



Secretaria
de Vigilância em Saúde

ANO 07, Nº 03
01/08/2007

EXPEDIENTE:

Ministro da Saúde
José Gomes Temporão

Secretário de Vigilância em Saúde
Gerson Oliveira Penna

Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Edifício Sede - Bloco G - 1º Andar
Brasília-DF
CEP: 70058-900
Fone: (0xx61) 315.3777

www.saude.gov.br/svs

BOLETIM eletrônico EPIDEMIOLOGICO

Eventos adversos à IVIG

INVESTIGAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS À IMUNOGLOBULINA HUMANA INTRAVENOSA TOTAL NO ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL

Introdução

A imunoglobulina (Ig) é uma glicoproteína que atua no auxílio do sistema imunológico, na neutralização e destruição de antígenos específicos. Seu uso é indicado em pacientes que apresentam hipogamaglobulinemia, agamaglobulinemia e outras deficiências de produção de imunoglobulinas.^{1,2} Diversos eventos adversos têm sido relatados; normalmente, ocorrem entre 30 a 60 minutos após o início da infusão. As reações alérgicas são as mais comuns; reações alérgicas graves ou anafiláticas, apesar de raras, podem levar o paciente a óbito.³

Antecedentes

Durante os meses de julho e agosto de 2006, o Ambulatório do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz (CTROD) da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, conveniado ao Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em Belo Horizonte, capital do Estado, registrou cinco eventos adversos graves que acometeram quatro pacientes portadores de imunodeficiência primária, após serem infundidos com imunoglobulina humana total da marca Tegeline®. Os pacientes apresentaram os seguintes sinais e sintomas: dispnéia; taquicardia; estridor laríngeo; e hipotensão arterial. O CTROD suspendeu o uso da marca em seu ambulatório até que fossem esclarecidas suas causas.

O Ministério da Saúde foi notificado do fato em setembro de 2006. Após verificar a necessidade de maior detalhamento das informações, em janeiro de 2007, o Ministério da Saúde, em conjunto com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), deslocou uma equipe de investigação ao local para confirmar a existência de surto, avaliar a situação da unidade de serviço e propor medidas de prevenção e controle. Essa investigação foi realizada em colaboração com a Vigilância Sanitária Municipal de Belo Horizonte e a Superintendência de Vigilância Sanitária do Estado de Minas Gerais.

Objetivos

- I) Descrever a ocorrência dos eventos adversos após infusão de imunoglobulina no Estado de Minas Gerais, por pessoa, tempo e lugar.
- II) Identificar os possíveis fatores associados aos eventos adversos após infusão de imunoglobulina.
- III) Propor medidas de prevenção e controle.

Métodos

- a) **Locais de estudo:** serviços de saúde que infundem imunoglobulina humana intravenosa total (IVIG) no Estado de Minas Gerais.
- b) **Tipo de estudo:** **descritivo** – ‘Série de casos’; **observacional** – verificação das rotinas de reconstituição e infusão (inspeção investigativa), rastreabilidade, armazenamento e características das marcas de IVIG.

Fontes de dados

Foi realizada busca ativa de casos nos serviços que infundem IVIG em MG. Os dados incluíram os registros de retirada de IVIG no Dispensário da Farmácia da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte e das Gerências Regionais de Saúde (GRS), livros, notas e registros de enfermagem, prontuários dos ambulatórios, hospitais e serviços de saúde de Minas Gerais onde os pacientes recebem o medicamento. A lista de pacientes foi obtida dos registros estaduais e da lista dos membros da Associação Mineira de Imunodeficiência Congênita (AMPIC).

A identificação dos pacientes foi realizada por contato telefônico e verificação dos registros de saída e aplicação do medicamento.

Foram identificadas as marcas e lotes da IVIG disponibilizada ao Estado pelo Governo Federal – e, quando possível, aos pacientes –, o número de infusões no período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2006 e o número de eventos adversos ocorridos no momento da infusão.

Caso de evento adverso a IVIG

Considerou-se caso, um paciente que apresentou qualquer evento adverso durante o procedimento de infusão de IVIG em Minas Gerais, no período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2006.

Calculou-se a incidência de eventos adversos no CTROD, sua distribuição por idade e gênero dos usuários.

Para entrada de dados e análise estatística, serviu-se do *software* Epi Info versão 6.04d.⁴ Foi utilizado o Teste exato de Fisher (quando o valor esperado de alguma célula da Tabela 2x2 foi <5), com intervalo de confiança de 95% (IC_{95%}) e nível de significância de 5% (p<0,05).

