



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS
COORDENAÇÃO-GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES
COORDENAÇÃO-GERAL DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS



**SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
DE SÃO PAULO
INSTITUTO BUTANTAN**

PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCO

SORO ANTIDIFTÉRICO, LOTE 170166

São Paulo e Brasília
Julho de 2018

Sumário

Apresentação.....	4
1. Difteria.....	5
1.1. Definição e formas clínicas.....	5
1.2. Incidência de difteria no Brasil.....	7
2 Soro antidiftérico (SAD).....	9
2.1 Situação de registro do produto.....	9
2.2 Soro antidiftérico de baixa potência.....	10
2.2.1. Lotes 1210233 e 12102243.....	11
2.2.2. Lote 170166.....	14
2.3 Rotulagem.....	15
3 Fluxo de liberação e monitoramento do SAD de baixa potência.....	17
3.1 Solicitação e liberação.....	17
3.2 Dispensação e transporte.....	18
3.3 Recebimento.....	19
3.4. Informações ao profissional de saúde que acompanha o caso.....	19
3.5 Administração do SAD.....	20
3.6 Utilização do SAD.....	21
4 Riscos da administração do SAD de baixa potência.....	24
4.1 Questões relativas à eficácia.....	24
4.2 Questões relativas à segurança.....	25
4.2.1 Vigilância de eventos adversos.....	25
4.2.2 Farmacovigilância do Instituto Butantan.....	27
5 Notificação e Monitoramento dos casos de difteria.....	28
6 Recolhimento do produto.....	29
7 Referências bibliográficas.....	30
Ficha técnica.....	31
Anexos.....	32

Relação de quadros, figuras e tabelas

Quadro 1 – Forma clínica da difteria e dose de SAD a ser administrada

Quadro 2 – Forma farmacêutica, apresentação e composição do soro antidiftérico, conforme bula do produto registrado

Quadro 3 – Especificação de qualidade do SAD lote 170166 (600 UI/ml)

Quadro 4 – Proteína e fenol total a serem administrados nos tratamentos com o SAD, lote 170166

Quadro 5 – Correção do número de frascos-ampola de soro antidiftérico conforme esquema de administração do soro antidiftérico (SAD)

Figura 1 – Incidência de difteria e cobertura vacinal. Brasil, 1990 a 2017*

Figura 2 – Embalagem primária de soro antidiftérico, de acordo com RDC 57/2014

Figura 3 – Embalagem primária do soro antidiftérico lote 1210243

Figura 4 – Embalagem primária do soro antidiftérico lote 170166

Figura 5 – Fluxograma de notificação e investigação de casos de difteria e dispensação do soro antidiftérico de baixa potência

Tabela 1 – Distribuição dos casos notificados de difteria, por unidade federada (UF) de residência, segundo mês de início dos sintomas. Brasil, 2017

Tabela 2 – Distribuição dos casos notificados e confirmados de difteria, segundo data de início dos sintomas e uso de do soro antidiftérico de baixa potência. Brasil, 2013-2018*

Apresentação

O Ministério da Saúde, por meio da Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI) e da Coordenação-Geral de Doenças Transmissíveis (CGDT), da Secretaria de Vigilância em Saúde, e o Instituto Butantan apresentam o Plano de Gerenciamento de Risco para a utilização do soro antidiftérico (SAD), lote 170166, a partir de maio de 2018, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Em função das intercorrências na produção do SAD pelo Instituto Butantan, encontra-se disponível apenas soro de baixa potência para utilização. O laboratório, fornecedor único do produto, vem realizando todos os esforços no sentido de produzir o SAD com a especificação devida, porém não há previsão para normalização na distribuição do produto.

Diante da indisponibilidade do produto, tanto no mercado nacional quanto no mercado internacional, e da ciência do risco de complicações e óbito pela difteria, foi solicitada à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorização excepcional para a utilização do lote do soro antidiftérico disponível com potência abaixo da especificação do produto, que é de 1.000 UI/ml. A utilização do SAD de baixa potência foi autorizada pela primeira vez em 2013 (lotes 1210233 e 1210243) e, desde então, tem sido renovada.

Este plano tem por objetivo comunicar aos profissionais de saúde envolvidos no tratamento de difteria os procedimentos e riscos associados à utilização do lote 170166 do soro antidiftérico, que tem a potência dosada em 600 UI/ml, com prazo de validade até agosto de 2020. O presente documento detalha ainda as etapas de sua distribuição e utilização, bem como o acompanhamento dos casos suspeitos de difteria que farão uso do imunobiológico.

1. Difteria

1.1. Definição e formas clínicas

A difteria é uma doença infecciosa aguda, causada pela bactéria *Corynebacterium diphtheriae*, produtor de toxina diftérica, sendo uma das principais causas de mortalidade infantil na era pré-vacinação. Com a introdução da vacina da difteria na rotina, a melhoria das condições de higiene e do atendimento hospitalar, a incidência da doença diminuiu significativamente nas últimas décadas. No entanto, a difteria ainda é responsável por 80 a 90% da carga global nos países em desenvolvimento (Dandinarasaiah *et al.*, 2013). Surto recentes têm ocorrido em diferentes continentes, principalmente em grupos de refugiados com baixas coberturas vacinais e acesso precário a serviços de saúde, tornando a difteria uma preocupação global (Kupferschmidt, 2017).

De evolução aguda, tem como manifestação clínica típica a presença de placas pseudomembranosas branco-acinzentadas, aderentes, que se instalam nas amígdalas e invadem estruturas vizinhas. Essas placas podem se localizar na faringe, laringe e fossas nasais, e, com menos frequência, em outras mucosas ou pele. A toxina diftérica tem especial tropismo para o miocárdio, sistema nervoso, rins e suprarrenais (Dias *et al.*, 2011), podendo causar obstrução de vias aéreas, miocardite, polineuropatia, e nefropatia com insuficiência renal, dentre outras complicações.

Sua transmissão ocorre por contato direto da pessoa doente ou do portador com a pessoa susceptível, por meio de gotículas de secreção respiratória, eliminadas pela tosse, espirro ou ao falar (Brasil, 2017). O período de incubação é, em geral, de um a seis dias e transmissibilidade dura em média até duas semanas após o início dos sintomas.

O tratamento específico é realizado com a administração do SAD, que visa neutralizar a toxina circulante. Como o SAD não tem ação sobre a toxina já impregnada no tecido, sua administração deve ser feita o mais precocemente possível, pela via intravenosa, diante de suspeita clínica bem fundamentada. Por se tratar de um

produto de origem heteróloga, sua administração requer cuidados quanto à possibilidade de reações adversas e deve ser realizada em ambiente hospitalar.

As doses do soro antidiftérico dependem da gravidade e do tempo de doença, sendo o esquema de administração do SAD estabelecido de acordo com a forma clínica da doença (quadro I)

Quadro I – Forma clínica da difteria e dose de SAD a ser administrada

Forma clínica	Descrição	Dosagem SAD (em UI)
Leve	Faringoamigdaliana (angina diftérica): forma mais comum, inicia-se com aumento do volume das amígdalas, hiperemia em toda a faringe, com formação de pseudomembranas características, aderentes e invasivas, constituídas por placas esbranquiçadas ou amarelo-acinzentadas, que se tornam espessas e com bordas bem definidas.	40.000
	Nasal: secreção nasal serossanguinolenta, com lesões nas bordas do nariz e no lábio superior.	
	Cutânea: úlcera arredondada, com exsudato fibrinopurulento e bordas bem delimitadas que, embora profunda, não alcança o tecido subcutâneo.	
Laringo-amigdaliana ou mista	Inicia-se na orofaringe, progredindo até a laringe. Além das lesões observadas na faringe diftérica, estão presentes: tosse, rouquidão, disfonia e dificuldade respiratória progressiva. Com a progressão da pseudomembrana, há agravamento do estado geral.	60.000 a 80.000 UI
Grave ou tardia (≥ 4 dias de doença)	Difteria hipertóxica (maligna): comprometimento do estado geral com toxemia, placas necróticas, que ultrapassam os limites das amígdalas, alcançando estruturas vizinhas; aumento importante do volume dos gânglios cervicais e edema periganglionar, pouco doloroso à palpação (pescoço taurino).	80.000 a 120.000

Fonte: Guia de Vigilância em Saúde/ MS, 2017

O tratamento com antibiótico evita a produção de toxinas, mas a interrupção da progressão das lesões de órgãos alvos, como o miocárdio, causadas por toxinas previamente liberadas e circulantes, somente é obtida com a ação do SAD, insumo essencial no tratamento de difteria.

