

# Eventos Adversos en la Donación y Trasplante de Células, Tejidos y Órganos

Sibele Maria Schuantes Paim<sup>1</sup> , Bartira de Aguiar Roza<sup>1</sup> , Janine Schirmer<sup>1</sup> 

1. Universidade Federal de São Paulo  – São Paulo (SP), Brasil.

 [https://doi.org/10.53855/bjt.v25i2.461\\_es](https://doi.org/10.53855/bjt.v25i2.461_es)

Autora correspondiente:  
sibele.schuantes@unifesp.br

Editora de Sección  
Ilka Boin

Recibido  
Abr. 14, 2022

Aprobado:  
Maio 3, 2022

Conflicto de interés  
Nada a declarar

Cómo Citar

Paim SMS, Roza BA, Schirmer J. Eventos Adversos en la Donación y Trasplante de Células, Tejidos y Órganos. BJT.2022. 25(02):e8222.<https://doi.org/10.53855/bjt.v25i2.461.es>

eISSN  
2764-1589



**Resumen:** **Objetivo:** Caracterizar los eventos adversos en la donación y trasplante de células, tejidos y órganos informados en el estado de São Paulo. **Método:** Estudio descriptivo con enfoque cuantitativo. Los datos fueron proporcionados por el Centro Estatal de Trasplantes del estado de São Paulo, a partir del “Formulario de notificación individual de reacciones adversas en Biovigilancia” de la plataforma FormSUS entre 2016 y 2019. Categorizados según la nomenclatura recomendada por la Organización Mundial de la Salud en cuanto a: naturaleza y tipo de evento, gravedad y imputabilidad. Análisis realizado mediante estadística descriptiva. **Resultados:** se caracterizaron 52 notificaciones, 90,4% relacionadas con el receptor, 78,8% de procedimientos alogénicos, 48,2% relacionadas con órganos y 44,2% con células madre hematopoyéticas. Las causas de notificación fueron infecciones (55,7%), otras causas (30,8%) y neoplasias (13,5%). La mayoría de los eventos informados tuvieron resultados moderados (44,3 %) y el 36,5 % de los informes se consideraron confirmados. **Conclusión:** Se logró identificar el escenario de biovigilancia en el estado, visualizando que los principales eventos adversos están relacionados al receptor de procedimientos alogénicos. Además, la mayor causa de eventos adversos en el estado de São Paulo son las infecciones, especialmente las causadas por *M. tuberculosis* y *K. pneumoniae*. La caracterización de estos eventos puede apoyar el desarrollo de estrategias de seguridad para prevenir la recurrencia, la realización de capacitaciones institucionales y políticas públicas para incentivar la notificación y ampliar la comprensión de los eventos adversos en este escenario. Ya que sólo es posible garantizar la calidad y la seguridad en la atención sanitaria, especialmente en el contexto de las donaciones y trasplantes, desde el reconocimiento de la realidad.

**Descriptores:** Biovigilancia; Trasplantes; Obtención de Tejidos y Órganos; Trasplante de Células; Trasplante de Tejidos; Seguridad del Paciente; Enfermería.

## INTRODUCCIÓN

A lo largo de los últimos años, el tema seguridad del paciente gana cada vez más destaque. Diversos son los protocolos, directrices, legislaciones, herramientas e investigaciones que traen información, estrategias de mejoras en seguridad, reglamentación y definiciones importantes al tema.<sup>1-3</sup>

Al transferir esta discusión para el área de la donación y trasplante de células, tejidos y órganos, se añade otro concepto igualmente importante: biovigilancia. Se trata de la vigilancia en el contexto de órganos, tejidos, células y partes del cuerpo humano desde la donación hasta el trasplante en el receptor. Tiene por objetivo identificar información sobre riesgos y eventos adversos que pueden ocurrir durante todo el proceso.<sup>4</sup>

En Brasil, hasta febrero del 2021, la notificación de eventos adversos en donación y trasplantes era realizada por medio de formulario *online* situado en FormSUS. FormSUS era un sistema de elaboración de formularios *online* destinado al uso del Sistema Único de Salud (SUS) y de órganos públicos asociados. En esta plataforma, se encontraba la “Ficha de notificación individual de reacciones adversas en biovigilancia”, no obstante, el sitio web sufrió intentos de ataques cibernéticos, que comprometieron la seguridad de la información, y, por eso, hubo la decisión de cancelar ese medio de notificación. Aun así, los gestores y profesionales registrados permanecieron con el acceso a las notificaciones antiguas y con la posibilidad de generar documento con todos los detalles necesarios.<sup>5,6</sup>

Actualmente, las notificaciones de eventos adversos permanecen siendo realizadas por la “Ficha de notificación individual de reacciones adversas en biovigilancia”, no obstante, esta es enviada por medio de la plataforma virtual LimeSurvey.<sup>4</sup>

De esta manera, en febrero del 2020, fue publicada la Resolución de Dirección Colegiada (RDC) n° 339 por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa), que dispone sobre la institución del Sistema Nacional de Biovigilancia, convirtiéndose en un hito importante, trayendo nueva perspectiva y firmando la taxonomía para un nuevo escenario nacional en biovigilancia.<sup>7</sup>

Mundialmente, iniciativas con relación a la notificación de eventos adversos están siendo desarrolladas. Ejemplo es el proyecto Notify, que reúne casos de eventos y reacciones adversas y las lecciones aprendidas con cada caso.<sup>8</sup> La notificación y análisis de eventos adversos, así como el plan de acción para mitigar daños y prevenir la recurrencia de esos eventos, son estrategias relevantes para mapear los problemas, garantizar mejoría de la calidad de los servicios de salud y seguridad del paciente, sin embargo aún son escasos los estudios publicados que retratan este escenario, tanto en el ámbito local como en el nacional o internacional.<sup>9</sup>

Teniendo en cuenta lo expuesto, se observó la necesidad de identificar la realidad de la biovigilancia del estado de San Pablo por intermedio de la identificación y del análisis de los eventos adversos ya notificados. Por tanto, el objetivo del estudio fue caracterizar los eventos adversos en donación y trasplantes de células, tejidos y órganos notificados en el estado de San Pablo.