Resultados

Foram identificados oito serviços de saúde no Estado de MG, onde 16 pacientes apresentaram reação adversa a IVIG.

Descrição dos casos de eventos adversos à IVIG em Minas Gerais

Foram identificados 16 eventos adversos após infusão de IVIG em 15 pacientes com idade mediana de 19 anos (inter-

valo de três a 42), sendo nove (56%) do sexo feminino, 13 (81%), que se apresentaram como primeiro evento adverso e nove eventos (56%) em que a imunodeficiência primária ou congênita foi relatada doença de base.

Os principais sinais e sintomas apresentados foram: edema de laringe, taquicardia e tosse (50%); tremores (47%); dispnéia; cianose; rouquidão e náuseas (38%); calafrios (31%); sudorese (25%); vômitos; febre; bradipnéia (19%); dor abdominal (15%); e taquipnéia, síncope, sibilos, *rash* cutâneo, hipotensão, hipertensão, estridor, eritema e edema local e dor lombar (6%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos principais sinais e sintomas em pacientes com eventos adversos a imunoglobulina humana intravenosa total no Estado de Minas Gerais. Brasil, janeiro a dezembro de 2006

Sinais e sintomas	n (%)
Edema de laringe, taquicardia e tosse	8 (50)
Tremores	7 (47)
Dispnéia, cianose, rouquidão e náuseas	6 (38)
Calafrios	5 (31)
Sudorese	4 (25)
Vômitos, febre e bradipnéia	3 (19)
Prurido e dor abdominal	2 (13)
Taquipnéia, síncope, sibilos, <i>rash</i> cutâneo, hipotensão, hipertensão, estridor, eritema, edema local e dor lombar	1 (6)

Foram identificados seis (47%) casos com o uso da marca Tegeline®, seguido por cinco (38%) com uso da marca Blausiegel® e apenas dois (15%) que infundiram ambas as marcas no mesmo dia. Em três (24%), não foi possível identificar a marca infundida.

Quando considerados os eventos adversos e o uso de pré-medicação, foram verificados quatro casos (27%). Não houve diferenças significativas entre os grupos que receberam pré-medicação e infusão de diferentes marcas de IVIG (p=0,52).

Entre os casos identificados, 11 (68%) foram atendidos pelo Hospital das Clínicas da UFMG (HC/UFMG), em Belo Horizonte-MG (nove no CTROD, um no pronto atendimento e um no setor de quimioterapia). Os demais casos foram distribuídos da seguinte forma: dois em Uberlândia-MG (Hospital Santa Catarina); um em Campo Belo-MG (Santa Casa); um em Juiz de Fora-MG (Hospital Universitário/UFJF); e um em Paracatu-MG (Hospital São Lucas) (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes com eventos adversos a imunoglobulina humana intravenosa total no Estado de Minas Gerais, por hospital e Município de infusão. Brasil, janeiro a dezembro de 2006

Serviço de aplicação	Setor	n (%)
Hospital de Clínicas da UFMG, ^a Belo Horizonte-MG	CTROD ^b	9 (82)
	Pronto atendimento	1 (9)
	Setor de quimioterapia	1 (9)
Hospital Santa Catarina, Uberlândia-MG		2 (13)
Hospital São Lucas, Paracatu-MG		1 (6)
Hospital Universitário/UFJF, ^c Juiz de Fora-MG		1 (6)
Santa Casa de Campo Belo-MG		1 (6)

a) Universidade Federal de Minas Gerais

b) Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz

c) Universidade Federal de Juiz de Fora

A distribuição dos casos segundo a diferença entre data de retirada de IVIG dos dispensários e sua possível aplicação foi: entre zero e dois dias, 76%; entre três e nove dias, 18%; e 6% dos casos com intervalo ignorado.

O tempo de infusão da IVIG foi identificado em cinco pacientes: três (60%) receberam o medicamento em até uma hora; e dois (40%), entre uma e duas horas.

Ao distribuir os casos por turno de aplicação, foram registrados oito (50%) casos com aplicação no turno da tarde e oito (50%) com horário de aplicação desconhecido.

Descrição dos casos de evento adverso à IVIG no CTROD

Entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2006, foram realizadas 497 infusões de IVIG no CTROD (Figura 1), sendo 228 (46%) no turno da manhã e 269 (54%) no turno da tarde. A média mensal de infusões de IVIG no CTROD foi de 19 no turno da manhã e de 22 no turno da tarde.

