inclusão também foram excluídos. Todos os artigos incluídos foram submetidos à análise do texto completo, por pares, a fim de selecionar os artigos elegíveis. Para esta revisão, o desfecho primário analisado foi a notificação dos eventos adversos relacionados à doação e/ou transplante de órgãos e tecidos, bem como os sistemas de biovigilância. Um terceiro revisor analisou as publicações para as quais não houve consenso entre os dois primeiros avaliadores.<sup>(12)</sup>

Foi utilizada uma planilha de extração dos dados. Os estudos foram identificados conforme método e desfecho, para facilitar a classificação e avaliação de cada estudo por dois revisores independentes, em caso de dúvida ou discórdia, um terceiro revisor foi chamado para avaliação.

A qualidade dos estudos e o risco de viés foram avaliados de modo independente por dois revisores, utilizando a ferramenta MINORS,<sup>(13)</sup> que conta com oito itens de análise para estudos sem grupo comparativo: 1- Objetivo claramente indicado; 2- Inclusão de pacientes consecutivos; 3- Coleta prospectiva de dados; 4- Desfechos adequados ao objetivo do estudo; 5- Avaliação imparcial dos desfechos do estudo; 6- Período de acompanhamento adequado ao objetivo do estudo; 7- Perda de acompanhamento menor que 5%; e 8 - Cálculo prospectivo do tamanho amostral. Cada informação é classificada de zero a dois, com os seguintes parâmetros: zero (0) para informação não relatada, um (1) para informação relatada, porém de forma inadequada, e dois (2) para informação relatada de forma adequada. Optou-se pela ferramenta MINORS para a avaliação da qualidade dos estudos pelo delineamento dos estudos observacionais encontrados.

Devido os desfechos dos estudos serem muito diferentes, não foi possível realizar meta-análise ou qualquer análise estatística nesta revisão.

Para garantir a confiabilidade dos dados, esta revisão sistemática foi protocolada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO/NHS) e seu registro é CRD42021225545.

## Resultados

As buscas nas seis bases de dados eletrônicas resultaram em 551 estudos, foi identificada duplicidade em 29, os quais foram excluídos por meio da ferramenta Rayyan, resultando em 522 estudos que seguiram para o processo de seleção por título e resumo. Foram excluídos 499 estudos por não atenderem aos critérios de inclusão pré-estabelecidos. A exclusão por título e resumo resultou na seleção de 23 estudos que seguiram para leitura na íntegra. Após a etapa de leitura exaustiva dos estudos na íntegra, outros 15 estudos foram excluídos por não atenderem aos objetivos da pesquisa, resultando em 8 artigos que foram incluídos para síntese qualitativa e análise. A seleção dos estudos é mostrada pela figura 1.

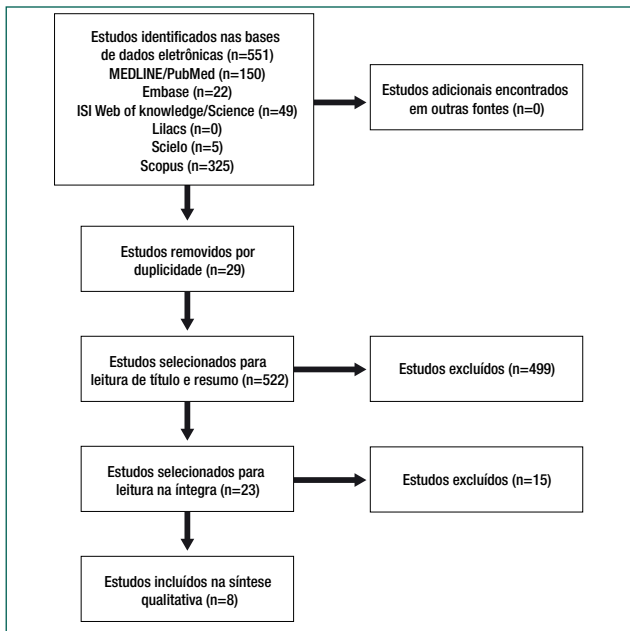


Figura 1. Fluxograma PRISMA para seleção dos estudos

Quanto às características dos estudos, a data de publicação variou entre 2013-2019, nos idiomas inglês e espanhol, estudos realizados em diversos países, e predominou o delineamento de estudo transversal. As principais características dos estudos incluídos na síntese desta revisão sistemática podem ser observadas no quadro 2.

A análise dos estudos possibilitou identificar riscos e eventos adversos relacionados à resultados e processos, além de estratégias e recomendações para melhor segurança no processo de transplantes (Quadro 3).

Os itens da escala MINORS são classificados como 0 (não reportado), 1 (relatado, mas inadequado) ou 2 (relatado e adequado). A pontuação máxima é de 16 para estudos não comparativos e 24 para estudos comparativos. Tal análise evidenciou que o estudo de Mareri<sup>(14)</sup> obteve menor pontuação (quadro 4).