## MÉTODO

Estudio descriptivo con enfoque cuantitativo. El objeto del estudio fueron las notificaciones de eventos adversos en donación y trasplantes de células-madre hematopoyéticas (CTH), tejidos y órganos realizadas en el formulario electrónico FormSUS en el estado de San Pablo. Los datos del 2016 al 2019 fueron suministrados por la Central Estatal de Trasplantes del estado de San Pablo, que autorizó su utilización en esta investigación.

El estudio tuvo como escenario el estado de San Pablo, una vez que es el estado brasileño con el mayor número de trasplantes. En el 2021, fueron 2.676 trasplantes de órganos sólidos realizados, 1.755 trasplantes de CTH y 4.980 trasplantes de tejidos oculares. En lo que se refiere a la donación, el estado alcanzó la marca de 995 donadores efectivos, mientras el dato nacional de trasplantes de órganos sólidos correspondió a 7.359, de tejidos oculares a 12.744, de CTH 3.826 y de donaciones efectivas a 3.207.<sup>10</sup>

Para la obtención de los datos del estudio, se utilizó el documento generado por el FormSUS por medio de la “Ficha de notificación individual de reacciones adversas en Biovigilancia”. Fueron usadas las notificaciones realizadas en el sistema, y se recolectaron los datos conforme los campos de llenado de las notificaciones: fecha de la captación (cuando el evento adverso esté relacionado al donador), fecha del procedimiento (cuando el evento adverso esté relacionado al receptor), tipo de procedimiento relacionado a la reacción adversa, naturaleza del evento (CTH, tejido o órgano), fecha de la detección de la reacción adversa, tipo y descripción de la reacción adversa, gravedad, correlación de la reacción adversa con el procedimiento involucrando células, tejidos y órganos, descripción de la reacción adversa, descripción de las medidas en marcha, fecha de la notificación y observaciones.

Toda la información sensible, como nombre de pacientes o profesionales, instituciones, fechas de nacimiento o cualquier otra que pudiese identificar a los pacientes, fueron excluidas antes de la obtención de los datos. Por tanto, la recogida de datos dispuso el uso de término de consentimiento libre y esclarecido.

Fueron dispuestas 56 notificaciones realizadas entre los años 2016 y 2019, siendo incluidas en el estudio 52. Se optó por la exclusión de cuatro notificaciones, pues ellas presentaban incompatibilidad en el llenado de información importante, como la fecha del procedimiento y la fecha de la detección del evento adverso. Luego, se entendió que la demás información podría estar comprometida.

La información de las notificaciones fue categorizada conforme la nomenclatura preconizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), por el Ministerio de la Salud de Brasil y por Anvisa,<sup>1,4,7,9,11</sup> originando las siguientes categorías de análisis: tipo del evento (correspondiente al tipo de procedimiento relacionado a la reacción adversa y tipo de reacción adversa en la ficha de recogida de datos), naturaleza del evento, gravedad e imputabilidad (equivalente a la correlación de la reacción adversa con el procedimiento involucrando células, tejidos y órganos).

La información contenida en los demás campos de llenado del formulario, como descripción de la reacción adversa, descripción de las medidas en marcha y observaciones, sirvieron de soporte para el análisis de la información.

Todos los datos fueron analizados con estadística descriptiva, identificándose las frecuencias relativas y absolutas, obteniéndose la descripción del escenario de biovigilancia del estado de San Pablo. Para eso, se utilizó una planilla del *software* Microsoft Excel®. La recogida y análisis de los datos ocurrieron entre los meses de enero y octubre del 2021.

La investigación respetó la Resolución nº 466/2012 y la Resolución nº 510/2016, del Consejo Nacional de Salud, y fue aprobada por el Comité de Ética en Investigación, bajo número de dictamen 4.463.175, y Certificado de Presentación de Apreciación Ética (CAAE) nº 39156020.7.0000.5505.

## RESULTADOS

Fueron caracterizadas 52 notificaciones de eventos adversos en el estado de San Pablo entre los años 2016 y 2019, que serán presentadas conforme las siguientes categorías: naturaleza y tipo del evento, gravedad e imputabilidad. La Fig. 1 ilustra el volumen de eventos adversos notificados por año.

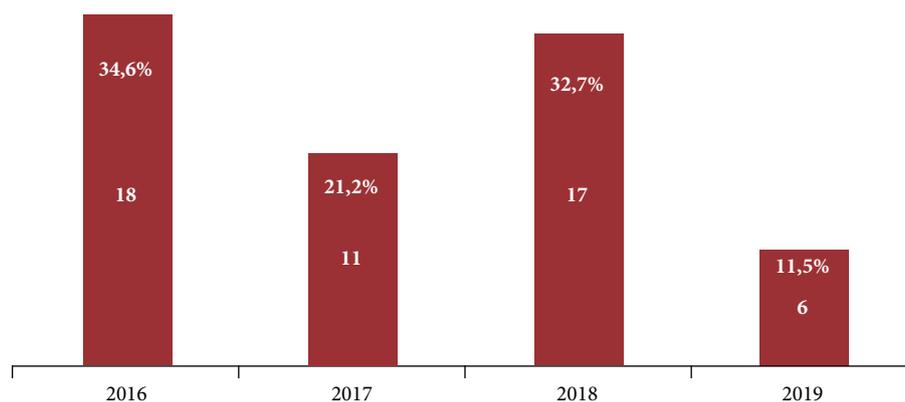


Figura 1. Notificaciones de eventos adversos realizadas por año (n=52). San Pablo, SP, Brasil, 2016-2019.