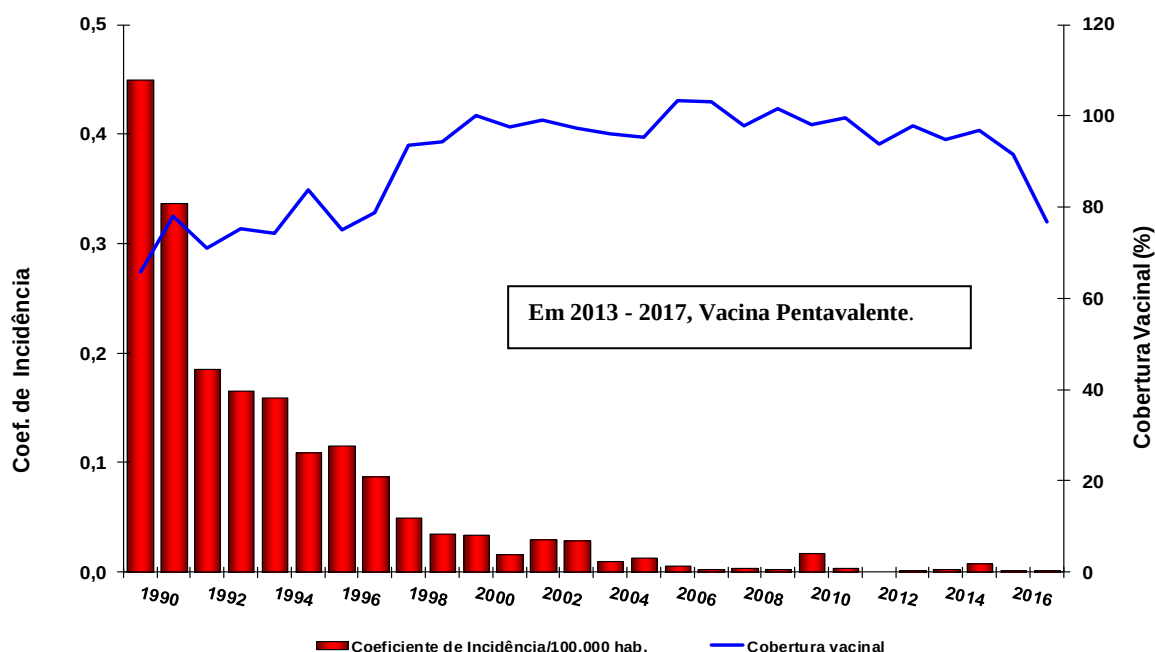
Trata-se de uma doença de notificação compulsória em todo o território nacional (Portaria de consolidação nº 4/2017), cuja suspeita requer notificação imediata, para desencadeamento da investigação e adoção de medidas de controle pertinentes.

1.2. Incidência de difteria no Brasil

As altas coberturas vacinais com dT (dupla adulto), DTP (tríplice) e DTP-HiB (tetravalente) reduziram drasticamente a incidência da difteria no país (figura 1). Entretanto, a difteria é ainda frequente em áreas com baixas condições sanitárias. Comumente, essas áreas apresentam baixa cobertura vacinal (CV) e, portanto, não se obtém o impacto esperado para o controle da transmissão da doença.

Na década de 1990, a incidência da difteria variou entre 0,04 a 0,45 casos por 100.000 habitantes, com média de 0,17. Em 1990, registrou-se a maior incidência (0,45), com CV de 65,6%, reduzindo-se para 0,03 em 2000, com o alcance de 100% da CV, e ainda mais na década de 2010, com a manutenção da CV acima de 95%.

Figura 1. Incidência de difteria e cobertura vacinal. Brasil, 1990 a 2017*



População: IBGE/DATASUS

* Dados preliminares

Entre 2006 a 2017, o coeficiente de incidência de difteria, apresentou-se entre 0,006 a 0,002 casos por 100.000 habitantes, com exceção do ano de 2010 com a ocorrência de um surto no estado do Maranhão, quando foram confirmados 28 casos (CI:0,02 casos por 100.000 habitantes). A CV variou de 103,29% em 2006 a 76,71% em 2017.

Em 2017, foram notificados 55 casos suspeitos de difteria, independentemente do uso do SAD ou não, distribuídos em 18 estados brasileiros (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição de casos notificados de difteria, notificados por unidade federada (UF) de residência segundo mês de início dos sintomas. Brasil, 2017*

UF	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
RO	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
AC	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
AM	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
RR	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	3
PA	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
AP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MA	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
PI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CE	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
RN	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
PB	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
PE	0	1	2	0	1	0	1	3	0	0	0	1	9
AL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SE	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
BA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2
MG	0	0	0	2	1	1	0	0	0	2	0	2	8
ES	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
RJ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SP	1	2	0	0	2	2	1	0	1	1	1	0	11
PR	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	0	4
SC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
RS	0	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	4
MS	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
MT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	3	5	6	7	6	4	3	7	2	5	4	3	55

Fonte: SINAN/CGDT/DEVIT/SVS

* Dados preliminares

2 Soro antidiftérico (SAD)

2.1 Situação de registro do produto

O soro antidiftérico produzido pelo Instituto Butantan na apresentação farmacêutica ampola foi registrado pela primeira vez no Brasil em 17/02/2003 (Resolução RE nº. 285, de 13 de fevereiro de 2003 – Diário Oficial da União (DOU) nº 34 p. 38) e a apresentação em frasco-ampola está aprovada atualmente para uso sob o número de registro 1.2234.0011.003-7.

Desde 2003, não houve ocorrência de retirada, de limitação de uso do soro antidiftérico, de indeferimento do registro ou de retirada de submissão de registro por motivo de segurança e eficácia.

Com relação às atualizações das medidas regulatórias ou ações tomadas pelo Instituto Butantan por motivo de segurança durante o período de 2003 a 2011 não ocorreu suspensão de comercialização, cancelamento do registro, indeferimento de renovação de registro, mudança na posologia ou mudança na população alvo ou indicação. Até o presente momento, a bula é utilizada para alterações nos documentos de segurança de referência.

Conforme registrado, o SAD é apresentado em frasco-ampolas de 10 ml de solução injetável da fração (Fab')₂ de imunoglobulinas específicas e purificadas obtidas de plasma de equinos hiperimunizados com a anatoxina diftérica. A forma farmacêutica do produto em conformidade com a especificação do registro encontra-se no Quadro 2.

Quadro 2. Forma farmacêutica, apresentação e composição do soro antidiftérico, conforme bula do produto registrado

Forma Farmacêutica	Solução injetável
Apresentação	Frasco-ampola de 10 ml
Composição	Fração (Fab') ₂ de imunoglobulinas equivalentes a 10.000 Unidades Internacionais (soroneutralização em cobaias) Fenol..... 35 mg (máximo) Solução fisiológica 0,85% q.s.p. 10 ml

2.2 Soro antidiftérico de baixa potência

O Instituto Butantan, único produtor de SAD para o Ministério da Saúde, produziu em 2012 dois lotes do produto com especificação de potência abaixo do valor estabelecido em seu registro. Os lotes 1210233 e 1201243 apresentaram potência dosada de 798 UI/ml e 489 UI/ml, respectivamente, com validade de 36 meses após fabricação.

Esta situação levou o Ministério da Saúde e o Instituto Butantan a buscar no mercado internacional um fornecedor de SAD em conformidade com o padronizado, e que atendesse às necessidades do Programa Nacional de Imunizações. No entanto, verificou-se a indisponibilidade de laboratórios com produto que atendesse as exigências. Situações semelhantes ao do Instituto Butantan levaram produtores internacionais à interrupção na produção (Unicef, 2017). Em consulta à Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), o Ministério da Saúde foi informado da impossibilidade de atendimento por laboratórios com requisitos mínimos de qualidade estabelecidos internacionalmente.

Em 2013, diante do cenário de desabastecimento, das complicações decorrentes da toxina diftérica e da disponibilidade do SAD de baixa potência, em novembro foi realizada uma reunião presencial em Brasília e uma teleconferência em dezembro com especialistas para discutir a possibilidade de utilização do soro disponível, bem como a elaboração de um esquema específico de tratamento de difteria¹.

Considerando a alta letalidade da doença e a inexistência de alternativas terapêuticas, o grupo de especialistas chegou ao consenso de que se deveria utilizar o produto disponível e elaborar um esquema específico de utilização com a correção do volume até que se atinja a potência adequada, de acordo com a gravidade da doença, conforme preconizado pelo Guia de Vigilância em Saúde 2017.

¹ Fizeram parte representantes do Ministério da Saúde (Cláudio Pessanha Henriques, José Ricardo Pio Marins, Fabiano Marques Rosa, Zênia Monteiro Guedes dos Santos, Maria Carolina C. Q. Pereira, Zirlei Maria de Matos, Macedônia Pinto Santos, Ana Goretti K. Maranhão, Ernesto Issac Renoier, Mara M. de Oliveira, Karla Calvette Costa, Luana Alves de Almeida), Instituto Butantan (Fan Hui Wen, Paulo Lee Ho, Alina Gandulfe Souza, José Roberto Marcelino, Ricardo Palacios, Marco Antonio Moreira), Sociedade Brasileira de Infectologia (Érico Arruda), Sociedade Brasileira de Pediatria (Flávia Jaqueline Almeida, Eitan Berezin), Centro de Vigilância Epidemiológica de São Paulo (Helena Sato, Ana Lucia Yu, Vera Malheiro, Marcela Rodrigues), Universidade Federal do Rio De Janeiro (Ana Luiza Garaldi), Instituto de Infectologia Emílio Ribas (Marinella Della Negra, Ralcyon Teixeira, Marileide Vasconcelos).

Foi solicitada autorização à Anvisa para o uso excepcional do produto, mediante dispensação controlada, apresentação de um plano de gerenciamento de risco e relatórios periódicos de aferição dos parâmetros do produto em uso, cuja distribuição ficaria sob guarda do Instituto Butantan, após cumpridos os critérios de liberação estabelecidos pelo Ministério da Saúde (anexo 1).

