



Agência Nacional de
Vigilância Sanitária

COMUNICADO DE RISCO N° 001/2014 - GVIMS/GGTES/SSNVS/ANVISA

Orientações para os serviços de saúde em virtude da suspensão do uso em todo o território nacional de lotes de Gluconato de Cálcio 10% do fabricante Isofarma Industrial Farmacêutica: resultados insatisfatórios no teste de esterilidade e aspecto

21 de Julho de 2014

Comunicado de Risco

Determinação da suspensão do uso em todo o território nacional de três lotes de Gluconato de Cálcio 10% do fabricante Isofarma Industrial Farmacêutica: resultados insatisfatórios no teste de esterilidade e aspecto (RE nº 2.650 e nº 2.651 de 21 de julho de 2014)

Produto e lotes implicados

Gluconato de Cálcio 10% (registro M.S. Nº 1.5170.0020.003-6) do fabricante Isofarma Industrial Farmacêutica.

Lotes nº 33336101, nº 33181101, nº 33304601 (RE nº 2.650 de 21 de julho de 2014) e nº 33444401 (RE nº 2.651 de 21 de julho de 2014).

Antecedentes

No final do ano de 2013, foram reportados surtos infecciosos envolvendo o uso de bolsas de Nutrição Parenteral (Comunicados de Risco nº 04/2013 e nº 05/2013) nos estados de Minas Gerais e Paraná.

As equipes de investigação de campo reportaram o crescimento de *Pantoea* ssp. como um dos principais Bacilos Gram Negativos (BGN) identificados e com resultados genotípicos que sugeriam fonte única de contaminação.

As investigações apontaram uma associação desses casos com o uso de solução de Gluconato de cálcio 10% da empresa Isofarma, Lote 33336501. Baseada nos resultados da investigação, a Anvisa publicou a RE nº 4.383, de 21 de novembro de 2013, que suspendeu cautelarmente o uso do lote. A Empresa, após a publicação da RE 4.383 recolheu voluntariamente todo o lote. A interrupção da administração das Nutrições Parenterais (NP) com este produto aparentemente havia interrompido o evento.

Apesar de todas as análises de produtos para a saúde, medicamentos e insumos utilizados nas Nutrições Parenterais Totais (NPT) terem apresentado resultados negativos para o crescimento de microorganismos na Funed/MG e no Lacen-PR, observou-se que em hemocultura de alguns pacientes e em análises de bolsas de NPT, houve crescimento de outros microorganismos gram negativos paralelamente, incluindo *Rhizobium radiobacter*, *Kluyvera* spp. e *Acinetobacter baumannii*, em menor frequência.

À época, o aprofundamento da análise de epidemiologia molecular, realizada pelo Lacen-PR, envolvendo esses agentes mostrou semelhança superior a 99% nos isolados de *Rhizobium radiobacter* e mais de 96% para *Acinetobacter baumannii*. Além disso, os 23 isolados de *Pantoea agglomerans* de hemoculturas e NP de Minas Gerais e Paraná apresentaram mais de 90% semelhança, havendo clara associação entre os isolados de

sangue e NP, além da associação epidemiológica e molecular entre os agentes dos dois estados da federação.

A Anvisa e a VISA/CE realizaram uma inspeção investigativa na Empresa Isofarma em novembro de 2013 e não encontraram falhas importantes que pudessem indicar contaminação do produto. Além disso, até aquele momento, não tinha sido possível identificar contaminação isoladamente nos medicamentos ou produtos para a saúde investigados.

O monitoramento de novos casos foi mantido nos estados envolvidos, tendo em vista a hipótese de contaminação de insumo utilizado nas NP.

Situação atual

Mais recentemente, no período de fevereiro a junho de 2014, foram detectados sete pacientes internados em Porto Alegre, com infecções de corrente sanguínea, por *Rhizobium radiobacter* e que não faziam uso de NPT, mas de outras soluções parenterais.

Devido aos relatos retrospectivos da identificação de casos isolados dessas infecções ao longo dos meses, em junho de 2014 a Coordenação Municipal de Controle de Infecção (CMCI) da Equipe de Serviços, Produtos e Produtos de Interesse à saúde, da Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde do Porto Alegre iniciou o processo de investigação, adicionalmente às apurações iniciadas pelas Comissões de Controle de Infecção dos serviços que foram capazes de identificar os casos.

Como resultado da investigação, a CMCI notificou os serviços de saúde a suspenderem cautelarmente o uso de três lotes de Gluconato de Cálcio a 10% da marca Isofarma (lote 33181101, 33304601 e 3336101) pela emissão da Notificação Coletiva nº 02/2014/CMCI/CGVS (Alegre 2014). Estes lotes foram enviados para análise fiscal ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS).