Con respecto a la naturaleza del evento, de las 52 notificaciones, 90,4% (47) fueron eventos relacionados al receptor, mientras 9,6% (5) fueron concernientes al donador. Además, 78,8% (41) fueron procedimientos alogénicos, y 21,2% (11), procedimientos autólogos. De las notificaciones, 48,2% (25) fueron relacionadas a órganos, 44,2% (23) a CTH, 3,8% (2) a tejidos y 3,8% (2) a tejidos y órganos.

En lo que se refiere al tipo de evento, 55,7% (29) de las notificaciones fueron relacionadas a infecciones, 30,8% (16) a otras causas (Tabla 1) y 13,5% (7) a neoplasias (Tabla 2).

Tabla 1. Relación entre las notificaciones de eventos adversos clasificadas como otras, naturaleza del evento, gravedad e imputabilidad (n=16). San Pablo, SP, Brasil, 2016-2019.

Causas de la notificación	n	%	Naturaleza del evento	Gravedad	Imputabilidad
Recidiva de la enfermedad	3	18,5	CTH	Moderado, Moderado y grave	Descartado, descartado y confirmado
Complicaciones perioperatorias	3	18,5	CTH, pulmón y riñón	Fallecimiento	Descartado, confirmado y confirmado
Probable movilidad del curativo	1	6,3	Piel	Ligero	Improbable
Pérdida tardía del injerto	1	6,3	CTH	Moderado	Descartado
Reacción alérgica grave	1	6,3	CTH	Grave	Probable
Falta de control en el envío del órgano	1	6,3	Hígado	Fallecimiento	Descartado
Hepatitis B	1	6,3	Hígado	Moderado	Posible
Reacción transfusional	1	6,3	CTH	Ligero	Posible
Rebajamiento del nivel de consciencia	1	6,3	CTH	Ligero	Posible
Accidente vascular cerebral hemorrágico	1	6,3	Corazón	Fallecimiento	Improbable
Posibilidad de infección	1	6,3	Páncreas y riñón	Moderado	Confirmado
Convulsión	1	6,3	CTH	Moderado	Posible
Total	16	100			

CTH: células madre hematopoyéticas.

**Tabla 2.** Relación entre los eventos adversos notificados como neoplasias, naturaleza del evento, gravedad e imputabilidad (n=7). San Pablo, SP, Brasil, 2016-2019.

Naturaleza del evento		Gravedad	Imputabilidad
Receptor	Riñón	Fallecimiento	Posible
Receptor	Riñón	Grave	Probable
Receptor	Corazón	Moderado	No conclusivo
Receptor	CTH	Moderado	Confirmado
Receptor	CTH	Moderado	Descartado
Receptor	CTH	Moderado	Descartado
Donador	Corazón, hígado y córnea	Moderado	Confirmado

CTH: células madre hematopoyéticas.

En lo que se refiere a la gravedad, la mayoría, 44,3% (23), fueron notificaciones clasificadas como grado 2 (moderado); 25% (13) grado 4 (fallecimiento); 19,2% (10) grado 3 (grave); y 11,5% (6) grado 1 (ligero). En lo que se refiere a la imputabilidad, 36,5% (19) fueron confirmadas, 26,9% (14) descartadas, 15,4% (8) posibles, 9,6% (5) no conclusivas, 7,7% (4) improbables; y 3,9% (2) probables. La Tabla 3 presenta la relación entre gravedad e imputabilidad determinada de los casos notificados.

**Tabla 3.** Relación entre gravedad e imputabilidad de los eventos adversos notificados (n=52). San Pablo, SP, Brasil, 2016-2019.

Gravedad	Imputabilidad	n	%
Grado 2: Moderado	Confirmada	9	17,3
	Probable	0	0
	Posible	4	7,7
	Improbable	2	3,9
	Descartada	4	7,7
	No conclusiva	4	7,7
Total		23	44,3
Grado 4: Fallecimiento	Confirmada	4	7,7
	Probable	0	0
	Posible	1	1,9
	Improbable	1	1,9
	Descartada	7	13,5
	No conclusiva	0	0
Total		13	25
Grado 3: Grave	Confirmada	5	9,5
	Probable	2	3,9
	Posible	1	1,9
	Improbable	0	0
	Descartada	2	3,9
	No conclusiva	0	0
Total		10	19,2
Grado 1: Ligero	Confirmada	1	1,9
	Probable	0	0
	Posible	2	3,9
	Improbable	1	1,9
	Descartada	1	1,9
	No conclusiva	1	1,9
Total		6	11,5
TOTAL		52	100

Con relación a la infección, principal tipo de evento adverso notificado (55,7%), 89,7% (11) de las infecciones fueron causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, de las cuales 91% (10) fueron eventos moderados y 9% (1) graves. Con respecto al agente infeccioso *Klebsiella pneumoniae*, que representa 30,8% (8) de las notificaciones de las infecciones, 37,5% (3) fueron fallecimientos, 25% (2) fueron eventos graves, 25% (2) eventos moderados y 12,5% (1) ligeros.

De los demás agentes infecciosos, *Pseudomonas aeruginosa* representó 7,7% (2) de las notificaciones, siendo 100% de los casos clasificados como graves, mientras el agente infeccioso *Escherichia coli*, también con 7,7% (2), presentó un caso grave y un fallecimiento (50% cada uno). Los agentes *Enterococcus faecalis* y *Acinetobacter baumannii* representaron juntos 7,6% (2) de las notificaciones con desenlaces graves y fallecimiento, respectivamente. Fue notificada solo una infección por agente fúngico clasificado como *Candida spp.* (3,4%), presentando como desenlace el fallecimiento. Otras tres notificaciones no describieron el agente infeccioso. La Tabla 4 presenta la relación entre los agentes infecciosos causadores de los eventos adversos, naturaleza del evento, gravedad e imputabilidad.

**Tabla 4.** Relación entre los agentes infecciosos causadores de los eventos adversos, naturaleza del evento, gravedad e imputabilidad (n = 29). San Pablo, SP, Brasil, 2016-2019.