**Quadro 2.** Síntese dos artigos incluídos no estudo

	Autor/Ano/Citação	Objetivo	Delineamento / amostra	Intervenções	Desfechos	Principais resultados	Categoria
A7	Mareri M, Filippetti M, Ghirardini A, Vespasiano F, Ciaccio P, Costa AP (2011) <sup>(14)</sup>	Descrever o funcionamento do Portal EURO CET e o sistema de biovigilância na Europa.	Relato de caso.  Descrição da Rede EURO CET, Autoridades competentes (CA) e Estabelecimentos autorizados de tecidos (TEs)	Descrição da Rede EURO CET, Autoridades competentes (CA) e Estabelecimentos autorizados de tecidos (TEs)	Existem 33 países vinculados ao EURO CET e 57 Cas (Autoridades Competentes). 3.974 TEs (estabelecimentos autorizados de tecidos) são registrados: 1.108 para tecidos, 1.480 para células progenitoras hematopoiéticas e 1.386 para reprodução assistida.	Com base em cooperação com as AC, o EURO CET representa as na Rede europeia. O Portal contribui para o sistema de biovigilância na Europa.  Os estados membros da EU contam com o portal web e banco de dados, que contribui para a tomada de decisões baseada em fatos e diretrizes.	Recomendações
b1	Ali AK (2013) <sup>(15)</sup>	Identificar e caracterizar riscos e eventos adversos graves associados à exposição ao BRM ( <i>Biologic Response Modifiers</i> ) em pacientes transplantados de órgãos em um ambiente do mundo real.	Estudo observacional transversal. Amostra: 12.151 relatórios de eventos adversos	Análise de eventos adversos notificados ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos. Foram analisados eventos adversos referentes à medicamentos utilizados em pacientes transplantados de órgãos.	Foram analisadas 12.151 notificações classificadas como eventos graves. Destes, 6.749 (55%) relacionados ao sirolimus; 2317 (19%) ao micofenolato; 1067 (9%) à ciclosporina; 841 (7%) ao tacrolimus; 725 (6%) relacionado à imunoglobulina antitímocítica e 452 (4%) outros. Tipos de eventos adversos notificados: neurotoxicidade; hospitalização ou aumento do tempo de hospitalização; reintervenções; coma; óbito.	A utilização do BRM ( <i>Biologic Response Modifiers</i> ) para a profilaxia contra a rejeição de transplantes está associada a eventos adversos graves que podem ser fatais. Os especialistas em transplantes devem ter cuidado ao prescrever esses medicamentos para pacientes transplantados e devem monitorar o progresso dos pacientes em termos de segurança, tolerabilidade e resultados do transplante durante o período de exposição.	Resultados
c3	Stewart DE, et al. (2015) <sup>(16)</sup>	Descrever um processo de revisão de eventos adversos com base em análise de causa raiz em um centro de transplante de órgãos e, suas contribuições para a melhoria do processo.	Estudo observacional transversal retrospectivo.  Notificações de situações de segurança no período de 2012 a 2013, via portal on-line ou outras vias de geração de relatórios.	Analisados eventos adversos ou near miss relacionados ao transplante notificados no período de 2012 a 2013, via portal on-line ou outras vias de geração de relatórios.	De 2012 a 2013, 438 notificações de eventos adversos foram recebidos através do portal on-line ou outras vias de geração de relatórios, e cerca da metade eram autorrelatos. Falha de comunicação (22,8%) foi o tipo de evento mais comum. Eventos considerados erros evitáveis que levaram ao descarte de órgãos e quase acidentes. Entre os eventos relatados pela Organ Procurement Organização (OPOs), metade veio de apenas 10 das 58 instituições, enquanto metade dos eventos relatados por centros vieram de apenas 21 das 250 instituições. Treze (23%) OPOs e 155 (62%) centros de transplante relataram nenhum evento, sugerindo substancial subnotificação.	Em um ano foram notificados 438 eventos adversos. Sendo 50% destes autorrelatos. O evento mais comum estava relacionado à falha de comunicação. O estudo evidencia a subnotificação de EA.	Resultado

Continua...

Continuação.