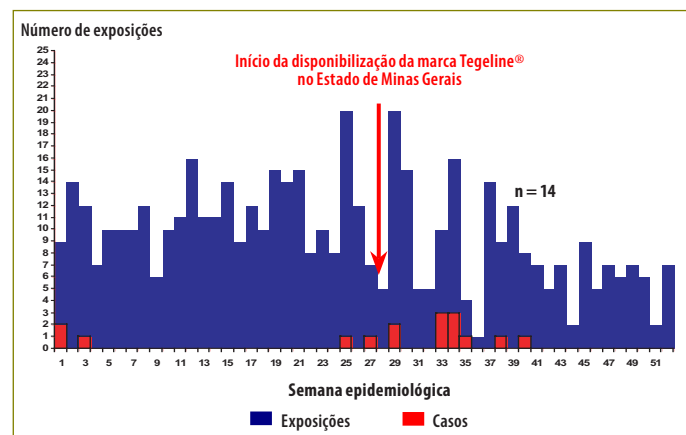


Figura 1 - Distribuição das exposições e dos eventos adversos a imunoglobulina humana intravenosa total no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz, em Belo Horizonte, Brasil, 2006

As marcas retiradas no Dispensário de Medicamento de Belo Horizonte-MG foram associadas aos casos no CTROD da seguinte forma: três (34%) casos com Tegeline®; dois (22%) casos com Blausiegel®; dois (22%) casos com uso de Tegeline® concomitante com outra marca; e dois (22%) casos sem determinação da marca dispensada.

Dos nove casos no CTROD, cinco (56%) foram em pacientes do sexo feminino, com mediana de idade de 18 anos (intervalo de três a 34). A incidência de eventos adversos à IVIG foi de 16/1000 no ano de 2006.

Os sinais e sintomas mais frequentes foram: taquicardia e tosse (72%); edema de laringe, cianose, náuseas e rouquidão (60%); dispnéia e tremores (48%); sudorese e calafrios (36%); vômitos (25%); febre e dor abdominal (12%).

Após verificar que sete (78%) dos casos ocorreram no turno da tarde, buscou-se identificar possíveis diferenças nos profissionais que trabalhavam em cada turno, de acordo com o processo de manipulação e aplicação da IVIG.

Duas profissionais (A e B) trabalhavam em horários alternados no ambulatório. Mediante inspeção investigativa para o processo de diluição e aplicação da IVIG da marca Tegeline®, constatou-se que, no turno da manhã, a diluição dessa marca ocorria em temperatura ambiente, enquanto no turno da tarde, era processada ainda resfriada. No período da manhã, os frascos eram higienizados com algodão embebido em álcool 70%, enquanto no turno da tarde, eram higienizados apenas os frascos que se encontravam fora da caixa do fabricante.

No turno da manhã, o encaixe dos frascos ocorria na posição vertical, enquanto no turno da tarde, o encaixe era realizado na posição horizontal. Já a homogeneização do produto da marca Tegeline® no turno da manhã era executada em movimentos de rotação lenta entre as mãos; no turno da tarde, o frasco permanecia em repouso sobre a bancada.

Por fim, constatou-se que a velocidade de infusão variava. Durante a manhã, o tempo de infusão do primeiro frasco era de uma hora, aumentando gradualmente nos demais frascos. Já na tarde, o tempo de infusão da totalidade dos frascos era de duas horas, independentemente do número de frascos a serem infundidos, conforme receita médica.

Rastreabilidade, condições de armazenamento e características das marcas de IVIG utilizadas em Minas Gerais

De 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2006 foram utilizadas três marcas de IVIG em Minas Gerais, distribuídas pelo Governo Federal e Estadual: Blausiegel®; Octafarma®; e Tegeline®.

Verificou-se que as marcas de IVIG utilizadas, são recebidas em Brasília e distribuídas aos Estados após a liberação dos lotes pelo Instituto Nacional de Controle e Qualidade em Saúde.

O medicamento é recebido, em Minas Gerais no Almo-xarifado Central de Medicamentos de Belo Horizonte-MG,

onde é mantido em câmara fria sob a temperatura de (+) 2°C a (+) 8°C.

Após a solicitação das Gerencias Regionais de Saúde (GRS) e Municípios, o medicamento segue até os dispensários municipais de medicamentos excepcionais, de onde é entregue diretamente aos pacientes.