2.2.1. Lotes 1210233 e 12102243

As autorizações concedidas pela Anvisa para utilização do SAD de baixa potência iniciaram-se em dezembro de 2013, sendo a última petição deferida até janeiro de 2018, conforme sequência cronológica abaixo:

- Of. 1866/2013-DP-GADIP/Anvisa, de 24 de dezembro de 2013 – autorizado uso excepcional dos lotes 1210233 (400 fr.ampola) e 1210243 (1600 fr. ampola) (anexo 2)
- Of. 746/2015-CG-GADIP/Anvisa, de 09 de novembro de 2015 – autorizada extensão do uso excepcional do lote 1210243, de outubro de 2015 a outubro de 2016 (anexo 3)
- OF. 1485/2016-CG-GADIP/Anvisa, de 01 de novembro de 2016 – autorizada extensão do uso excepcional do lote 1210243, de outubro de 2016 a abril de 2017 (anexo 4)
- Of. 558/2017-CG-GADIP/Anvisa, de 18 de maio de 2017 – autorizada extensão do uso excepcional do lote 1210243, de maio a outubro de 2017 (anexo 5)
- Of. 304/2017-DP/GADIP/Anvisa, de 08 de dezembro de 2017 – autorizada extensão do uso excepcional do lote 1210243, de outubro de 2017 a janeiro de 2018 (anexo 6)
- Of. 122/2018/SEI/GADIP-CG/ANVISA, de 02 de fevereiro de 2018 – autorizada extensão do uso excepcional do lote 1210243 de fevereiro de 2018 a março de 2018 (anexo 7)
- Of. 96/2018/SEI/GADIP-DP/ANVISA, de 09 de março de 2018 - autorizada extensão do uso excepcional do lote 1210243 de março de 2018 a maio de 2018 (anexo 8)

- Of. 430/2018/SEI/GADIP-CG/ANVISA, de 06 de abril de 2018 - autorização de uso do lote 170166 (anexo 9)

Foram enviados, de outubro de 2013 a junho de 2015, 244 frascos-ampola do lote 1210233 em resposta a 18 solicitações. Com o término na disponibilidade deste lote, a partir de então somente o lote 1210243 passou a ser dispensado, de outubro de 2013 a janeiro de 2018, com 727 frascos-ampola enviados para atendimento de 42 solicitações.

No período de vigência da excepcionalidade, o SAD de baixa potência foi administrado em 63 casos suspeitos de difteria sendo que dentre estes 19 (31%) foram confirmados, 44 (69%) descartados. Quanto à evolução, dos 63 casos suspeitos, 9 (14%) foram a óbito, 49 (78%) tiveram cura sem sequelas, 5 (5%) cura com sequelas (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos casos notificados e confirmados de difteria, segundo data de início dos sintomas e uso de do soro antidiftérico de baixa potência. Brasil, 2013-2018*

Ano	N	DT_PRI_SS	UF	Município	Sexo	Idade	Classificação final	Critério de Confirmação/Des carte	Evolução
2013	1	15/10/2013	RJ	Rio de Janeiro	M	41a	Descartado	Laboratorial	Óbito
2013	2	04/12/2013	SP	São Paulo	F	28a	Descartado	Laboratorial	Óbito
2013	3	05/12/2013	SP	São Paulo	M	6a	Descartado	Laboratorial	Cura, sem sequelas
2013	4	09/12/2013	PR	Francisco Beltrão	F	2a	Confirmado	Clínico	Cura, sem sequelas
2013	5	12/12/2013	RJ	Nilópolis	F	3m	Descartado	Laboratorial	Cura, sem sequelas
2014	6	07/01/2014	MS	Iguatemi	M	27a	Descartado	Clínico	Cura, sem sequelas
2014	7	27/01/2014	SP	Valinhos	M	31a	Descartado	Laboratorial	Cura, sem sequelas
2014	8	23/01/2014	MG	Araçuaí	F	4a	Descartado	Laboratorial	Cura, sem sequelas
2014	9	01/03/2014	MT	Cuiabá	M	53a	Descartado	Laboratorial	Cura, sem sequelas
2014	10	05/05/2014	AC	Rio Branco	F	6a	Confirmado	Laboratorial	Óbito
2014	11	28/05/2014	ES	Cachoeiro do Itapemirim	M	9m	Confirmado	Clínico	Cura, sem sequelas
2014	12	28/07/2014	MS	Campo Grande	M	17a	Descartado	Laboratorial	Cura, sem sequelas
2014	13	23/07/2014	MG	Juiz de fora	F	18a	Descartado	Laboratorial	Cura, sem sequelas
2014	14	13/10/2014	SP	São Paulo	F	1a	Confirmado	Clínico	Cura, sem sequelas
2014	15	12/11/2014	MT	Tangará da Serra	F	7m	Descartado	Clínico	Cura, sem sequelas
2014	16	13/12/2014	RS	Frederico Westphalen	M	22a	Confirmado	Clínico	Cura, sem sequelas
2015	17	12/02/2014	PB	João Pessoa	M	7m	Descartado	Laboratorial	Cura, sem sequelas
2015	18	26/02/2015	PE	Petrolina	F	8a	Descartado	Laboratorial	Cura, sem sequelas
2015	19	02/04/2015	RJ	Rio de Janeiro	F	6a	Descartado	Laboratorial	Cura, sem sequelas
2015	20	30/03/2015	RJ	Rio de Janeiro	M	21a	Confirmado	Laboratorial	Óbito
2015	21	21/05/2015	SP	Guarulhos	F	2a	Descartado	Laboratorial	Óbito
2015	22	11/06/2015	SP	São Paulo	M	9a	Descartado	Laboratorial	Cura com sequelas
2015	23	20/06/2015	AC	Rio Branco	M	6a	Confirmado	Clínico	Óbito
2015	24	13/06/2015	SP	São Paulo	F	43a	Descartado	Laboratorial	Cura, sem sequelas
2015	25	01/07/2015	RJ	Rio de Janeiro	F	17a	Descartado	Laboratorial	Cura, sem sequelas
2015	26	19/07/2015	RJ	Rio de Janeiro	M	6a	Descartado	Laboratorial	Cura, sem sequelas
2015	27	20/07/2015	SP	Ribeirão Preto	F	53a	Descartado	Laboratorial	Cura, sem sequelas
2015	28	01/08/2015	SC	Tubarão	F	30a	Descartado	Laboratorial	Cura, sem sequelas
2015	29	16/08/2015	PE	Recife	F	57a	Confirmado	Laboratorial	Cura com sequela
2015	30	29/08/2015	PE	Salgueiro	M	19a	Confirmado	Vínculo epidemiológico	Cura, sem sequelas
2015	31	01/10/2015	PR	Umuarama	M	55a	Confirmado	Clínico	Cura, sem sequelas
2015	32	08/10/2015	RS	Camaquã	M	20a	Descartado	Laboratorial	Cura, sem sequelas
2015	33	13/10/2015	PE	Amaraji	F	17a	Descartado	Laboratorial	Cura, sem sequelas
2015	34	22/10/2015	PE	Ipojuca	F	6a	Descartado	Laboratorial	Óbito
2015	35	20/11/2015	SP	São Paulo	F	2a	Descartado	Laboratorial	Cura sem sequelas
2015	36	24/11/2015	SE	Aracaju	M	2a	Descartado	Laboratorial	Cura sem sequelas
2016	37	12/02/2016	MT	Várzea Grande	F	10a	Descartado	Clínico	Cura sem sequelas
2016	38	21/02/2016	PB	Campina Grande	F	18a	Descartado	Laboratorial	Cura sem sequelas
2016	39	20/02/2016	PB	Campina Grande	M	43a	Confirmado	Clínico	Cura sem sequelas
2016	40	20/03/2016	MT	Cáceres	F	9a	Confirmado	Clínico	Cura sem sequelas
2016	41	24/03/2016	RO	Cacoal	M	31a	Confirmado	Clínico	Cura com sequelas
2016	42	02/05/2016	RJ	Rio de Janeiro	M	5m	Descartado	Laboratorial	Óbito
2016	43	29/06/2016	MG	Uberaba	F	2a	Descartado	Laboratorial	Cura sem sequelas
2016	44	03/08/2016	PR	Barracão	M	40a	Descartado	Laboratorial	Cura sem sequelas
2016	45	25/08/2016	MT	Primavera do Leste	M	1a	Descartado	Laboratorial	Cura sem sequelas
2016	46	28/08/2016	PR	Campo Largo	F	16a	Descartado	Laboratorial	Cura sem sequelas
2016	47	26/09/2016	ES	Cachoeiro do Itapemirim	M	10m	Descartado	Laboratorial	Cura com sequelas
2016	48	10/10/2016	MG	Sarzedo	F	38a	Descartado	Laboratorial	Cura com sequelas
2016	49	29/10/2016	SP	São Paulo	M	1a	Descartado	Laboratorial	Cura sem sequelas
2016	50	14/12/2016	RS	Gravataí	M	6a	Confirmado	Clínico	Cura sem sequelas
2017	51	16/04/2017	MG	Três Corações	M	4a	Confirmado	Clínico	Cura sem sequelas
2017	52	27/05/2017	SP	Mogi das Cruzes	M	17 dias	Descartado	Laboratorial	Cura sem sequelas
2017	53	10/07/2017	RR	Boa Vista (Venezuela)	M	10a	Confirmado	Laboratorial	Óbito
2017	54	10/07/2017	SP	Embu	F	51a	Confirmado	Clínico-epidemiológico	Cura sem sequelas
2017	55	06/08/2017	RR	Boa Vista	F	27a	Descartado	Laboratorial	Cura sem sequelas
2017	56	01/08/2017	PA	Santarém	M	57a	Descartado	Clínico	Cura sem sequelas
2017	57	09/08/2017	AC	Cruzeiro do Sul	M	19a	Confirmado	Clínico	Cura sem sequelas
2017	58	21/07/2017	SP	São José do Rio Preto	F	2a	Descartado	Clínico	Cura sem sequelas
2017	59	06/10/2017	MG	Três Corações	F	1a	Descartado	Laboratorial	Cura sem sequelas
2017	60	09/10/2017	MG	Monsenhor Paulo	F	44a	Descartado	Laboratorial	Cura sem sequelas
2017	61	05/11/2017	SP	São Paulo	F	39a	Descartado	Laboratorial	Cura sem sequelas
2017	62	10/12/2017	MG	Belo Horizonte	M	66a	Confirmado	Laboratorial	Cura sem sequelas
2018	63	13/05/2018	MG	Três Corações	F	9a	Descartado	clínico epidemiológico	Cura sem sequelas

Fonte: (CGDT/DEVIT/SVS/MS)

* Dados sujeitos à revisão

2.2.2. Lote 170166

Em 2017, o Instituto Butantan produziu 460 frascos-ampola do lote 170166, após reforma da fábrica de produção de soros hiperimunes que resultou na obtenção da certificação de Boas Práticas de Fabricação. Este produto contém:

- Potência dosada in vivo (camundongos): 600 UI/ml
- Apresentação: frascos-ampola de 10 ml de solução injetável
- Validade: agosto de 2020

Demais propriedades do produto, aferidas pelo Serviço de Controle de Qualidade do Instituto Butantan evidenciam que o lote 170166 é semelhante ao produto registrado, exceto na sua potência (quadro 3 e 4).