	Autor/Ano/Citação	Objetivo	Delineamento / amostra	Intervenções	Desfechos	Principais resultados	Categoria
d2	Czerwi ski J, Kalici ski P, Danielewicz R (2015) <sup>(17)</sup>	Fornecer uma introdução às práticas cotidianas de transplante de órgãos de iniciativas legislativas nacionais e europeias para monitorar e gerenciar SAREs (reações adversas graves e eventos adversos), a fim de garantir a qualidade da doação de órgãos de doadores falecidos e vivos e a segurança de doadores e receptores em transplante intervivos.	Estudo observacional transversal prospectivo, descritivo. Analisados 129 notificações de eventos adversos (EA) e reações adversas (RA)	Foram analisadas 129 notificações de eventos adversos (EA) e reações adversas (RA) notificados no período de 2012 à 2013, referentes à doadores e receptores vivos. De um total de 3.223 órgãos transplantados.	No período analisado foram realizados 3.223 transplantes, sendo documentados 17 eventos adversos graves e 112 reações adversas (eventos em 0,5% e reações em 3,4% dos casos).	O objetivo do registro do SARE é coletar e gerenciar ocorrências relacionadas a doadores e receptores vivos, devido à qualidade do doador, do órgão e do processo de colheita e gerenciamento do órgão até a implantação. O sistema de monitoramento SARE objetiva a autoavaliação e o desenvolvimento e disseminação de informações sobre os perigos potenciais do transplante de órgãos. Considerando o pequeno número de SARE referido ao Poltransplant em 2012 (n = 64) e 2013 (n = 65), durante o qual o sistema de monitoramento foi totalmente implementado, os autores apontam que houve subnotificação. Segundo os autores, a subnotificação se dá devido receio dos centros de transplantes em revelar possíveis falhas.	Resultados
e6	Eguchi S, et al. (2017) <sup>(18)</sup>	Descrever o programa de defesa de doadores estabelecido pelo Hospital Universitário de Nagasaki e lançado para doadores vivos de fígado, medula, rim, pulmão e outros órgãos.	Estudo observacional, qualitativo. Relato de caso. Descrição de três casos.	O estudo descreve como a Universidade do Hospital de Nagasaki estabeleceu e implementou um Programa de Defesa de Doadores (DAT): um programa de gerenciamento de riscos para iniciação em caso de grave, persistente ou fatal comprometimento de um órgão, tecido ou transplante de células de um doador vivo.	O Hospital Universitário de Nagasaki estabeleceu um sistema de gerenciamento de risco chamado Time de Defesa do Doador (DAT). Estabeleceu também um sistema de comunicação e resposta ao governo local, mídia de massa, sociedades acadêmicas de transplantes e a Rede Japan Organ Transplant. Funções do DAT: prestar assistência ao doador e sua família e à equipe médica envolvida e comunicar informações precisas ao público sem demora; equipe de gerenciamento de riscos, composta por médicos e profissionais de diferentes áreas, como gerente de risco, conselheiro, porta-voz, responsável pelos assuntos jurídicos, bioeticista e assistente social.	O estudo descreve o processo de gerenciamento de risco denominado Time de Defesa do Doador (DAT) e estabelece estratégias de comunicação rápida e efetiva aos profissionais envolvidos no processo de doação e transplante, além das instituições envolvidas e população.	Recomendações
f5	Khorzad R, Montague E, Nannicelli AP, Woods DM, Ladner DP, Brown A, Holl JL (2018) <sup>(19)</sup>	Descrever um projeto de melhoria conduzido como parte do projeto Rede Unida para Compartilhamento de Órgãos.	Relato de casos. Amostra: participaram do estudo 42 médicos e funcionários de 10 de organizações de procura de órgãos e 2 centros de transplante nos Estados Unidos	Uma equipe interdisciplinar conduziu uma Análise de Modos e Efeitos de Falhas de Processo, laboratório simulações de rotulagem de órgãos durante a compra e uma avaliação heurística de um aplicativo de software de etiqueta para informar o design de TransNet, um sistema que usa a tecnologia de código de barras no ponto de recuperação de órgãos. Um total de 42 médicos e funcionários de 10 de organizações de procura de órgãos e 2 centros de transplante nos Estados Unidos participaram. Processos abordados: os principais recursos do sistema de etiquetagem reprojetoado inclui entrada dupla e independente de informações de etiqueta no aplicativo de software, uma máquina código de barras na etiqueta de cada órgão e uma impressora portátil para impressão de etiquetas no "ponto de uso".	A nova rotulagem, o TransNet, tornou-se obrigatório desde junho de 2017. O inquérito realizado sobre os adotantes iniciais, após 1 ano de uso, indica que o processo é mais seguro e mais eficiente. Implicações para a prática: Os resultados deste estudo sugerem que a aplicação de métodos de planejamento de qualidade, comuns em outros setores, ao redesenhar um processo de assistência à saúde, são valiosos e reveladores e deve ser adotado mais amplamente. A avaliação futura da eficácia da TransNet para reduzir incidentes de segurança é crítica. / PFMEA revelou 146 falhas potenciais, sendo 34 (23%) foram associados a uma etapa de verificação na rotulagem de órgãos e 56 (38%) tinham potencial para prejudicar um paciente ou resultar em perda de órgãos. O maior potencial de falhas por danos estava subjacente causas de baixa frequência (1 em 10.000 ou menos em 37 falhas, 1 em 5000 para 14 falhas e 1 em 2000 para 2 falhas). Três falhas tiveram causas com frequência moderada de 1 em 1000. Dois estavam relacionados à omissão de informações críticas (por exemplo, status da hepatite B, tempo de pinça) que foi escrito à mão e as etiquetas de embalagem externa, e um estava relacionado a um erro de entrada / transcrição de dados que pode ocorrer ao digitar resultados laboratoriais de imunologia na gestão de doadores software, DonorNet.	Os riscos e incidentes encontrados são referentes a erros de rotulagem das amostras devido a informações de fonte não confiáveis e erros de entrada de dados durante o registro de doadores no sistema OPO eletrônico. Estudo resultou em abrangente identificação de riscos de rotulagem de órgãos. Os achados denotam que o design do TransNet, um sistema implementado em OPOs nos Estados Unidos em 2014 e que atualmente tornou-se obrigatório.	Processo

Continua..