Agente infeccioso $n_{AI}$ (%)	Naturaleza del evento ( $n_{NE}$ )		Gravedad ( $n_G$ )	Imputabilidad ( $n_I$ )
			Grave (1)	Confirmado (1)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> 11 (89,7)	Receptor (9)	Órgano (9)	Moderado (8)	Confirmado (4)
				No conclusivo (2)
	Donador (2)	Órgano (2)	Moderado (2)	Confirmado (1)
				Possible (1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 8 (30,8)	Receptor (8)	CTH (4)	Fallecimiento (2)	Descartado (2)
			Grave (1)	Confirmado (1)
			Ligero (1)	Descartado (1)
		Órgano (4)	Fallecimiento (1)	Confirmado (1)
			Grave (1)	Possible (1)
			Moderado (2)	Confirmado (1)
			No conclusivo (1)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2 (7,7)	Receptor (2)	Órgano (2)	Grave (2)	Confirmado (2)
<i>Escherichia coli</i> 2 (7,7)	Receptor (2)	CTH (2)	Fallecimiento (1)	Descartado (1)
			Grave (1)	Confirmado (1)
<i>Enterococcus faecalis</i> 1 (3,4)	Receptor (1)	CTH (1)	Grave (1)	Descartado (1)
<i>Acinetobacter baumannii</i> 1 (3,4)	Receptor (1)	CTH (1)	Fallecimiento (1)	Confirmado (1)
<i>Candida spp.</i> 1 (3,4)	Receptor (1)	CTH (1)	Fallecimiento (1)	Descartado (1)
Agente no identificado 3 (10,3)	Receptor (3)	CTH (2)	Fallecimiento (1)	Descartado (1)
			Ligero (1)	No conclusivo (1)
			Tejido (1)	Ligero (1)

$n_{AI}$ : muestreo referente al agente infeccioso;  $n_{NE}$ : muestreo de la naturaleza del evento referente al agente infeccioso;  $n_G$ : muestreo de la gravedad referente al agente infeccioso;  $n_I$ : muestreo de la imputabilidad referente al agente infeccioso; CTH: células madre hematopoyéticas.

## DISCUSIÓN

El estudio presenta el escenario de la biovigilancia del estado de San Pablo entre los años 2016 y 2019, con base en los eventos adversos notificados por medio de la “Ficha de notificación individual de reacciones adversas en biovigilancia”, no obstante, algunas inconsistencias conceptuales fueron identificadas. La ficha utilizada para la recogida de los datos denomina las notificaciones como “reacciones adversas”, sin embargo, conforme la definición de la OMS utilizada por el Ministerio de la Salud, reacciones adversas son daños inesperados originados por tratamiento justificado en que todo el proceso correcto de ejecución fue respetado.<sup>1,4,7,9,11</sup>

En relación con los datos que son notificados en biovigilancia, se comprende que utilizar el término *incidentes* es más adecuado, una vez que incluye todos los eventos y las circunstancias de esos eventos que causaron o podrían haber causado daños al paciente. O sea, incluye también eventos causados por fallas humanas o problemas procesales y de gestión en que algún aspecto de la asistencia puede no haber sido ejecutado de la manera correcta. Al tratarse de incidentes con daño, también es utilizado el término *eventos adversos*.<sup>1,4,7,9,11</sup> Se resalta que todas las notificaciones caracterizadas en el estudio presentaron daño a los pacientes.

En lo que se refiere a los incidentes con daño, estos son clasificados conforme la gravedad, pudiendo ser: ligero (pérdida de función, o síntomas son mínimos y de corto plazo), moderado (los síntomas son más presentes en los pacientes acometidos y es necesaria intervención, causando aumento del tiempo de hospitalización o daños permanentes), grave (los síntomas son severos y exigen intervenciones mayores, resultando en daños permanentes, disminuyendo la expectativa de vida o causando pérdida de función grave), o fallecimiento (la muerte fue anticipada por causa del incidente).<sup>4</sup>

Aún en el aspecto conceptual, la “Ficha de notificación individual de reacciones adversas en Biovigilancia” presenta como campo para llenado: “Correlación de la reacción adversa con el procedimiento involucrando células, órganos y tejidos”. Esa es la definición de imputabilidad, que relaciona el incidente ocasionado con el desenlace presentado por el paciente. Para la determinación de esa clasificación, es necesaria una investigación clínica y procesal juiciosa.<sup>4</sup>

La imputabilidad es clasificada como confirmada (cuando, después de la investigación, se tiene evidencia clara de que hubo correlación del incidente con el daño), probable (cuando las evidencias indican esa correlación, pero aún hay duda), posible (hay evidencias de que los signos

y síntomas pueden estar asociados a otras causas, pero el incidente investigado aún no puede ser descartado), improbable (por más que haya la posibilidad de que el incidente no esté relacionado al daño, aun así no es posible descartarlo), descartada (cuando las evidencias apuntan que no hay correlación entre el incidente y el daño), o no conclusiva (cuando no fue posible obtener evidencias después de la investigación).<sup>4</sup>

Teniendo en cuenta lo expuesto, se destaca la relevancia de la estandarización conceptual a fin de que sea posible identificar y clasificar correctamente los incidentes. Eso para promover acciones y estrategias efectivas que modifiquen el escenario de seguridad, posibilitando la mitigación de los daños y la prevención de recurrencia de eventos adversos. La estandarización también permite que resultados y estrategias sean comparados tanto a nivel nacional como internacional, buscando mejores resultados y confiabilidad de los datos, con el objetivo de mejorar la calidad y la seguridad de los procesos en donación y trasplantes.<sup>12</sup>

A pesar de la importancia de conocer los eventos adversos en biovigilancia, esos datos aún son escasos. Hay factores organizativos, políticos e institucionales que pueden interferir en su obtención y divulgación. En lo referente a la investigación, se percibió mayor volumen de notificaciones en los años 2016, 34,6% (18), y 2018, 32,7% (17), sin embargo, en el 2016 fueron realizados 40.788 trasplantes de células, tejidos y órganos, en el 2017 41.693, en el 2018 38.547 y en el 2019 38.483.<sup>12-16</sup> O sea, a pesar del alto número de procedimientos realizados, la tasa de notificaciones de incidentes aún es baja.