Quadro 3. Especificação de qualidade do SAD lote 170166 (600 UI/ ml)

Componentes da formulação	Valor referência*	1 frasco-ampola (600 UI/ ml)
Fenol (p/v)	0,35%	0,21%
Sulfato de amônio (p/v)	máximo 0,2%	< 0,2%
Cloreto de sódio (p/v)	0,70% a 0,90%	0,82%
Nitrogênio não proteico (p/v)	máximo 0,3%	0,01%
Nitrogênio total	Sem especificação	0,50%
Proteína	máximo 15%	3,00%
Sólidos totais (p/v)	máximo 20%	5,00%

Legenda: *Farmacopeia Brasileira 5ª edição.

Fonte: Seção de Controle Físico-Químico de Controle de Qualidade do Instituto Butantan, 2017.

Quadro 4. Proteína e fenol total a serem administrados nos tratamentos com o SAD, lote 170166

Lote	Potência (UI/ml)	Qtde. em ml	Qtde em fr. ampola	Potência total (UI)	Proteína total (g)	Proteína /frasco- ampola (p/v)	Fenol total (mg)	Fenol/ frasco- ampola (p/v)
conforme especificação	1.000	40 - 120	4 - 12	40.000 a 120.000	6 a 18	Máximo 15%	140 a 420	Máximo 0,35%
170166	600	70 - 200	7 - 20	42.000 a 120.000	2,7 a 7,5	3,00%	198 a 550	0,21%

Legenda: *Farmacopeia Brasileira 5ª edição. SAD: soro antidiftérico; SF: solução fisiológica. **Fonte:** Instituto Butantan, 2017.

Novamente, este lote obteve autorização da Anvisa para uso em caráter excepcional mediante dispensação controlada, revisão do plano de gerenciamento de risco e acompanhamento com testes de estabilidade ao longo do período de utilização.

2.3 Rotulagem

O rótulo que acompanha o SAD em sua condição normal segue norma específica da Anvisa para rotulagem de medicamentos com destinação institucional ao Ministério da Saúde, para distribuição por meio de programas de saúde pública, seguindo portanto identificação padronizada e descrita em manual de identidade visual, atualizado pela RDC nº 57, de 9 de outubro de 2014 (figura 2).

Figura 2 – Embalagem primária de soro antidiftérico, de acordo com RDC 57/2014



Os lotes 1210233 e 120243 apresentavam rótulo em seus frascos com a inscrição de Soro Referência para Floclulação, por se tratar de material inicialmente previsto para uso em testes de controle de qualidade (Figura 3). Por ocasião da aprovação do uso em caráter excepcional desses lotes, foi consenso não promover a alteração no rótulo.

Figura 3 – Embalagem primária do soro antidiftérico lote 1210243



Uma vez que o SAD apresenta baixa potência, o Instituto Butantan ponderou ser mais adequada a rotulagem dos frascos com informações necessárias e suficientes para os profissionais encarregados de sua administração (Figura 4), não dispensando o produto em sua embalagem primária original e sem embalagem secundária.

Figura 4. Embalagem primária do soro antidiftérico lote 170166



Como não se trata de produto com especificação de acordo com o registro do produto, a bula que normalmente acompanha o produto não poderá ser enviada, sendo as orientações de utilização contidas no Ofício ARE 062/18 (anexo 10), destinado ao profissional de saúde responsável pelo acompanhamento do caso.

3 Fluxo de liberação e monitoramento do SAD de baixa potência

3.1 Solicitação e liberação

Após a solicitação feita pela vigilância municipal e/ou estadual, o Ministério da Saúde procederá a autorização para a utilização do produto, e o Instituto Butantan determinará o número de frascos-ampola a ser enviado e procederá os trâmites necessários para a dispensação.

A liberação do produto se fará mediante a disponibilização das seguintes informações:

- **Ficha de investigação** (Sistema de Informações de Agravos de Notificação – Sinan) preenchida com o máximo de dados disponíveis para avaliação dos critérios de definição de caso suspeito de difteria;
- **Resumo da história clínica** desde o início dos sintomas até a suspeita de difteria, com a descrição da forma clínica da doença, assinado por um profissional de saúde do hospital onde o(a) paciente encontra-se internado(a);
- **Prescrição médica** com dose, em UI/ml, e forma de administração, com carimbo legível contendo o nome do médico e inscrição no respectivo conselho regional de Medicina (CRM);
- **Médico responsável**, com nome completo, CRM e meios de contato (telefone e e-mail), para eventual discussão do caso e acompanhamento da evolução.

Com base na prescrição médica, será calculado o número de frascos-ampola necessário para atingir a quantidade de unidades internacionais solicitada pelo médico responsável, o Quadro 5.

Quadro 5. Correção do número de frascos-ampola de soro antidiftérico conforme esquema de administração do soro antidiftérico (SAD)

Forma clínica da difteria	Indicação de uso (UI)	Número de frascos-ampola	
		SAD 1.000 UI/ml	SAD 600 UI (lote 170166)
Leve (nasal, cutânea, amigdaliana)	40.000	4	7
Laringoamigdaliana ou mista	50.000	5	9
	60.000	6	10
	70.000	7	12
Grave ou tardia (4 dias de doença)	80.000	8	14
	90.000	9	15
	100.000	10	17
	110.000	11	19
	120.000	12	20

Legenda: SAD – soro antidiftérico; UI – unidades internacionais. **Fonte:** Guia de Vigilância em Saúde, 2016; Instituto Butantan, 2017.

3.2 Dispensação e transporte

O transporte poderá ser realizado por diferentes vias, a depender do destino. Contudo, conforme preconizado pela Lei nº 6.360/1976, em qualquer situação, o transporte irá dispor de recursos específicos, como condições que possibilitem a conservação do produto de forma a assegurar as condições de segurança e eficácia.

Assim, o produto será dispensado em quantidade adequada e exata à necessidade, a ser remetido ao demandante. O acondicionamento será realizado em caixa térmica e o soro estará devidamente isolado por bobinas térmicas para preservação da temperatura ideal. Este acondicionamento visa preservar o soro de eventuais choques mecânicos ou impactos ao longo do trajeto e evitar quebras ou microfissuras que exponham o SAD à contaminação microbiológica.

Quando o transporte for realizado por via aérea, será informado o nome e telefone de contato de um profissional indicado pelo Instituto Butantan que acompanhará a carga até o aeroporto comercial mais acessível, onde fará a entrega ao responsável pelo recebimento do produto no estado.

3.3 Recebimento

O responsável pelo recebimento do produto no estado será indicado pela Coordenação Estadual de Imunizações, que deverá:

- informar o nome completo e telefone de contato,
- dar ciência e comprometer-se a receber o SAD no local e horário determinados para a chegada.

Após ser realizada a entrega à coordenação estadual, esta será a responsável por encaminhar o produto e o ofício do Instituto Butantan que o acompanha até a unidade de saúde a qual o doente está hospitalizado.

Nos casos suspeitos de difteria no estado de São Paulo, um responsável designado pela Coordenação Estadual de Imunizações se encarregará da retirada do SAD no Instituto Butantan.

Desde outubro de 2013 a outubro de 2017, o envio realizado pelo Instituto Butantan ocorreu no mesmo dia da solicitação em 80,6% dos casos, sendo que em 19,4%, o envio ocorreu no dia seguinte à solicitação. O recebimento é dependente da disponibilidade de voos comerciais, tendo ocorrido em até o dia seguinte à solicitação em 95,5%. A rapidez na transmissão das informações mínimas necessárias para o cálculo do ajuste de dose e de logística de recebimento foram cruciais para a resposta efetiva às solicitações.

3.4 Informações ao profissional de saúde que acompanha o caso

O Ofício ARE 062/18 do Instituto Butantan (anexo 10) comunicando a responsabilidade do Instituto frente ao produto será enviado juntamente com o produto para informar ao médico a situação do produto que ele irá utilizar no tratamento do doente. A coordenação estadual responsável pelo recebimento do SAD deve garantir que este documento seja entregue juntamente com os frascos-ampola ao hospital onde o(a) paciente está internado(a). Este documento deverá ser necessariamente entregue ao profissional responsável pelo atendimento.

3.5 Administração do SAD

As doses do SAD não dependem do peso e da idade do paciente, e sim da gravidade e do tempo da doença. A administração do SAD deve ser feita preferencialmente, por via endovenosa, sendo diluída em 100mL de soro fisiológico, em dose única.