Continuação.

	Autor/Ano/Citação	Objetivo	Delineamento / amostra	Intervenções	Desfechos	Principais resultados	Categoria
g4	Mathur AK, Stemper-Bartkus C, Engholdt K, Thorp A, Dosmann M, Khamash H (2019) <sup>(20)</sup>	Descrever processo de análise de eventos adversos com base em análise de causa raiz em um centro de transplante de órgãos e suas contribuições para a melhoria do processo.	Estudo observacional transversal retrospectivo.  Amostra: analisados 1449 procedimentos de transplante	Análise de domínios de melhoria de qualidade identificados em revisões de casos departamentais em um centro de transplante de alto volume; As áreas específicas de melhoria do processo variam de acordo com a fase do tratamento centro de transplante / pré-transplante / doação: Cuidados operatórios e perioperatórios / Cuidados pós-transplante / doação - / Estatísticas descritivas das análises de casos departamentais realizadas de 26 de outubro de 2015 a 14 de maio de 2018 - eventos adversos por área/por órgão	Em 30 meses, foram analisados 1449 procedimentos de transplante e de doador vivo, com um total de 45 óbitos e 31 perdas de enxerto; 91 notificações: 43 relacionadas ao Tx de rim; 24 ao Tx de fígado; 10 ao Tx de pâncreas; 6 ao Tx de coração; 3 ao Tx de pulmão; 5 relacionadas ao doador vivo.  Setenta e nove itens do plano de ação foram identificados nos domínios de melhoria, incluindo erros na tomada de decisão clínica, comunicação, conformidade, documentação, seleção, gerenciamento de lista de espera e processos administrativos. O tempo médio para revisão foi de 83 dias e 6 dias para a conclusão do plano de ação.  A tomada de decisão clínica na fase pré-transplante foi identificada como uma oportunidade de melhoria em todos os programas.	A análise dos casos notificados, fornecem uma abordagem robusta para a revisão de eventos adversos do transplante.  O processo de análise de eventos adversos começa com a ocorrência e notificação de um evento adverso, incluindo mortes de pacientes, perdas de enxertos e outros pacientes segurança eventos. Esse processo inclui revisão exaustiva da linha do tempo narrativa, discussão multidisciplinar e criação de itens do plano de ação direcionados à melhoria de processos, usando métodos de melhoria de qualidade.	Processo
h8	Cohen J, Ashkenazi T (2019) <sup>(21)</sup>	Descrever a implementação e utilização de um sistema centralizado sistema de aconselhamento médico, baseado em um serviço de atendimento telefônico (voltado à mapear a segurança, qualidade e padronização do processo de doação).	Estudo observacional, prospectivo, quantitativo.	Análise de um serviço de aconselhamento médico centralizado (MAS - medical advisory service), criado em 2007 para responder a perguntas de profissionais de saúde sobre segurança de órgãos, determinação de morte encefálica e gerenciamento de doadores.  Dados coletados de 2007 a 2017 incluíram o número e o contexto de as consultas e o número médio de órgãos transplantado.	Amostra: 2.826 consultas realizadas ao serviço no período de 2007 à 2017 ao serviço de aconselhamento médico centralizado.  O contexto das consultas denota a formulação de protocolos relacionados a infecções de doadores e malignidade e dificuldades identificadas quanto à determinação de morte encefálica e subsequente implementação de soluções.	Estudo descreve a implementação e utilização de um sistema centralizado de aconselhamento médico, baseado em um serviço de atendimento telefônico. Autores sugerem que esse modelo possa fornecer um recurso valioso para melhorar a segurança, a qualidade e a padronização do processo de doação.	Recomendações