No dispensário de medicamentos da GRS/Belo Horizonte-MG, constatou-se que a IVIG é armazenada em geladeira; porém, os registros de controle de temperatura não foram localizados. A sala de manutenção dos medicamentos não possuía ambiente climatizado, tampouco controle de umidade. Verificou-se, também, que o local não conta com qualquer tipo de proteção (gerador de energia) contra quedas ou oscilações de energia.

A marca Tegeline® é a única IVIG utilizada em território nacional e distribuída pelo governo em 2006, que se apresenta liofilizada; as demais marcas fornecidas e comercializadas no país são apresentadas em solução.

A marca liofilizada Tegeline® foi disponibilizada ao Estado de Minas Gerais pelo Governo Federal no dia 13 de julho de 2006: sua dispensação aos pacientes e aplicação foi iniciada na mesma semana do recebimento.

As principais características das IVIG das marcas utilizadas em Minas Gerais estão identificadas e descritas a seguir:

- A IVIG da marca Tegeline® apresenta-se liofilizada, seu armazenamento e manutenção dever ser em temperatura inferior a 25°C, não podendo ser congelada. Sua reconstituição deve-se realizar em temperatura ambiente. Cada frasco possui cinco gramas do medicamento. O primeiro frasco do medicamento deve ser infundido em aproximadamente uma hora; e os demais, com aumento gradual da velocidade. A bula da marca Tegeline® é imprecisa na descrição dos procedimentos de reconstituição e infusão.
- A IVIG da marca Blausiegel® apresenta-se em solução, não sendo necessária a reconstituição. Seu armazenamento e manutenção deve acontecer a uma temperatura entre (+) 2°C a (+) 25°C. Cada frasco pode possuir um ou cinco gramas e a temperatura de infusão deve ser ambiente. A velocidade de infusão é idêntica à da marca anterior.

Dispensação, transporte e armazenamento da IVIG pelo usuário após a retirada nos Dispensários de Medicamentos Municipais

Foram contactados 14 dos 15 pacientes com eventos adversos e verificou-se que 11 (69%) receberam informações sobre transporte e armazenamento da IVIG na retirada do produto no dispensário municipal de medicamentos.

Todos os pacientes informaram que retiravam o medicamento em caixas térmicas; 11 (69%) utilizam gelo ou gelo químico para o transporte de IVIG.

O tempo médio gasto pelos casos ou responsáveis (n = 10) para levar o medicamento do dispensário à residência foi de 58 minutos (variando de dez a 180); já o tempo médio entre a residência e o serviço de infusão foi de 81 minutos (variando de cinco a 168). O pai de um caso retira o medicamento em Belo Horizonte-MG e após manter sob refrigeração em sua casa, envia-o por ônibus ou “carona” para o Município de Paracatu-MG para ser infundido no paciente (o traslado dura aproximadamente 480 minutos).

Em oito (57%) pacientes, o medicamento é armazenado em casa, na geladeira, até ser levado ao local de infusão. Três pacientes (37%) retiram e aplicam a IVIG no mesmo dia.

Limitações

No presente estudo, verificou-se a inexistência de uma padronização dos registros de eventos adversos. Os livros de registros de infusão estavam incompletos, informando apenas o nome do paciente e o horário de aplicação, sem outros dados, como: marca, lote, validade e tempo de infusão.

Outra dificuldade encontrada foi averiguar se a marca de IVIG dispensada era a mesma marca infundida nos pacientes.

Não se encontrou uma ficha específica ou qualquer forma de registro de eventos adversos à infusão de IVIG, sendo que os trabalhos de identificação das marcas e a ocorrência de eventos adversos não puderam ser realizados com precisão.

À exceção do CTROD, não foi possível calcular a incidência de eventos adversos ao medicamento nesses estabelecimentos, tampouco a existência de outros surtos nos serviços de saúde de MG.

O viés de memória resultou na baixa oportunidade de investigação dos casos de evento adverso a IVIG.

Conclusões

No CTROD, ocorreu um surto de eventos adversos a IVIG entre julho e agosto de 2006, que se caracterizou como reação anafilática ou anafilatóide.

Observamos que a maioria dos casos ocorreu no turno da tarde, após a infusão de IVIG pelo profissional A, que não seguia a padronização de reconstituição e infusão do medicamento conforme a bula do fabricante.