Segundo informações que constam no Guia de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde, edição 2017. Procedimentos básicos devem ser adotados para prevenção de reações anafiláticas na administração de soros heterólogos:

- Lavar as mãos com água e sabão.
- Organizar todo o material: seringa, agulhas e outros materiais necessários ao tratamento preventivo da anafilaxia – adrenalina 1:1.000, anti-histamínico, corticoide, oxigênio, soro glicosado a 5% e fisiológico equipo de soro e material necessário para assistência ventilatória.
- Cateterizar uma veia de grosso calibre no antebraço e instalar o soro fisiológico ou glicosado a 5% no paciente, garantindo adequado acesso venoso e a manutenção do gotejamento, mesmo depois da administração do soro heterólogo.
- Controlar os sinais vitais, antes e depois de iniciar a administração do soro.
- Abrir todos os frascos do soro heterólogo indicado e, com ajuda de uma seringa, aspirar e colocar no interior de um frasco de 250 ou 500mL de soro glicosado ou fisiológico previamente esvaziado.
- Iniciar o gotejamento, de modo lento (15 a 20 gotas por minuto), do soro heterólogo prescrito em “y” com o soro fisiológico ou glicosado a 5% previamente instalado no antebraço do paciente. Lembrar-se de que, quanto mais rapidamente o paciente receber o soro heterólogo, menores as chances de sequelas causadas pela toxina circulante.
- A supervisão médica deve ser permanente durante a aplicação do soro.
- Observar continuamente o paciente, por mais ou menos duas horas, após a administração do soro, mantendo acesso venoso com soro fisiológico instalado, controlando o gotejamento, os sinais vitais, e observando coloração e temperatura das extremidades (lábios, dedos), sinais de inquietação, sudorese, dificuldade respiratória, queda de pressão arterial, pulso fraco, entre outros.

- Em caso de alguma reação indesejável, parar imediatamente o gotejamento do soro, continuar o gotejamento do soro fisiológico ou glicosado a 5% e iniciar o tratamento com adrenalina, anti-histamínicos e corticosteroides.
- Durante a infusão o paciente pode desenvolver mal-estar, mudança de voz, dificuldade respiratória e até mesmo choque anafilático. Nessa situação, deve-se parar imediatamente a infusão do soro heterólogo e tomar as providências clínicas cabíveis para cada situação, de acordo com a faixa etária do indivíduo.
- Assim que o paciente melhorar, reiniciar o gotejamento do soro heterólogo.

A realização do teste de sensibilidade cutâneo foi excluída da rotina da administração de soros, pois o valor preditivo deste teste é discutível e imprevisível para as manifestações de hipersensibilidade imediata, precoce ou tardia, razão pela qual não se indica a sua realização.

Nos casos de reação à aplicação de soros de origem equina, se for necessário repetir imunização passiva, devem ser utilizadas as imunoglobulinas humanas (IgG), quando possível. Na impossibilidade do uso de IgG, administrar soro heterólogo com pré-medicação e acompanhar o paciente nos 10 dias seguintes.

Outras informações podem ser consultadas no Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação (2014), em Tratamento para Anafilaxia – reação de hipersensibilidade tipo I, e no Manual de Procedimentos para Vacinação (2014), em Procedimentos preliminares à administração dos soros heterólogos.

3.6 Utilização do SAD

A utilização do SAD deverá ser informada em até 48 horas após sua administração, por meio do formulário eletrônico do SUS (FormSUS), disponível em http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=40100 (anexo 11).

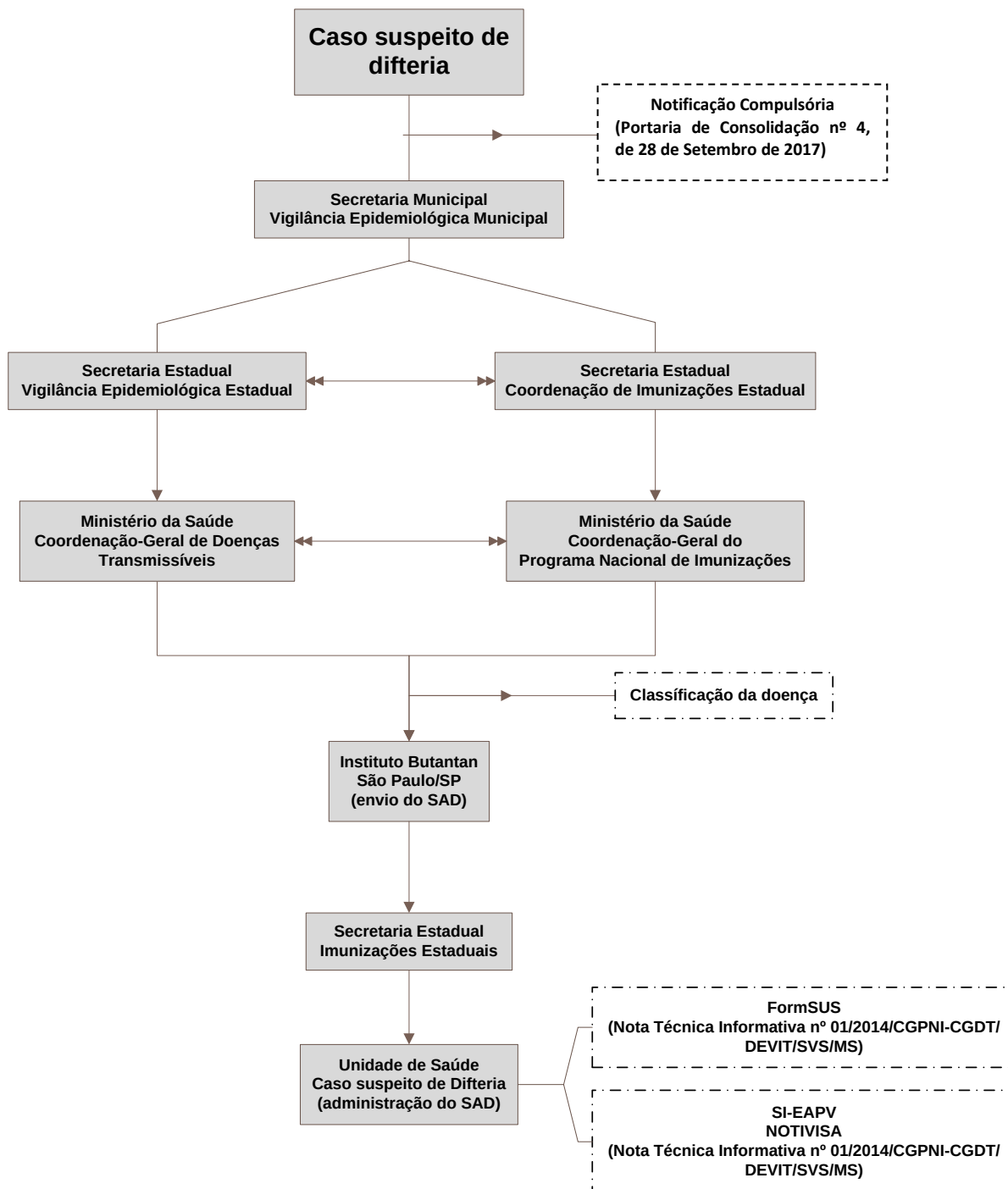
A notificação, o monitoramento e a investigação dos casos de difteria, assim como a dispensação do SAD de baixa potência deverão seguir o fluxograma descrito na figura 5. Os dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) também serão avaliados.

O Ministério da Saúde e o Instituto Butantan acompanharão todos os casos de difteria notificados e informados por meio do FormSUS e da Ficha de Investigação da Difteria, assim como eventuais eventos adversos decorrentes da utilização do SAD de baixa potência, os

quais deverão ser notificados também nos Sistema de Informações de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV) e Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA).

O preenchimento das notificações e dos formulários é de responsabilidade do profissional de saúde que está acompanhando o caso, assim como as informações fornecidas nesses documentos, devendo ser atualizado sempre que novas informações forem incorporadas à investigação.

Figura 5. Fluxograma de notificação e investigação de casos de difteria e dispensação do soro antidiftérico de baixa potência



Legenda:

SAD – Soro antidiftérico.

Ficha do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (Sinan) – disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/novo/Documentos/SinanNet/fichas/Difteria.pdf>.

FormSUS – Formulário de acompanhamento da utilização do soro antidiftérico - lote 170166 – disponível em http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=40100

4 Riscos da administração do SAD de baixa potência

A utilização do SAD nas especificações de produção e uso oficiais (Farmacopeia Brasileira, 5ª edição; Guias do Ministério da Saúde) apresenta-se segura. Entretanto, tomando como base o uso do SAD com especificações adaptadas a uma produção de lotes específicos e que não estão estabelecidas nos guias do Ministério da Saúde, é possível identificar riscos relativos à eficácia do produto e também ao teor máximo de alguns componentes da formulação, como por exemplo, o teor de proteínas heterólogas e o de fenol.

4.1 Questões relativas à eficácia

Uma vez preconizada a dose de SAD a ser administrada, é crucial a administração de todos os frascos-ampola enviados, sob risco de haver eficácia reduzida, por insuficiência na quantidade de imunoglobulinas necessárias para neutralização da toxina diftérica.

O desfecho favorável do(a) paciente com suspeita de difteria depende ainda de outras medidas terapêuticas, tais como antibioticoterapia, suporte ventilatório e tratamento de eventuais complicações ou intercorrências, conforme estabelecido no Guia de Vigilância em Saúde, vol. 1, 2017.

As complicações sistêmicas devem ser avaliadas de modo a realizar o diagnóstico e intervenção em tempo oportuno. Podem ocorrer desde o início da doença ou até a 6ª ou 8ª semana, quando os sintomas iniciais já desapareceram. A ocorrência de complicações depende da localização e extensão da membrana, quantidade de toxina absorvida, estado imunitário do paciente, demora no diagnóstico e no início da terapia com SAD.

Em especial, o acompanhamento do(a) paciente pós administração de SAD deve atentar para principais complicações da difteria:

Miocardite, responsável pelo maior número de óbitos a partir da 2ª semana da doença, quando ocorrem alterações de frequência e ritmo, hipofonese de bulhas, hepatomegalia dolorosa, aparecimento de sopro e sinais de insuficiência cardíaca congestiva.