**Quadro 3.** Achados relacionados a resultados, processos e estratégias de prevenção de eventos adversos

<p><b>Resultados</b>                      Reações adversas relacionados à medicação<sup>(15)</sup>                      Neurotoxicidade<sup>(15)</sup>                      Aumento tempo de hospitalização<sup>(15)</sup>                      Reintervenção<sup>(15)</sup>                      Coma<sup>(15)</sup>                      Óbito<sup>(15,17,20)</sup>                      Falha ou perda do enxerto<sup>(15)</sup>                      Quedas<sup>(16)</sup></p>
<p><b>Processos</b>                      Subnotificação<sup>(16,17)</sup>                      Falhas na comunicação<sup>(16,19)</sup>                      Falha em sistemas de informação e ou em documentos<sup>(19,20)</sup>                      Erros de conformidade<sup>(20)</sup>                      Erros na tomada de decisão<sup>(20)</sup>                      Erros na seleção e gerenciamento de lista de espera<sup>(20)</sup>                      Erros de rotulagem<sup>(19)</sup>                      Falha na transcrição de informações e resultados laboratoriais e de imunologia<sup>(19)</sup></p>
<p><b>Estratégias de prevenção</b>                      Planejar estratégias de prevenção de EA e mitigação de riscos<sup>(19)</sup>                      Realizar gerenciamento de riscos<sup>(18,19)</sup>                      Implantar sistema de comunicação para apoiar profissionais na tomada de decisões<sup>(18,21)</sup>                      Implantar portal para apoio de familiares<sup>(14)</sup>                      Realizar banco de dados de situações de EA para análise e para apoiar a prevenção e tomada de decisões<sup>(14)</sup>                      Padronizar processos<sup>(14)</sup></p>

**Quadro 4.** Classificação da qualidade dos estudos e risco de vies de acordo com a ferramenta MINORS

Autor/Ano/Citação	n Eventos Adversos	Tempo de seguimento do estudo	Score MINORS
Mareri M, et al.(2011) <sup>(14)</sup>	3.974	02 anos	04
Ali AK (2013) <sup>(14)</sup>	12.151	15 anos	8
Stewart DE, et al. (2015) <sup>(16)</sup>	438	1 ano	15
Czerwiński J, Kaliciński P, Danielewicz R (2015) <sup>(17)</sup>	14.129	1 ano	14
Eguchi S, et al. (2017) <sup>(18)</sup>	3	Não reportado	05
Khorzad R, et al. (2018) <sup>(19)</sup>	52	Não reportado	11
Mathur AK, Stemper-Bartkus C, Engholdt K, Thorp A, Dosmann M, Khamash H (2019) <sup>(20)</sup>	1.449	2 anos e 6 meses	11
Cohen J, Ashkenazi T (2019) <sup>(21)</sup>	2.826	10 anos	10

**Discussão**

Os resultados do estudo mostram evidências científicas de eventos adversos ocorridos em alguma etapa do processo de doação e transplante de órgãos, como reações adversas relacionadas a medicamentos,<sup>(15)</sup> neu-

rotoxicidade,<sup>(15)</sup> aumento do tempo de hospitalização,<sup>(15)</sup> reintervenções cirúrgicas,<sup>(15)</sup> queda,<sup>(16)</sup> coma,<sup>(15)</sup> óbito,<sup>(16,17,20)</sup> falha ou perda do enxerto.<sup>(20)</sup> Entretanto, destaca-se que os dados de notificação de eventos adversos possivelmente ainda são subnotificados.<sup>(22,23)</sup>

Estudo realizado por Estrada e colaboradores<sup>(24)</sup> em uma instituição hospitalar universitária em Bogotá descreve a ocorrência de EA e os fatores de risco relacionados, apontando a falta de prevenção como uma das principais causas da ocorrência de EA. O estudo mostra que a ocorrência de EA ocasionou o aumento do tempo de hospitalização média de 17,5 dias, além de complicações graves, como o óbito. O estudo ainda reporta que a maioria dos EA analisados eram evitáveis e que, destes, mais de 80% foram classificados como graves.

O risco está presente em qualquer atividade assistencial e em qualquer etapa da doação e transplante. Entretanto, a ocorrência de um EA segue um trajeto em que muitas vezes as barreiras de segurança são transpostas. Os riscos podem ser gerenciados e mitigados, os eventos adversos, de modo geral, podem ser prevenidos se forem seguidos os protocolos de segurança, respeitando a cultura de segurança da instituição.<sup>(25)</sup>

Em estudo realizado na Colômbia e publicado em 2018,<sup>(26)</sup> foram analisadas as causas de 164 EA notificados em uma instituição hospitalar, e descreveram-se como causas de EA: descuido de profissionais, identificação incorreta de pacientes, não seguimento de rotinas e protocolos institucionais. O estudo também aponta que 58% dos EA analisados eram preveníveis. Além dessas causas, os EA relacionados a medicamentos também são significativos nos cuidados à saúde, correspondendo a 45% dos EA relacionados a medicamentos ou substâncias medicinais em uso terapêutico nos EUA.<sup>(27)</sup>

Os resultados evidenciam que a falha em processos e atividades, ou o não seguimento de protocolos e recomendações estão relacionados à ocorrência de EA.<sup>(28)</sup> Os estudos analisados trazem como causas da ocorrência de eventos adversos falhas na comunicação,<sup>(16,19)</sup> falha no registro de informações em sistemas e documentos,<sup>(19,20)</sup> além de erros na transcrição de informações e resultados laboratoriais e de imunologia;<sup>(19)</sup> erros de conformidade, isto é, falhas no não seguimento de rotinas e protocolos;<sup>(20)</sup> erros na tomada de decisão;<sup>(20)</sup> erros no gerenciamento da fila de espera;<sup>(20)</sup> erros de rotulagem dos órgãos ou tecidos doados.<sup>(19)</sup> Essas são situações que

colocam em risco o órgão/tecido doado e o receptor, impactando também em todo o processo de segurança e confiabilidade do processo de doação e transplantes.