Es necesario que las instituciones sean incentivadas a notificar los incidentes, así como desarrollen estrategias para mitigación y prevención. Es necesario preciso repensar planes de gestión y capacitación de los equipos y liderazgos, a fin de establecer la cultura de seguridad, comprendiendo que esa actividad refuerza el compromiso institucional con los pacientes, con las familias y con el sistema de trasplantes.<sup>17</sup>

En lo que se refiere a la naturaleza de los eventos caracterizados en el estudio, la mayoría está relacionada a procedimientos alogénicos y a receptores. Ese dato puede estar relacionado al hecho de que el receptor de trasplante presenta mayor vulnerabilidad, corroborando con otro estudio publicado y con el primer informe de datos de eventos adversos en biovigilancia de Brasil.<sup>12,18</sup>

Con respecto a la gravedad de los eventos adversos en estudio, se nota que en el estado de San Pablo la mayoría de las notificaciones fue clasificada como moderada, seguida de fallecimientos, graves y ligeros. Esa información no es semejante a la vista en el informe nacional, una vez que en Brasil las notificaciones más comunes son ligeras y moderadas. Ese dato demuestra el perfil más grave de los eventos notificados en el estado y sugiere importante análisis crítico de los procesos, de los protocolos y de las capacitaciones de los equipos trasplantadores, a fin de comprender las fragilidades de los servicios del estado y revertir el impacto de la gravedad en los pacientes alcanzados.<sup>18,19</sup>

Sin embargo, en lo que se refiere a la imputabilidad de los eventos, en su mayoría estos fueron confirmados y descartados, mostrando que es realizada investigación clínica para comprender la relación entre el daño presentado por el paciente y el incidente. En el informe nacional, la mayoría de los casos notificados también fue confirmada, sin embargo, seguida de casos probables y posibles.<sup>18</sup> Además de proporcionar mayor asertividad en la elección de la conducta ante el evento adverso, el esfuerzo para determinar correctamente la imputabilidad de los casos es una cuestión ética y de responsabilidad.

Después de la determinación de las características generales de los eventos adversos notificados en el estado de San Pablo, es importante entender las causas de esas notificaciones. Al respecto de las infecciones, mayor causa de eventos adversos, se sabe que la utilización de inmunosupresores por pacientes trasplantados ocasiona mayor riesgo para el desarrollo de estas, ya sean ellas comunitarias, ya sean oportunistas.<sup>18,20</sup>

Con relación a *M. tuberculosis*, agente infeccioso con mayor prevalencia en los casos notificados, se estima que esa infección en receptores sea de 20 a 74 veces mayor que en pacientes no trasplantados. Además, es posible identificar en la literatura científica que la mayoría de los casos en receptores es por causa de la activación de la infección latente.<sup>21</sup>

Además, un importante factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad es la región geográfica del donador o receptor. Regiones con alta incidencia de casos de tuberculosis, enfermedad causada por la bacteria *M. tuberculosis*, presentan mayores casos de esa infección en pacientes trasplantados. Se resalta que en el estado de San Pablo la enfermedad es prevalente; en el 2021, la incidencia quedó entre 31 y 50 nuevos casos por 100 mil habitantes.<sup>22</sup>

Aunque la mayoría de los casos de infección por *M. tuberculosis* en el estudio haya sido en receptores, dos notificaciones fueron relacionadas a donadores. La bacteria en cuestión puede ser transmitida por medio de los órganos sólidos trasplantados, y la localización geográfica del donador también representa un importante factor de riesgo. Los síntomas en los receptores de órganos contaminados por el agente pueden ser percibidos inmediatamente después del trasplante o en los primeros días, siendo importante la evaluación de la presencia de fiebre hasta tres meses después del trasplante. Presentando el síntoma, es urgente la realización de exámenes para diagnóstico e inicio de tratamiento.<sup>23</sup>

Otra consideración relevante en el caso de la transmisión del agente causador de la tuberculosis es la intensa evaluación y validación del potencial donador. Es importante que sean realizados historiales clínico, comunitario y familiar, a fin de identificar local de vivienda, historial de la enfermedad en el donador y presencia de la enfermedad en familiares o vecinos.<sup>23</sup> En los casos de infección latente en el donador, es posible realizar el trasplante, no obstante, se recomienda terapia profiláctica en el receptor. Demás situaciones de infección por *M. tuberculosis* resultan en contraindicación absoluta para donación.<sup>24,25</sup>

La otra infección prevalente en las notificaciones estudiadas fue la causada por el agente *K. pneumoniae*. Esta bacteria es responsable de infecciones de aparato respiratorio, causando neumonía, así como de aparato urinario y de corriente sanguínea. Es un agente

de difícil control y tratamiento, una vez que es productor de enzimas de resistencia a antimicrobianos. Además, está presente en instalaciones hospitalarias e infecta normalmente pacientes hospitalizados e inmunocomprometidos.<sup>26</sup>

Las infecciones por *K. pneumoniae* en pacientes receptores de órganos sólidos están en crecimiento. El mismo resultado identificado en el estudio fue observado en el primer informe nacional de biovigilancia con respecto a la prevalencia de ese tipo de infección.<sup>18</sup> Entre los factores de riesgo para infección por *K. pneumoniae*, están desde la utilización de inmunosupresores y uso anterior de antimicrobianos de amplio espectro hasta hospitalizaciones anteriores de largo plazo, uso de ventilación mecánica y la amplia presencia de esa bacteria en las unidades de terapia intensiva y demás ambientes hospitalarios.<sup>27</sup>

En receptores de trasplante de CTH, además de los factores de riesgo citados, la infección por *K. pneumoniae* aún es mayor por causa de las consecuencias de la fisiopatología de las enfermedades hematológicas, como neutropenia inducida por quimioterapia y mucositis gastrointestinal.<sup>28</sup> Se resalta que la mortalidad en estos casos puede variar entre 52 y 63%,<sup>28</sup> corroborando con los resultados de este estudio, en que el 50% de los casos notificados evolucionaron al fallecimiento.