Neurite periférica, de início tardio, em geral a partir da 2ª e a 6ª semana de evolução, com paralisia do véu do palatino, levando a desvio unilateral da úvula, voz anasalada, engasgos e regurgitação de alimentos pelo nariz, podendo ocorrer broncoaspiração.

Nefrite, de acordo com a gravidade, pode haver albuminúria, alterações metabólicas e, mais raramente, insuficiência renal aguda, geralmente, quando há miocardite.

A administração de subdose de SAD pode também ser considerada fator de risco para a ocorrência de complicações reiterando-se assim a importância na utilização da dose correta, em Unidades Internacionais, capaz de neutralizar a toxina diftérica, de acordo com a gravidade do caso.

4.2 Questões relativas à segurança

A administração de proteínas heterólogas pode levar ao aparecimento de reações de hipersensibilidade imediata e ou tardia, sendo esta última com frequência e intensidade associadas à quantidade de proteínas administrada (Schaeffer *et al.*, 2012). Estas reações, inerentes à administração de proteínas heterólogas, devem ser tratadas da mesma forma que eventos adversos causados pelas demais imunoglobulinas de origem animal. Recomenda-se assim que o SAD seja administrado em unidade de saúde com condições para realizar o atendimento de uma possível reação anafilática (Brasil, 2008).

Outra preocupação está relacionada à quantidade de fenol, que pode representar riscos à saúde dos doentes (CDC, 2011). De acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, o teor máximo de fenol deve ser 0,35% (p/v). No caso da utilização do SAD lote 170166, o Instituto Butantan entende que é segura a sua utilização após a correção do volume, de modo a atingir a potência de acordo com as formas clínicas e a gravidade da difteria. Após a realização dos ajustes, o fenol e os outros componentes da formulação permanecem abaixo ou igual ao limite máximo permitido.

4.2.1 Vigilância de eventos adversos

Os soros heterólogos são produtos cada vez mais purificados, razão para que se considere rara a possibilidade destes causarem complicações graves, tais como o **choque anafilático** e a **doença do soro**. (Brasil, 2014)

Ainda assim, antes da indicação de qualquer soro heterólogo deve ser procedida a anamnese, com interrogatório rigoroso dos antecedentes pessoais, em que algumas

informações são fundamentais para orientar a decisão sobre administrar o soro ou encaminhar para outros serviços, tais como:

- Se a pessoa, anteriormente, apresentou quadros de hipersensibilidade;
- Se a pessoa, em outra oportunidade, já fez uso de soros de origem equina;

A equipe deve garantir que os procedimentos prévios a administração do soro sigam rigorosamente a orientação técnica preconizada e deve ficar alerta quanto à presença de reações graves de hipersensibilidade.

As reações que podem ocorrer após a administração dos soros heterólogos são basicamente, de três tipos:

1. **Reações imediatas** que se manifestam logo após a administração do soro até duas horas depois (geralmente nos primeiros 30 minutos), sendo necessário manter o indivíduo na Unidade de Saúde, em observação, por no mínimo seis horas e idealmente 24 horas;
2. **Reações precoces** que se manifestam nas primeiras 24 horas depois da administração do soro; e
3. **Reações tardias** que se manifestam de seis a 12 dias depois da administração do soro (doença do soro).

A maior preocupação do profissional de saúde deve recair sobre as reações imediatas de hipersensibilidade (até duas horas), em razão da potencial gravidade.

São reações de hipersensibilidade:

- **Anafilaxia** que ocorre, geralmente, nas primeiras duas horas depois da administração do produto, apresentando como principais sintomas: palidez, cianose, urticária, laringoespasma, edema de face, hipotensão, choque entre outros.
- **A doença do soro** cujos sintomas, em geral, aparecem entre o 6º e o 12º dia após a administração do soro e apresenta-se como uma reação de hipersensibilidade tipo III, aparecendo, com frequência: cefaleia, febre, astenia, mialgia, dores articulares, exantemas com máculas e pápulas pruriginosas, enfartamento e inflamações ganglionar, vasculite e nefrite, entre outros.

- **Reação de Arthus** (hipersensibilidade do tipo III): se caracteriza por apresentar processo inflamatório próximo ao local da administração, geralmente em decorrência de múltiplas doses da vacina ou do soro aplicadas no músculo deltoide. Esta reação distingue-se pelo surgimento de eritema, edema, enduração e petéquias que podem aparecer cerca de duas horas ou mais (até 12 dias) depois da injeção, provocando dores intensas com repercussões nervosas e motoras ao longo do membro acometido, na medida em que a infiltração atinge tecidos profundos, podendo causar necrose. Nestes casos, o tratamento é sintomático.

A notificação de eventos adversos pós-administração do soro antidiftérico seguirá o fluxo preconizado pelo Programa Nacional de Imunizações. Após a identificação de um evento, a notificação/investigação deve ser iniciada prontamente, mediante o preenchimento do Formulário de Notificação/Investigação de Eventos Adversos Pós-Vacinação e registro, preferencialmente, no Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações, módulo de eventos adversos pós-vacinação (SIPNI/SIEAPV). Para os eventos adversos graves e/ou inusitados, a notificação ao nível hierárquico superior deve ser realizada de imediato nas primeiras 24 horas e considera-se que a investigação iniciada em tempo oportuno é aquela que se inicia em até 48 horas após a notificação.

4.2.2 Farmacovigilância do Instituto Butantan

Para que o Instituto possa acompanhar o uso do SAD em todo o país, quanto à presença ou ausência de possíveis eventos adversos, será necessário que a Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis e do Programa Nacional de Imunização notifiquem o Serviço de Farmacovigilância do Instituto Butantan todos os casos suspeitos de difteria em que houve uso do produto, por meio do Formulário de Acompanhamento de Utilização do SAD (FormSUS).

Nessa situação, todo caso suspeito de difteria onde houve uso do SAD será considerado como um caso de notificação imediata. Desta forma o SF-IB acompanhará todos os casos notificados com utilização de SAD de baixa potência até o desfecho clínico do paciente e encerramento da investigação da suspeita de difteria. Ao término desta atividade, o serviço

de farmacovigilância realizará avaliação da efetividade das ações implantadas as quais serão adequadas ao método utilizado.

Os Relatórios Periódicos de Farmacovigilância encaminhados à Anvisa pelo Instituto Butantan indicam, até o momento, a ocorrência de 10 casos de eventos adversos atribuídas ao produto em 63 pacientes onde o SAD de baixa potência foi utilizado. A maioria das reações foi considerada de gravidade leve, estando esta frequência de acordo com o observado para uso de imunoglobulinas heterólogas em geral. As informações consideradas para essa análise foram obtidas do PNI/MS e da Farmacovigilância do Instituto Butantan.

5 Notificação e Monitoramento dos casos de difteria

Todo caso suspeito deverá ser notificado imediatamente para desencadeamento da investigação e da adoção das medidas de controle pertinentes. A notificação e o monitoramento dos casos suspeitos e confirmados de difteria deverão ser registradas, utilizando-se a Ficha de Investigação da Difteria do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (Sinan) bem como no formulário eletrônico do SUS (FormSUS) intitulado “Acompanhamento da utilização uso do soro antidiftérico - lote 170166” (http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Difteria/Difteria_v5.pdf3.4 e http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=40100).

O preenchimento do formulário é de responsabilidade do profissional que acompanha o caso. Este documento é destinado ao acompanhamento dos casos por parte do Ministério da Saúde e ao Instituto Butantan. Ressalta-se que a estratégia de monitoramento dos casos de difteria por meio do FormSUS não isenta o fluxo normal de notificação/investigação de eventos adversos temporalmente associados, preconizados pelo Ministério da Saúde.

Visando a coleta de informações complementares relativas à evolução do caso suspeito de difteria com administração do SAD de baixa potência, informações adicionais podem ser solicitadas diretamente ao hospital onde o(a) paciente está ou esteve internado(a), tanto pelo Ministério da Saúde como pelo Instituto Butantan, com o intuito de avaliar a resposta terapêutica do(a) paciente frente ao uso do SAD de baixa potência.

6 Recolhimento do produto

Caso o número de frascos-ampola encaminhados não seja utilizado total ou parcialmente, por algum motivo alheio à indicação, o produto deverá ser encaminhado pela unidade ou órgão que recebeu o SAD à Coordenação Estadual de Imunizações, responsável pelo armazenamento e acondicionamento do produto em temperatura adequada (+2º a +8ºC).

A comunicação acerca da existência de remanescente de frascos-ampola deve ser feita de imediato, por via eletrônica, ao Ministério da Saúde e ao Instituto Butantan, bem como registrado no FormSUS. O Instituto Butantan efetuará o recolhimento dos frascos-ampola na central estadual tão logo quanto possível.

O produto remanescente não poderá ser destinado a uso em outro local ou caso.