A subnotificação endossa a importância de refletir e discutir sobre a segurança e o não seguimento de protocolos e medidas de prevenção de falhas. Denota também a importância do enfoque da cultura de segurança.<sup>(29)</sup> Analisar as razões da não notificação também é mister, para melhorar os registros e ter mais dados para embasar medidas de mitigação de riscos e prevenção de EA. De acordo com Almeida, de Jesus e Moraes,<sup>(22)</sup> a política de punição para quem falha ainda é predominante em diversas instituições, inibindo a notificação pelos profissionais. Os autores apontam que, para estabelecer um cenário de segurança nas instituições, é necessário que adotem um comportamento de aprendizagem contínua, a partir das notificações e da análise de como aconteceram, buscando estratégias de melhoria no processo assistencial e administrativo.<sup>(22)</sup>

Os estudos analisados nesta pesquisa abordam a necessidade de planejar e investir em estratégias de prevenção de EA e no gerenciamento e mitigação de riscos.<sup>(18,19)</sup> Dentre as estratégias visando maior segurança na tomada de decisão em diversas etapas do processo de doação e transplante, estão implantar ferramentas de comunicação segura, implantar sistema de comunicação para apoiar profissionais que estão na linha de frente, na assistência direta ao paciente, ou mesmo na área de gerenciamento da doação e transplante.<sup>(18,21)</sup> A família e a sociedade também devem ser incluídas no que concerne à comunicação efetiva, tanto em relação às orientações quanto ao autocuidado, como ao fluxo de atendimento, de elucidação de dúvidas e também de informações sobre como ocorre a doação e o transplante.<sup>(14)</sup>

Padronizar processos também é uma das estratégias que este estudo encontrou.<sup>(21)</sup> A padronização de processos propicia maior alinhamento das práticas, diminuindo o risco de falhas, seguindo o que está estipulado na instituição, com base em diretrizes e em evidências científicas. Entretanto, destaca-se que cada indivíduo deve ser assistido na sua singularidade.

Cada etapa do processo de doação e transplante de órgãos e tecidos é desenvolvida com rigor, ética, moral e seguindo os preceitos legais. Entretanto, a eventual ocorrência de falhas, eventos adversos, não



conformidades ou não seguimento de fluxos e protocolos predeterminados poderá acarretar na perda do potencial doador, na inviabilização de órgãos doados e viáveis para serem transplantados, e em danos ao receptor, além de outros prejuízos.<sup>(30)</sup>

Organizar um banco de dados de situações de eventos adversos ou de situações de quase ocorrência de EA, para posterior análise, realização de capacitações ou educação permanente, contribuem para a cultura de segurança, para o gerenciamento de riscos, para apoiar a prevenção e a tomada de decisões pelos profissionais envolvidos direta ou indiretamente no processo assistencial e gerencial da doação e transplante.<sup>(14,31,32)</sup>

Implantar na gestão dos sistemas de biovigilância voltados a mapear riscos, analisar eventos adversos e propor medidas da sua prevenção no processo de doação e transplante, são ações que têm sido desenvolvidas em diversos países como, por exemplo, Itália, Espanha, Estados Unidos, Austrália, e no Brasil, por meio da Agência de Vigilância Sanitária.<sup>(2,33)</sup>

Nesse contexto, os dados do presente estudo apresentam evidências científicas sobre sistemas de biovigilância e notificação de eventos adversos no processo de doação e transplante de órgãos e tecidos, evidenciando consequências da ocorrência de EA e causas relacionadas, além de apresentar estratégias para mitigar os riscos, prevenir a ocorrência de erros e de tornar a equipe mais preparada e habilitada para atuar com maior segurança e qualidade no processo de doação e transplante de órgãos e tecidos.

Como implicações dos resultados encontrados para a área da saúde ressalta-se que o estudo evidencia a importância da prática assistencial segura, de realizar as atividades inerentes ao processo de doação e transplante de órgãos e tecidos com qualidade e segurança para todos os envolvidos, seja doador, receptor e profissionais. Na prática clínica, a relevância de notificação de situações de risco, near miss e eventos adversos, e a partir destas ocorrências realizar a análise do ocorrido de forma a contribuir para o aumento da segurança e a melhoria dos processos.

Como estudos futuros, recomenda-se a análise de cultura de segurança nas instituições que realizam a doação e transplante.