En relación con las otras infecciones causadoras de eventos adversos, la *P. aeruginosa* se presentó poco prevalente, sin embargo, con desenlace grave en los casos notificados. Sumado a eso, es una de las más letales causadoras de bacteriemia.<sup>29</sup> El tiempo de internación postransplante, la necesidad de diálisis postransplante, la infección de sitio quirúrgico y la infección del aparato urinario fueron apuntadas como las causas de colonización de transplantados renales por ese agente.<sup>30</sup>

Los demás eventos adversos notificados involucrando infecciones fueron relacionados al trasplante de CTH. Estudio demostró que las infecciones son la tercera mayor causa de fallecimientos en esa modalidad de trasplante durante el período de observación, mientras en el período postransplante son la segunda causa de muerte.<sup>31</sup> Además de eso, otra investigación reveló que las infecciones ocurrieron en el 93% de los receptores de CTH analizados, siendo identificados también los agentes *E. coli*, *E. faecalis* y *Candida spp.*<sup>32</sup>

Al respecto de la infección por la bacteria *A. baumannii*, otros autores también identificaron ese agente como causador de infecciones en los receptores de CTH. Los resultados de esa investigación identificaron alta mortalidad del mismo modo que el presente estudio.<sup>33</sup>

El enfrentamiento de las infecciones causadoras de eventos adversos converge para la importancia del desarrollo de investigaciones de intervención en busca de mejores prácticas tanto para la validación del potencial donador de órganos y tejidos como para el cuidado a los pacientes receptores de trasplantes, incluyendo de CTH, con enfoque en la prevención y en el tratamiento de las infecciones, así como para el desarrollo de estrategias de rastreo de factores de riesgo y para el perfeccionamiento de tratamientos adecuados a esa población.<sup>31,32</sup>

Además de las infecciones, la segunda mayor causa de notificaciones de eventos adversos fue clasificada como otros, siendo 12 inserciones diferentes entre sí en la “Ficha de notificación individual de reacciones adversas en Biovigilancia”, conforme la Tabla 1.

El Manual de Biovigilancia de Células, Tejidos y Órganos Humanos, publicado en el 2021, por Anvisa, preconiza que los eventos adversos comprenden las siguientes categorías: infección, neoplasia, injerto nunca funcional, complicaciones perioperatorias, alteraciones genéticas y otras.<sup>4</sup> Anteriormente a ese manual, había falta de información más específica y descrita con respecto a las categorías, lo que puede haber generado dificultad para que el notificador agrupe y clasifique los datos de eventos adversos. El mismo desafío fue visualizado en el informe nacional de biovigilancia y se presenta como una limitación del sistema anterior.<sup>18</sup> Esta situación dificulta la comparación de datos con los de otros estudios.

Se destaca que, entre las notificaciones de esa categoría, los eventos podrían haber sido clasificados como preconizados por el manual, desafío también identificado en el informe nacional de biovigilancia,<sup>18</sup> sin embargo una de las notificaciones se mantendría: “falta de control en el envío del órgano”. Esa notificación se relaciona con la cuestión logística del trasplante, especialmente en el acondicionamiento del órgano para transporte. Ese es un evento adverso importante, pues impacta tanto la pérdida del órgano transportado como el daño al posible receptor, que será impedido de realizar el trasplante.<sup>34,35</sup>

Con respecto a las neoplasias, tercera causa de notificaciones de eventos adversos averiguada, se tiene la limitación de no haber, en ningún caso notificado, la especificación y descripción de la neoplasia. Se sabe que receptores de órganos sólidos presentan riesgo significativamente mayor de desarrollo de tumores epiteliales.<sup>36-38</sup> Además, el desenlace de la neoplasia tiende a ser más agresivo, con mayores tasas de morbilidad y mortalidad. Además de factores de riesgo clásicos para el desarrollo de cánceres epiteliales, como la exposición a rayos ultravioletas, en el caso de pacientes transplantados, la utilización de inmunosupresores presentase como importante factor de riesgo.<sup>36,37</sup>

Hay neoplasias que pueden ser tratadas con la modalidad de trasplante de CTH, sin embargo, esos casos presentan como posible evento adverso la recidiva de la enfermedad, siendo las más comunes la leucemia mieloide aguda, la leucemia linfoblástica aguda y el linfoma de Hodgkin.<sup>39</sup> En el estudio, la mayoría de las neoplasias notificadas fue asociada al trasplante de CTH. Además de esto, las recidivas de las enfermedades neoplásicas en trasplante de CTH fueron clasificadas como “otras”, siendo presentadas tres notificaciones con desenlace moderado y grave.

Finalmente, después de caracterización de los datos de biovigilancia del estado de San Pablo, se visualiza la necesidad de mejorar los sistemas de notificación de eventos adversos, a fin de que los notificadores no encuentren desafíos ni barreras y la información sea clara y respete los conceptos preconizados por la OMS y por el Ministerio de la Salud. Además de eso, es importante que los equipos que actúan en el escenario de los trasplantes estén capacitados para la identificación precoz de los eventos adversos, así

como para la notificación y para la elaboración de estrategias de enfrentamiento y tratamiento,<sup>8,19</sup> buscando, así la excelencia en la atención a los pacientes transplantados y el aseguramiento de la calidad de los servicios y de la seguridad de los pacientes.

## CONCLUSIÓN

El estudio permitió caracterizar los datos de los eventos adversos en donación y trasplantes de células, tejidos y órganos notificados en el estado de San Pablo entre los años 2016 y 2019. Fue posible identificar el escenario de la biovigilancia en el estado, visualizando que los principales eventos adversos están asociados con el receptor por procedimientos alogénicos.