7 Referências bibliográficas

- BRASIL. Ministério da Saúde. Difteria. In.: Guia de Vigilância em Saúde. 2016. Brasília-DF: Ministério da Saúde; 2016. Disponível em:
<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/setembro/22/GVS-online.pdf>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília, DF. 2005. 6ª edição, 816 páginas.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. Brasília, DF. 2014. 3ª edição, 247 páginas.
- BRASIL. 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. Diário oficial da República Federativa do Brasil, Brasília.
- BRASIL.Ministério da Saúde (BR). Portaria de Consolidação Nº 4 de 03 de outubro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html
- Centers For Disease Control And Prevention (CDC, 2011). NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Phenol. Atualizado em 4 de abril de 2011. Acessado em 29 de outubro de 2013. Disponível em: <http://www.cdc.gov/niosh/npgd0493.html>
- DANDINARASIAH M, VIKRAM BK, KRISHNAMURTHY N, *et al.* Diphtheria Re-emergence: Problems Faced by Developing Countries. Indian Journal of Otolaryngol Head Neck Surgery, 65(4):314-8, 2013.
- DIAS AASO, SANTOS LS, SABBADINI PS, *et al.* Difteria pelo *Corynebacterium ulcerans*: uma zoonose emergente no Brasil e no mundo. Revista de Saúde Pública, 45(6):1176-91, 2011.
- KUPFERSCHIMDT K. Life-saving diphtheria drug is running out. Science, 355(6321):118-119, 2017.
- RIPSA - Rede Intergerencial de Informações para Saúde. Comentários sobre os Indicadores de Morbidade e Fatores de Risco até 2006. Acessado em 13/01/2014 <
http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/livroidb/Com2007/Com_D0102.pdf>
- SCHAEFFER TH, KHATRI V, REIFLER LM, *et al.* Incidence of immediate hypersensitivity reaction and serum sickness following administration of crotalidae polyvalent immune Fab antivenom: a meta-analysis. Academic emergency medicine, 2 (19):121-31, 2012.
- UNICEF Supply Division. Diphtheria antitoxin: market update. February 2017
https://www.unicef.org/supply/files/Diphtheria_Antitoxin_Market_Update.pdf

Ficha técnica

Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações- CGPNI

Aline Ludmila de Jesus
Deborah Sicchierolli Moraes
Karla Calvette Costa
Lais Martins de Aquino
Líbia Roberta de Oliveira Souza
Michelle Flaviane Soares Pinto
Sandra Maria Deotti Carvalho

SRTVN Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D Edifício PO700, 6º andar
Brasília/DF - CEP: 70719-040.
Telefone: +55 (61) 3315-3874
Email: cgpni@saude.gov.br

Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis – CGDT

Daiana Rangel de Oliveira
Maria Ausenir Paiva Gonçalves
Maria Carolina Coelho Quixadá Pereira
Zirlei Maria de Matos

SRTVN Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D Edifício PO700, 6º andar
Brasília/DF - CEP: 70719-040.
Telefone: +55 (61) 3315-3494
E-mail: cgdt@saude.gov.br

INSTITUTO BUTANTAN

Aiessa Sardagna
Fan Hui Wen
Marcelo Eiji Koike
Marco Antônio El-Corab Moreira
Maria Beatriz Bastos Lucchesi
Vera Lúcia Gattás

Avenida Vital Brasil, 1500
São Paulo-SP, CEP 05503-000
Telefone SAC: 0800 7012850
E-mail: sac@butantan.gov.br

Anexos

1	Of. 4378/2013 – GAB/SVS-MS, de 11 de dezembro de 2013	Solicitação de autorização para utilização de lotes do soro antidiftérico produzidos pelo Instituto Butantan
2	Of. 1866/2013-DP-GADIP/Anvisa, de 24 de dezembro de 2013	Autorizado uso excepcional dos lotes 1210233 (400 fr.ampola) e 1210243 (1600 fr. ampola)
3	Of. 746/2015-CG-GADIP/Anvisa, de 09 de novembro de 2015	Autorizada extensão do uso excepcional do lote 1210243, de outubro de 2015 a outubro de 2016
4	Of. 1485/2016-CG-GADIP/Anvisa, de 01 de novembro de 2016	Autorizada extensão do uso excepcional do lote 1210243, de outubro de 2016 a abril de 2017
5	Of. 558/2017-CG-GADIP/Anvisa, de 18 de maio de 2017	Autorizada extensão do uso excepcional do lote 1210243, de maio a outubro de 2017
6	Of. 304/2017-DP/GADIP/Anvisa, de 08 de novembro de 2017	Autorizada extensão do uso excepcional do lote 1210243, de outubro de 2017 a janeiro de 2018
7	Of. 122/2018/SEI/GADIP-CG/ANVISA, de 02 de fevereiro de 2018	Autorizada extensão do uso excepcional do lote 1210243, de fevereiro de 2018 a março de 2018
8	Of. 96/2018/SEI/GADIP-DP/ANVISA, de 09 de março de 2018	Autorizada extensão do uso excepcional do lote 1210243, de março de 2018 a maio de 2018
9	Of. 430/2018/SEI/GADIP-CG/ANVISA, de 06 de abril de 2018	Autorização de uso do lote 170166
10	Of. ARE 062/18, de 13 de junho de 2018	Ao profissional de saúde responsável pelo acompanhamento do caso de difteria
11	Formulário eletrônico do SUS	Formulário de acompanhamento da utilização do soro antidiftérico – lote 170166

Anexo 1 - Of. 4378/2013 – GAB/SVS-MS, de 11 de dezembro de 2013

Presencial
Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

UNIAF Recebido em: 18/12/2013
201312180651PR
Responsável: Luísa de Carmo Simões

SIPAR – MINISTÉRIO DA SAÚDE

Registro Número:
25000.230.466/2013-71

SAÚDE
CIA EM SAÚDE
Edifício Sede,
CedP 70.058-900
Tel. (61) 3213 8992

URGENTE

Ofício nº 4378 /2013-GAB/SVS-MS

Brasília, 11 de dezembro de 2013.

A Sua Senhoria o Senhor
DIRCEU BARBANO
Diretor Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA
Setor de Indústria e Abastecimento (SIA) - Trecho 5 - Área Especial 57
71205-050 – Brasília/DF

Assunto: **Solicitação de autorização para utilização de lotes de Soro Antidifitérico (SAD) produzidos pelo Instituto Butantan.**

Senhor Diretor-Presidente,

1. O Brasil, como muitos outros países, vem enfrentando uma grave escassez de soro antidifitérico (SAD). A doença é rara, em virtude da alta cobertura de vacinação, entretanto o soro representa a principal medida terapêutica para os casos e sua falta pode levar ao agravamento e à ocorrência de mortes que poderiam ser evitadas.

2. O Instituto Butantan, único produtor nacional do SAD, está reorganizando sua produção e dispõe somente de dois lotes em estoque, 1210233 e 1210243, cuja concentração de imunoglobulina específica está abaixo do padrão considerado ideal. Uma vez que as etapas iniciais de produção exigem tempo impossível de ser abreviado, somente há previsão de novos lotes para fornecimento no final de 2014. Todas as alternativas para aquisição do SAD de outros produtores do mundo foram infrutíferas.

3. Esta Secretaria de Vigilância em Saúde, após reunião com especialistas, concluiu que, face à indisponibilidade do produto, a utilização dos lotes citados de SAD, feitas as devidas correções de dose, é a opção mais segura para o tratamento das pessoas com suspeita de difteria.

4. Assim, dada a gravidade da situação e a inexistência de alternativas para contorná-la, solicito a essa Agência a autorização, em caráter excepcional, para utilização dos lotes 1210233 e 1210243 de soro antidifitérico produzido pelo Instituto Butantan. Esta Secretaria orientará as Secretarias de Saúde das 27 unidades da federação para o uso adequado do referido medicamento e também para a pronta comunicação de eventos adversos que porventura ocorram.

5. Encaminho, anexo, o documento do Instituto Butantan sobre a Utilização de Soro Antidifitérico, com o detalhamento das informações.

6. Para informações adicionais, contatar o corpo técnico por meio dos telefones (61) 3213-8096/8157.

Atenciosamente,



Jarbas Barbosa da Silva Jr.
Secretário

UNIAF

GADIP – GABINETE DO DIRETOR – PRESIDENTE

18/12/2013

DATA ENTRADA

19/12/2013

DATA EXPEDIENTE



CGDT

Anexo 2 - Of. 1866/2013-DP-GADIP/Anvisa, de 24 de dezembro de 2013



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

Of. nº 1866 /2013-DP-GADIP/ANVISA

SIPAR - Ministério da Saúde
25000 240015 12013.62
DATA: 24/12/2013

Brasília, 24 de dezembro de 2013.

Ao Senhor
JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.
Secretário de Vigilância em Saúde
Ministério da Saúde
Esplanada dos Ministérios – Edifício Sede, 1º andar, Ala Norte
CEP: 70058-900 – Brasília - DF

Assunto: Ofício nº 4378/2013-GAB/SVS-MS - Solicitação de autorização para utilização de lotes de Soro Antidiftérico (SAD) produzidos pelo Instituto Butantan.

Senhor Secretário,

Com referência ao pleito endereçado por V. Sª por meio do Ofício em epígrafe, encaminho à ciência dessa Secretaria de Vigilância em Saúde, cópia do Memorando nº 587/CPBIH/GESEF/GGMED/ANVISA, o qual exara manifestação técnica por parte desta Agência e inclui decisão proferida no âmbito desta Presidência, configurada a gravidade da situação e as razões de interesse público demonstradas por essa Secretaria.

Atenciosamente,

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

Diretor-Presidente

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

SIA Trecho 05, Área Especial 56/57, CEP 71.205-050 – Brasília/DF

Fone: (61) 3462-6716/6719 – www.anvisa.gov.br

Memorando nº 587/CPBIH/GESEF/GGMED/ANVISA

Em 23 de dezembro de 2013.

Ao Gabinete do Diretor-Presidente

Assunto: resposta ao Ofício nº 4.378/2013-GAB/SVS-MS sobre o uso de lotes de soro antidiftérico com potência reduzida.

1. Em resposta ao Ofício nº 4.378/2013-GAB/SVS-MS, em que o Ministério da Saúde solicita autorização excepcional para o uso de dois lotes de soro antidiftérico com potência abaixo da especificação de 1.000UI/ml, fabricados pelo Instituto Butantan (IB), lotes 1210233 (potência de 765UI/ml, 400 ampolas) e 1210243 (potência de 498UI/ml, 1600 ampolas), apresentamos as seguintes considerações:

2. Foi apresentado o cenário atual da disponibilidade e produção de soro antidiftérico no Brasil, sendo que o produto é unicamente fabricado no país pelo IB, com registro de nº 1.2234.0011, e que somente há disponíveis os dois lotes acima mencionados para uso imediato pelo SUS.