Como limitação do estudo aponta-se a impossibilidade de ser realizada análise estatística e metanálise,

a partir dos seus resultados, e por tratar-se de revisão sistemática de estudos observacionais, a possibilidade de haver variáveis de confusão que podem gerar medidas de associação equivocadas. Outro fator limitador é a escassez de estudos referentes à biovigilância e estudos que descrevam a ocorrência de eventos adversos no processo de doação e transplante de órgãos e tecidos, acredita-se que pela insipiente notificação de EA por parte de profissionais e instituições de saúde. Ainda, aponta-se que, até o momento da busca, não foram identificados estudos clínicos randomizados.

## Conclusão

A implantação da gestão no sistema de biovigilância tem sido uma estratégia adotada por diversos países, incluindo o Brasil, visando fomentar a notificação de eventos adversos ocorridos durante o processo de doação e transplante de órgãos e tecidos, analisar os eventos notificados e propor medidas de prevenção e de redução dos riscos. Os resultados apontam a ocorrência de EA ocorridos em alguma etapa do processo de doação e transplante de órgãos e tecidos, como: reações adversas relacionadas a medicamentos; neurotoxicidade; aumento do tempo de hospitalização; reintervenções cirúrgicas; queda; coma; óbito; falha ou perda do enxerto. Destaca-se que os eventos adversos possivelmente ainda são subnotificados. As causas dos EA nem sempre são claras. Entretanto, os estudos analisados evidenciam que a falha em processos, o não seguimento de protocolos e diretrizes, falhas de comunicação, falha no registro de informações, falhas na transcrição de informações e resultados de exame, e erros de rotulagem de órgãos e tecidos acondicionados, entre outras, contribuem para a ocorrência de eventos adversos. Assim, destaca-se que sistemas de biovigilância podem contribuir para a qualidade, segurança e maior confiabilidade do processo de doação e transplantes de órgãos e tecidos.

## Referências

1. Roza B, Kusahara D, Pessoa J, Treviso P, Oliveira P, Leite R, et al. Modelos e iniciativas de biovigilância e transplante: uma revisão narrativa. *Vigil Sanitária Debate*. 2019;7(4):10-6.