Em julho de 2014 a Anvisa e a VISA/CE inspecionaram novamente a Isofarma e detectaram que, após o surto de novembro de 2013, a empresa modificou o formato da ampola plástica com o objetivo de fortalece-la evitando vazamento. Todos os lotes implicados nos surtos até o momento foram fabricados com o modelo antigo de ampola.

Em 16/07/2014, a Anvisa foi informada pelo INCQS sobre o resultado insatisfatório no teste de esterilidade dos lotes acima. Esforços estão sendo feitos para a identificação do(s) microrganismo(s) contaminantes.

Desdobramentos

- a) Publicação de RE determinando a suspensão do uso em todo o território nacional dos lotes nº 33336101, nº 33181101, nº 33304601 e 33444401 do produto Gluconato de Cálcio 10% do fabricante Isofarma Industrial Farmacêutica. A Anvisa está avaliando a necessidade de medidas adicionais.
- b) Realização pela Anvisa de uma Consulta Restrita (CR) para Comissões de Controle de Infecção cadastradas todo o país, com o objetivo de identificar a detecção de hemoculturas positivas para os agentes envolvidos, particularmente *Rhizobium* spp., *Pantoea* spp. e *Kluyvera* spp., assim como a possibilidade de aprofundamento da investigação analítica. Com resultado, foram obtidas 210 serviços de saúde distribuídos por 21 unidades federadas e 169 municípios (Figura 1) responderam à CR nº 001/2014; 5(2,38%) responderam que houve identificação de um desses microrganismos.

O quadro abaixo apresenta a distribuição dos casos notificados.

| Município | Nº de casos | Período | Qual tipo? | Microrganismo isolado na hemocultura |
|------------------|--------------------|---------------------------------|--|---|
| Belo Horizonte | 1 caso | Nov. 2013 | Nutrição parenteral | <i>Pantoea</i> spp |
| Curitiba | 21 casos | Nov.2013, Março e Abril de 2014 | Solução parenteral e Nutrição parenteral | <i>Pantoea</i> spp |
| Goiânia | 2 casos | Jan. 2014 | Sem Informação | <i>Kluyvera</i> spp |
| Juiz de Fora | 4 casos | Setembro e Out. de 2013 | Solução parenteral e Nutrição parenteral | <i>Rhizobium</i> spp |
| Diadema | 1 caso | Jan.2014 | Solução parenteral | <i>Kluyvera</i> spp |

Recomendações

Aos serviços de saúde

- Notificar todos os casos de infecção por *Rhizobium radiobacter* e *Pantoea agglomerans* às autoridades sanitárias. A comunicação de surto e agregados de casos deverá ser realizada de acordo com a orientação definida pelo estado e pela ferramenta eletrônica, disponível no portal eletrônico da Anvisa pelo endereço http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=8934.

- Realizar investigação conjunta entre serviços de saúde, farmácias, laboratórios de microbiologia e vigilâncias para subsidiar o esclarecimento do evento ocorrido no serviço de saúde e possível identificação de suspeita de novos lotes e de outros produtos.
- Implementar os processos de rastreabilidade das tecnologias em serviços de saúde, em cumprimento a RDC 02/2010, sendo fundamental a participação dos Núcleos de Segurança do Paciente e as outras instâncias de qualidade do serviço, incluindo a CCIH e Gerencia de Risco;
- Os isolados de amostras de pacientes que tiveram crescimento bacteriano de *Rhizobium* spp ou *Pantoea* spp após o uso de soluções parenterais devem ser guardados pelo laboratório do serviço de saúde e enviados para o Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen) local. Para que seja realizada uma comparação genotípica entre todos os isolados, a fim de se verificar uma fonte comum, estes deverão ser enviados pelo Lacen local para o Serviço de Bacteriologia Molecular do Lacen-PR.

Este Comunicado é dirigido aos profissionais de saúde e às instâncias governamentais envolvidas com o tema. Deve ser tratado com cautela para prevenir divulgação desnecessária, especialmente interpretações precipitadas ou distorcidas.

Referências Bibliográfica

Alegre, SMS-Porto. "Notificação Coletiva no 02/2014/CMCI/CGVS." *Notificação de suspensão cautelar do uso do produto Gloconato de cálcio 10% da marca Isofarma, lotes 33181101, 33304601 e 3336101*. Porto Alegre, 03 de Junho de 2014.

ANVISA. "RDC n. 02." *Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em saúde em estabelecimentos de saúde*. 25 de Janeiro de 2010.