El estudio presenta que la mayor causa de eventos adversos en el estado de San Pablo son las infecciones, especialmente las causadas por *M. tuberculosis* y *K. pneumoniae*. Por tanto, se sugiere la realización de investigaciones de intervención en busca de mejores prácticas en el cuidado tanto de la evaluación y validación de potenciales donadores como a los pacientes receptores de órganos sólidos, tejidos y CTH, a fin de optimizar los procesos diagnósticos y la oferta de tratamiento especializado a esos pacientes. Es importante también fortalecer los protocolos hospitalarios y las rutinas de seguridad en lo que se refiere al tema, con los objetivos de prevenir la ocurrencia de infecciones y mitigar los incidentes.

El suministro de datos solamente a partir del 2016 se presenta como limitación del estudio, una vez que no se pudo obtener una muestra significativa para posibles correlaciones e inferencias, no obstante, el suministro de los datos hasta el año 2019 permitió análisis aislado de los casos sin conflicto con relación a los eventos relacionados al Covid-19. Eso permite que futuras investigaciones comparen los datos en dos escenarios diferentes de salud.

La información obtenida en el estudio puede subsidiar a gobernantes, instituciones y profesionales en la elaboración de estrategias de seguridad y capacitaciones a fin de prevenir la recurrencia de esos incidentes e incentivar la notificación de eventos adversos. Igualmente, los datos pueden ser útiles a los demás investigadores del área, a fin de comparación y establecimiento del escenario nacional y mundial de biovigilancia, así como de elaboración de estudios de intervención para la definición de estrategias basadas en evidencias. Además, es relevante el reconocimiento de la realidad estudiada, para el desarrollo de políticas públicas que tengan como objetivo la prevención de recurrencia, la capacitación de los profesionales y el desarrollo de herramientas institucionales de apoyo al aseguramiento de calidad y seguridad en donación y trasplantes.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

**Contribuciones científicas e intelectuales sustantivas para el estudio:** Paim SMS, Roza BA y Schirmer J; **Concepción y proyecto:** Paim SMS, Roza BA y Schirmer J; **Procedimientos técnicos:** Paim SMS y Schirmer J; **Análisis e interpretación de datos:** Paim SMS y Schirmer J; **Análisis estadístico:** Paim SMS y Schirmer J; **Escritura del manuscrito:** Paim SMS, Roza BA y Schirmer J; **Revisión crítica:** Paim SMS, Roza BA y Schirmer J; **Aprobación final:** Paim SMS, Roza BA y Schirmer J.

## DISPONIBILIDAD DE DATOS DE LA INVESTIGACIÓN

Datos serán suministrados mediante pedido.

## FINANCIAMIENTO

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

[<https://doi.org/10.13039/501100002322>]

Grant nº 88887.506534/2020-00

## AGRADECIMIENTOS

No se aplica.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety [Internet]. Genebra: WHO; 2010 [acessado em 14 abr. 2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70882>
2. Brasil. Portaria nº 529, de 1º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Diário Oficial da União [Internet]. 2013 [acessado em 14 abr. 2022]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529\\_01\\_04\\_2013.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html)
3. Williams P, Karuppiah S, Greentree K, Darvall J. A checklist for intrahospital transport of critically ill patients improves compliance with transportation safety guidelines. *Aust Crit Care* [Internet]. 2020 [acessado em 14 abr. 2022];33(1):20-24. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2019.02.004>
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Manual de Biovigilância de células, tecidos e órgãos [Internet]. Brasil: Anvisa; 2020 [acessado em 14 abr. 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/biovigilancia/manual-de-biovigilancia-em-celulas-tecidos-e-orgaos-humanos.pdf>
5. Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Plataforma para criação de formulários não está mais disponível [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde do Brasil; 2021 [acessado em 14 abr. 2022]. Disponível em: <http://formsus.datasus.gov.br>
6. Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. FormSUS [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde do Brasil; 2008 [acessado em 14 abr. 2022]. Disponível em: <http://siteformsus.datasus.gov.br/FORMSUS/index.php>
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 339, de 20 de fevereiro de 2020. Dispõe sobre a instituição do Sistema Nacional de Biovigilância. Diário Oficial da União [Internet]. 2020 [acessado em 14 abr. 2022]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-339-de-20-de-fevereiro-de-2020-244864047>
8. Petrisli E, Carella C, Navarro A, Fehily D, Strong DM, Cardillo M. Vigilance for medical products of human origin - progress on the notify library's global effort to share information and learning. *Transplantation* [Internet]. 2021 [acessado em 14 abr. 2022];105(9):1921-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003589>
9. 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* [Internet]. 2015 [acessado em 14 abr. 2022];15(12):3123-33. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ajt.13528>
10. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes, ano XXVIII, n. 4, janeiro a dezembro de 2021 [Internet]. Brasil: ABTO; 2022 [acessado em 14 abr. 2022]. Disponível em: [https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2022/03/leitura\\_compressed-1.pdf](https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2022/03/leitura_compressed-1.pdf)
11. World Health Organization. Global glossary of terms and definitions on donation and transplantation [Internet]. Genebra: World Health Organization; 2009 [acessado em 14 abr. 2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341813>
12. Treviso P, Schirmer J, Mendes KDS, Fernandes SA, Silveira AT, Roza BA. Uso terapêutico de tecidos e órgãos humanos para transplantes. *RECOM* [Internet]. 2021 [acessado em 14 abr. 2022];11:e4044. Disponível em: <https://doi.org/10.19175/recom.v11i0.4044>
13. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes, ano XXI, n. 4, janeiro a dezembro de 2016 [Internet]. Brasil: ABTO; 2016 [acessado em 14 abr. 2022]. Disponível em: <https://site.abto.org.br/publicacao/rbt-2016/>
14. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes, ano XXI, n. 4, janeiro a dezembro de 2017 [Internet]. Brasil: ABTO; 2017 [acessado em 14 abr. 2022]. Disponível em: <https://site.abto.org.br/publicacao/rbt-2017/>
15. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes, ano XXI, n. 4, janeiro a dezembro de 2018 [Internet]. Brasil: ABTO; 2018 [acessado em 14 abr. 2022]. Disponível em: <https://site.abto.org.br/publicacao/rbt-2018/>
16. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes, ano XXV, n. 4, janeiro a dezembro de 2019 [Internet]. Brasil: ABTO; 2019 [acessado em 14 abr. 2022]. Disponível em: <https://site.abto.org.br/publicacao/rbt-2019/>
17. Cabral AS, Knihns NS, Magalhães AL, Alvarez AG, Catarina AA, Martins SR, et al. Cultura de segurança no processo de doação de órgãos: revisão de literatura. *Acta Paul Enferm* [Internet]. 2018 [acessado em 14 abr. 2022];31(6):667-73. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1982-0194201800091>
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Biovigilância no Brasil: relatório de dados de eventos adversos 2015 a 2018 [Internet]. Brasil: Anvisa; 2020 [acessado em 14 abr. 2022]. Disponível em: <https://is.gd/agtwwA>
19. Mathur AK, Stemper-Bartkus C, Engholdt K, Thorp A, Dosmann M, Khamash H, et al. Identifying patterns of adverse events of solid organ transplantation through departmental case reviews. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out* [Internet]. 2019 [acessado em 14 abr. 2022];3(3):335-43. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.04.007>
20. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2017 [acessado em 14 abr. 2022];36(10):1080-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.005>