2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada RDC Nº 339. Dispõe sobre a instituição do Sistema Nacional de Biovigilância. Brasília (DF): ANVISA; 2020 [citado 2020 Maio 25]. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3146460/RDC\\_339\\_2020\\_.pdf/b7b60dd9-ba54-4d91-b6db-8d3a2d369afb](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3146460/RDC_339_2020_.pdf/b7b60dd9-ba54-4d91-b6db-8d3a2d369afb)
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 1.660, de 22 de julho de 2009. Institui o sistema de notificação e investigação em vigilância sanitária Vigipos, no âmbito do sistema nacional de vigilância sanitária, como parte integrante do sistema único de saúde SUS. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2009 [citado 2020 Maio 25]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1660\\_22\\_07\\_2009.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1660_22_07_2009.html)
4. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 529. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNP). Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013 [citado 2020 Maio 25]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529\\_01\\_04\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html)
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Relatório de dados de eventos adversos 2015 a 2018. Biovigilância no Brasil. Brasília (DF): ANVISA; 2020 [citado 2021 Fev 22]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/3055469/1o+Relat%C3%B3rio+de+dados+de+Biovigil%C3%A2ncia/325bb60c-f1cf-46fe-97a4-0e06e27e8a76>
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 55. Dispõe sobre as Boas Práticas em Tecidos Humanos e Terapêutico. Brasília (DF): ANVISA; 2015 [citado 2020 Maio 25]. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC\\_55\\_2015\\_.pdf/57eb6007-b35e-4d15-992d-51118966450c?version=1.0](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2015_.pdf/57eb6007-b35e-4d15-992d-51118966450c?version=1.0)
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 214. Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências. Brasília (DF): ANVISA; 2018 [citado 2021 Fev 22]. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3078078/%281%29RDC\\_214\\_2018\\_.pdf/8abc5cb-bca6-4725-b9de-da584e3c024a](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3078078/%281%29RDC_214_2018_.pdf/8abc5cb-bca6-4725-b9de-da584e3c024a)
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognósticos. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014 [citado 2021 Fev 22]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/ct/PDF/diretrizes\\_metodologias\\_estudos\\_observacionais.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/ct/PDF/diretrizes_metodologias_estudos_observacionais.pdf)
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
10. Latorraca CO, Rodrigues M, Pacheco RL, Martimbianco AL, Riera R. Busca em bases de dados eletrônicas da área da saúde: por onde começar. *Diagn Tratamento*. 2019;24(2):59-63.
11. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5:210.
12. Lopes-Júnior LC, Lima RA, Olson K, Bomfim E, Neves ET, Silveira DS, et al. Systematic review protocol examining the effectiveness of hospital clowns for symptom cluster management in paediatrics. *BMJ Open*. 2019;9:e026524.
13. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg*. 2003;73(9):712-6.
14. Ali AK. pharmacovigilance analysis of serious adverse events reported for biologic response modifiers used as prophylaxis against transplant rejection: a real-world postmarketing experience from the US FDA adverse event reporting system (FAERS). *Int J Org Transplant Med*. 2013;4(2):62-71.
15. Czerwiński J, Kaliciński P, Danielewicz R. Serious adverse events and reactions in organ donation and transplantation: a web-net based nationwide system for reporting and monitoring. *Ann Transplant*. 2015;20:243-8.
16. Stewart DE, Tlusty SM, Taylor KH, Brown RS, Neil HN, Klassen DK, et al. Trends and patterns in reporting of patient safety situations in transplantation. *Am J Transplant*. 2015;15:3123-33.
17. Mathur AK, Stemper-Bartkus C, Engholdt K, Thorp A, Dosmann M, Khamash H. Identifying patterns of adverse events of solid organ transplantation through departmental case reviews. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3(3):335-43.
18. Khorzad R, Montague E, Nannicelli AP, Woods DM, Ladner DP, Brown A, et al. Redesigning transplant organ labeling to prevent patient harm and organ loss. *Progress Transplant*. 2018;28(3):271-7.
19. Eguchi S, Soyama A, Nagai K, Miyazaki Y, Kurihara S, Hidaka M, et al. The donor advocacy team: a risk management program for living organ, tissue, and cell transplant donors. *Surg Today*. 2017;47(8):980-5.
20. Mareri M, Filippetti M, Ghirardini A, Vespasiano F, Ciaccio P, Costa AP. The EUROCET Network: Support for Coding, Vigilance and Surveillance. *Transfus Med Hemother*. 2011;38:352-6.
21. Cohen J, Ashkenazi T. The implementation and utilization of an organ donation dedicated medical advisory service: A descriptive study. *Clin Transplant*. 2019;33(11):e13711.
22. Almeida HO, De Jesus AM, Morais CR. Eventos adversos relacionados à assistência em serviços de saúde: um desafio para segurança do paciente. *Cad Grad Cien Biol Saude*. 2020;6(2):11.
23. Maia, CS, Freitas DR, Gallo LG, Araujo WN. Notificações de eventos adversos relacionados com a assistência à saúde que levaram a óbitos no Brasil, 2014-2016. *Epid Serv Saúde*. 2018;27(2):1-10.
24. Estrada-Orozco K, Gaitán-Duarte H, Moreno S, Moreno-Chaparro J. Eventos hospitalares notificáveis: incidência e fatores contribuintes no serviço de cirurgia de um hospital de alta complexidade em Bogotá, Colômbia, 2017. *Colombian J Anesthesiology*. 2019;47(1):5-13.
25. Hessels A, Paliwal M, Weaver SH, Siddiqui D, Wurmser TA. Impact of patient safety culture on missed nursing care and adverse patient events. *J Nurs Care Qual*. 2019;34(4):287-94.
26. Gonzalez CE, Restrepo LD. Sucesos adversos relacionados con el acto quirúrgico en una institución de salud de tercer nivel. *Rev Cubana Salud Pub*. 2018;44(3):1-14.
27. Riaz M, Brown JD. Association of adverse drug events with hospitalization outcomes and costs in older adults in the USA using the Nationwide Readmissions Database. *Pharmaceut Med*. 2019;33(4):321-9.
28. Xelegati R, Gabriel CS, Dessotte CA, Zen YP, Évora YD. Eventos adversos relacionados ao uso de equipamentos e materiais na assistência de enfermagem a pacientes hospitalizados. *Rev Esc Enferm USP* 2019;53:e03503.
29. Siman AG, Cunha SG, Brito MJ. The practice of reporting adverse events in a teaching hospital. *Rev Esc Enferm USP*. 2017;51:e03243.
30. Knihs NS, Cabral AS, Magalhães AL, Barra DC, Lanzoni GM, Silva OM. Avaliação da cultura de segurança no processo de doação de órgãos. *Rev Bras Enferm*. 2020;73(2):e20180514.
31. Ramírez E, Martín A, Villán Y, Lorente M, Ojeda J, Moro M, et al. Effectiveness and limitations of an incident-reporting system analyzed by local clinical safety leaders in a tertiary hospital: Prospective evaluation through real-time observations of patient safety incidents. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(38):e12509.
32. Maguire EM, Bokhour BG, Wagner TH, Asch SM, Gifford AL, Gallagher TH, et al. Evaluating the implementation of a national disclosure policy for large-scale adverse events in an integrated health care system: identification of gaps and successes. *BMC Health Serv Res*. 2016;16(1):648.
33. Treviso P, Amorim MH, Schimer J, Roza BA. Biovigilância: qualidade e segurança no processo de doação e transplante de órgãos e tecidos [Editorial]. *Rev Sobecc*. 2020;25(1):1-2.