O procedimento de reconstituição e velocidade de infusão de IVIG está relacionado à ocorrência de reações adversas, uma vez que a formação de grumos pode desencadear o reconhecimento do medicamento como antígeno pelo organismo e, assim, desencadear o processo imunológico contra o medicamento.^{2,4}

A maior incidência de eventos adversos após o uso da marca Tegeline® pode ser devida à modificação da forma de apresentação do medicamento, somada à ausência de capacitação prévia dos profissionais de saúde para reconstituição e infusão da IVIG.

No CTROD, há padronização do tempo de infusão para todos os pacientes, independentemente da dose a ser aplicada, o que está em desacordo com as instruções das bulas dos medicamentos.

Recomendações

À Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde

- elaboração de protocolo de aplicação de IVIG; e
- cadastro dos os serviços de saúde que aplicam IVIG.

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde

- solicitação de revisão da tradução das informações contidas nas bulas dos medicamentos, possibilitando a melhora da compreensão do procedimento de reconstituição e infusão, no caso de IVIG liofilizada;

- monitoração os eventos adversos graves a IVIG no sistema de farmacovigilância; e
- divulgação desse sistema entre os ambulatorios de tratamento de pacientes que recebem IVIG.

À Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais

- verificação da capacitação, qualificação e atualização dos profissionais que infundem IVIG nos serviços de saúde;
- estabelecimento de protocolo de infusão de IVIG com cadastro e credenciamento dos serviços de saúde;
- melhoramento do sistema gerencial de dispensação de medicamento, com controle de data, lote, validade e quantidade retirada por paciente; e
- transferência do processo de entrega de IVIG para a Gerência Regional de Saúde de residência do paciente.

À Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte

- capacitação dos profissionais de saúde que realizam a infusão de IVIG;
- cadastro e credenciamento dos serviços de saúde que aplicam IVIG;
- estabelecimento de protocolo para registro da marca, lote e validade da IVIG infundida, do procedimento, bem como de manifestações do paciente durante e após a aplicação do medicamento; e
- atualização dos registros dos pacientes na assistência farmacêutica, dispensação de medicamentos e serviços de saúde.

Ao Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz, da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte do Hospital das Clínicas/UFMG

- adequação da velocidade de infusão de IVIG por paciente, de acordo com a dose total a ser aplicada;
- organização do fluxo de informação entre o Núcleo de Epidemiologia, Gerência de Risco do Hospital de Clínicas/UFMG e CTROD;
- registro dos procedimentos realizados pelo CTROD nos prontuários dos pacientes; e

Eventos adversos à IVIG (continuação)

- d) esclarecimento aos usuários sobre a não-associação, até o presente momento, entre qualquer marca específica de IVIG e eventos adversos, durante a infusão.

Referências bibliográficas

1. Orange JS, Hossny EM, Welier CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of Primary Immunodeficiency Committee of American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J. Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4):S525-S553.
2. Grumach AS, Vieira HMCS, Manissadjian A, Sampaio MMSC. Imunodeficiências Primárias – Casuística do Instituto da Criança Prof. Pedro de Alcântara” do Hospital das Clínicas/FMUSP. *Pediatr.* 1986; (8):131-135.
3. Shelton BK, Griffin JM, Goldman FD. Immune Globulin IV Therapy: Optimizing Care of Patients in the Oncology Setting. 2006;33(5):911-921.
4. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton AH et al. Epi Info, Version 6.04d: a word processing database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.

Autores

Michael Laurence Zini Lise - EPISUS/SVS/MS
Érika Valeska Rossetto - EPISUS/SVS/MS
Daniel R. Coradi de Freitas - EPISUS/SVS/MS
Tatiana Lanzieri Miranda - EPISUS/SVS/MS

Participantes na investigação

Sergio Nishioka - Anvisa/MS
Murilo Freitas - Anvisa/MS
Gláucia K. Coutinho - Vigilância Sanitária/MG
Ana Paula Campos Silva - Vigilância Sanitária/MG
Jocely Caetano Borges - Vigilância Sanitária/BH
Mara Machado G. Corradi - Vigilância Sanitária/BH
Neuza S. Medeiros - Vigilância Sanitária/BH
Heloísa H. P. Duarte - SE/Secretaria de Estado de Saúde/MG
Cristiana F. J. de Miranda - SE/Secretaria de Estado de Saúde/MG

Edição de texto

Ermenegildo Munhoz Junior - CGDEP/SVS/MS

Diagramação

Edite Damásio da Silva - CGDEP/SVS/MS