21. Wilmes D, Cocheb E, Rodriguez-Villalobos H, Kanaand N. Bacterial pneumonia in kidney transplant recipients. *Respir Med* [Internet]. 2018 [acessado em 14 abr. 2022];137:89-94. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.02.022>
22. Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Boletim Epidemiológico de Tuberculose [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde do Brasil; 2021 [acessado em 14 abr. 2022]. Disponível em: <https://is.gd/tBXcGU>
23. Abad CLR, Razonable RR. Donor derived Mycobacterium tuberculosis infection after solid-organ transplantation: a comprehensive review. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2018 [acessado em 14 abr. 2022];20(5):e12971. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/tid.12971>
24. Brasil. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Diário Oficial da União [Internet]. 2009 [acessado em 14 abr. 2022]. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600\\_21\\_10\\_2009.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html)
25. Westphal GA, Garcia VD, Souza RL, Franke CA, Vieira KD, Birckholz VRZ, et al. Guidelines for the assessment and acceptance of potential brain-dead organ donors. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2016 [acessado em 14 abr. 2022];28(3):220-55. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20160049>
26. Martin RM, Bachman MA. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2018 [acessado em 14 abr. 2022];8:4. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00004>
27. Pouch SM, Patel G. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections in solid organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* [Internet]. 2019 [acessado em 14 abr. 2022];33(9):e13594. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ctr.13594>
28. Pouch SM, Satlin MJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in special populations: Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies. *Virulence* [Internet]. 2017 [acessado em 14 abr. 2022];8(4):391-402. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1213472>
29. Liu T, Zhang Y, Wan Q. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia among liver transplant recipients. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2018 [acessado em 14 abr. 2022];11:2345-56. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IDR.S180283>
30. Taminato M, Morais RB, Fram DS, Pereira RRE, Esmanhoto CG, Pignatari AC, et al. Risk factors for colonization and infection by resistant microorganisms in kidney transplant recipients. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2021 [acessado em 14 abr. 2022];74(Suppl. 6):e20210219. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2021-0219>
31. Styczyński J, Tridello G, Koster L, Iacobelli S, van Biezen A, van der Werf S, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections, and associated factors. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2020 [acessado em 14 abr. 2022];55:126-36. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0624-z>
32. Schuster MG, Cleveland AA, Dubberke ER, Kauffman CA, Avery RK, Husain S, et al. Infections in hematopoietic cell transplant recipients: results from the organ transplant infection project, a multicenter, prospective, cohort study. *Open Forum Infectious Diseases* [Internet]. 2017 [acessado em 14 abr. 2022];4(2):ofx050. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx050>
33. Ferreira AM, Moreira F, Guimarães T, Spadão F, Ramos JF, Batista MV, et al. Epidemiology, risk factors and outcomes of multi-drug-resistant bloodstream infections in hematopoietic stem cell transplant recipients: importance of previous gut colonization. *J Hosp Infect* [Internet]. 2018 [acessado em 14 abr. 2022];100(1):83-91. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.03.004>
34. Silva ALA, Jesus LS, Silva BA, Braz MJ. O cenário atual e as dificuldades encontradas no transporte de órgãos no Brasil. In: X FATECLOG - Logística 4.0 & a sociedade do conhecimento; 2019. Anais [Internet]. São Paulo; 2019 [acessado em 14 abr. 2022]. Disponível em: <https://is.gd/RWeip8>
35. Lima ER, Heis RMFV. Análise dos processos logísticos do transporte aéreo de órgãos no estado de Santa Catarina. *R Bras Av Civil Ci Aeron* [Internet]. 2021 [acessado em 14 abr. 2022];1(2):33-62. Disponível em: <https://rbaccia.emnuvens.com.br/revista/article/view/24>
36. Silva IHS, Borges ES, Guareschi S, Crispim LF, Gomes EV. Use of sirolimus to prevent and reduce skin cancer recurrence in transplant patients: a narrative review. *Braz J Dev* [Internet]. 2021 [acessado em 14 abr. 2022];7(8):81917-29. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n8-415>
37. Collins L, Quin A, Stasko T. Skin cancer and immunosuppression. *Dermatol Clin* [Internet]. 2019 [acessado em 14 abr. 2022];37(1):83-94. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.07.009>
38. Collins L, Asfour L, Stephany M, Lear JT, Stasko T. Management of non-melanoma skin cancer in transplant recipients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2019 [acessado em 14 abr. 2022];31(11):779-88. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.08.005>
39. Silva MJS, Souza PGVD. Development of disease and subsequent complications of bone marrow transplantation. *Braz J Dev* [Internet]. 2020 [acessado em 14 abr. 2022];6(12):98279-94. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n12-354>