3. Também foi apresentado o esquema em que ambos os lotes poderiam ser utilizados na rede pública, sendo aquele de menor potência destinado para uso em crianças e o de maior potência em adultos, com apresentação de comparativo da quantidade de proteínas heterólogas e fenol presentes em cada lote, parâmetros esses que poderiam impactar na segurança do produto. De acordo com a documentação apresentada, ambos os parâmetros apresentaram resultados estimados aceitáveis para uso, seguindo a estratégia a ser adotada de acordo com a gravidade da doença.

4. No entanto, não foi apresentado o plano de gerenciamento de risco a ser adotado, o qual deveria ser avaliado pela GFARM, contendo o detalhamento das instruções a serem seguidas pelo profissional de saúde que preparará o soro para uso, como será feita essa comunicação, as medidas a serem tomadas para a minimização do risco da administração incorreta desses lotes e as ações a serem tomadas para o acompanhamento de eventos adversos.

5. Também poderia ser aventada a possibilidade de extensão emergencial do prazo de validade do lote 1010259, que já foi distribuído na rede pública, cujo vencimento do prazo de validade se deu em 31/08/2013 (validade de 36 meses), considerando que o IB possui dados de estabilidade de longa duração de 48 meses satisfatórios para pelo menos um lote do soro antidiftérico (lote 0812211) e com o comprometimento de se testar periodicamente o lote 1010259.

(Pg. 1/2. Memorando nº 587/CPBIH/GESEF/GGMED/ANVISA, de 23/12/13)

6. Estas foram as considerações cabíveis apresentadas pela CPBIH, para auxiliar na tomada de decisão pela Diretoria da Anvisa.

Atenciosamente,

Marcelo Mario M. Moreira
Siape 1491444
Gerente (Substituto)
GSEEF/GOMED/ANVISA

 **Laura Gomes Castanheira**
Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia

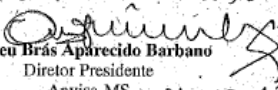
☒ AUTORIZO O USO DOS LOTES.

☐ NÃO AUTORIZO O USO DOS LOTES, conforme despacho:

① A autorização refere-se aos lotes 1210233 e 1210243, estando vinculados ao indicado no item 4 quanto ao plano de amostragem de 100%.

② A autorização estende-se ao 1010259 mediante a extensão do seu prazo de validade para 48 meses após sua fabricação.

③ Por estar com a potência adequada o lote 1010259 deve ser utilizado antes da liberação dos demais.


Dirceu Brás Aparecido Barbano

Diretor Presidente
Anvisa-MS

Dirceu Brás Barbano
Siape 1447789
Diretor-Presidente
GADIP/ANVISA

24.12.13

Anexo 3 - Of. 746/2015-CG-GADIP/Anvisa, de 09 de novembro de 2015



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Of. 746/2015-CG-GADIP/ANVISA

Brasília, 09 de novembro de 2015.

Ao Senhor
ALEXANDRE FONSECA SANTOS
Chefe de Gabinete da Secretaria de Vigilância em Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS
Ministério da Saúde
Esplanada dos Ministérios, Edifício Sede, 1º andar, sala 105
CEP: 70.058-900 – Brasília – DF
Tel.: (61) 3315 3706

Assunto: Pedido de excepcionalidade de extensão do uso do produto soro antidiftérico

Senhor Chefe de Gabinete,

Com meus cumprimentos, venho pelo presente informar o que se segue em referência ao pedido de excepcionalidade de extensão do uso do produto soro antidiftérico, apresentado pelo Instituto Butantan para apreciação desta Anvisa.

Reitero que se trata de pleito de autorização em caráter emergencial e excepcional apresentado pelo Instituto Butantan para extensão do uso de um quantitativo de 1.314 (mil trezentos e quatorze) frascos-ampola do lote 1210243 de soro antidiftérico, passando o seu prazo de validade de outubro/2015 para outubro/2016. Considerando a relevância do produto, bem como o fato de que o uso do lote em questão fora objeto de liberação em caráter excepcional da Anvisa, foi realizada reunião nesta Agência no último dia 30/09/2015 com a participação de representantes do Instituto Butantan e desse Ministério da Saúde, na qual foram discutidos aspectos sanitários afetos ao pleito em tela, conforme ata anexa.

Nesse sentido, destaco que em 26 de outubro de 2015 o Instituto Butantan protocolou as informações adicionais acordadas na referida reunião, que foi analisada pela área da Anvisa afeta ao tema. Ressalto que as informações desse Ministério relacionadas ao uso, distribuição e monitoramento do produto foram recebidas por e-mail no dia 09 de novembro de 2015, sem a análise da carta destinada aos profissionais de saúde que acompanharia o produto.

Contudo, considerando o interesse público e a missão desta Anvisa, bem como o fato de que se trata do único soro antidiftérico disponível no País e que não há possibilidade de fornecimento de produto similar por outras empresas, conforme relatado por esse Ministério na reunião realizada no dia 30/09, e ainda que no dia 09/11 esta Anvisa recebeu do Ministério solicitação para uso do soro em caso de suspeita de difteria no

Agência Nacional de Vigilância Sanitária-Anvisa
SIA Trufo 05, Área Especial 57 - Cep 71.205-050 - Brasília/DF
Fone: (61) 3462-6716/6719 - e-mail: gabinete.presidencia@anvisa.gov.br
www.anvisa.gov.br Central de Atendimento: 800 642 9382
<http://portal.anvisa.gov.br/vps/portal/anvisa/anvisa/transparencia>

syf



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Rio de Janeiro, infirmo que no dia 09 de novembro de 2015 o Diretor-Presidente Substituto autorizou o pleito de excepcionalidade de extensão do uso do produto, conforme se observa na Nota Técnica nº 93/2015/GPBIO/GGPBS/SUMED/ANVISA, cuja cópia segue anexa.

Contudo, cumpre-me destacar, conforme Despacho do Diretor-Presidente Substituto, que esse Ministério, em conjunto com a Anvisa, deverá acompanhar o uso do produto, de maneira que qualquer sinal de risco sanitário seja prontamente identificado e comunicado para adoção das medidas sanitárias cabíveis.

Reitero, ainda, que é altamente recomendável que esse Ministério analise e valide o conteúdo do OF.ARE 131/15 (cópia anexa), documento que acompanhará o produto e será destinado ao profissional de saúde responsável pelo acompanhamento do caso suspeito de difteria, cuja versão digitalizada foi encaminhada a essa Secretaria em 4 de novembro de 2015, conforme mensagem eletrônica anexa.

Sendo o que se apresenta no momento, subscrevo-me, colocando-me à disposição para eventuais esclarecimentos adicionais necessários.

Atenciosamente,

LEONARDO BATISTA PAIVA
Chefe de Gabinete

Anexo 4 - OF. 1485/2016-CG-GADIP/Anvisa, de 01 de novembro de 2016



OL 485/2016-CG/GADIP/ANVISA

URGENTE

Brasília, 01 de novembro de 2016.

Ao Senhor
ALEXANDRE PRECIOSO
Diretor de Ensaios Clínicos e Farmacovigilância
Instituto Butantan
Avenida Vital Brasil, 1.500, Bairro Butantan
CEP: 05503-900 – São Paulo – SP

Assunto: **Pedido de excepcionalidade para extensão do uso do produto soro antidiftérico**
Ref.: **OF. ARE 172/16.**

Senhor Diretor,

Ao cumprimentá-lo, venho, de ordem, informar o que se segue em atenção ao OF. ARE 172/16, de 17 de outubro de 2016, por meio do qual esse Instituto Butantan (IB) pleiteou autorização, em caráter excepcional, para uso de um quantitativo de 873 (oitocentos e setenta e três) frascos-ampola do lote 1210243 de soro antidiftérico (SAD), disponíveis em seu estoque, e extensão de seu prazo de validade por mais um ano, ou seja, até outubro/2017.

Considerando a informação prestada por esse IB no sentido de que, até o momento, não há previsão de quando será possível obter novos lotes de SAD que atendam às especificações e que possam suprir a demanda do PNI, informação que fora reiterada pelo Ministério da Saúde por meio do Ofício nº 3.110/2016-GAB/SVS/MS, de 31/10/2016, o qual também solicitou à Anvisa priorização de atendimento ao pleito apresentado pelo IB, a fim de não prejudicar a disponibilidade do produto na rede pública e, assim, evitar danos à população que poderiam ser causados pela falta desse insumo.

Considerando, ainda, o interesse público e a missão desta Anvisa, bem como o fato de que se trata do único produto disponível para atender à demanda do PNI e que sua indisponibilidade poderá impactar significativamente a saúde dos que necessitam do mesmo, informo que o Diretor-Presidente autorizou o uso, em caráter excepcional, do quantitativo de 873 (oitocentos e setenta e três) frascos-ampola do lote 1210243 de SAD, disponíveis no estoque do IB, e extensão de seu prazo de validade por mais 6 meses, ou seja, até abril/2017.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
SIA, Trecho 05, Área Especial 57 - Cep 71205-050 - Brasília/DF
Fone: (61) 3462-4716/4719 - e-mail: gabinete.presidencia@anvisa.gov.br
www.anvisa.gov.br - Central de Atendimento: 0800 642 9782
http://portal.anvisa.gov.br/epo/portal/anvisa/anvisa/transparencia

xyf



Ressalto que esse Instituto deverá comunicar imediatamente à Anvisa caso haja resultado insatisfatório em qualquer teste realizado a cada 3 meses, ou caso o valor da potência tenha uma queda significativa. Além disso, a autorização em tela poderá ser reavaliada a qualquer tempo, caso o monitoramento do uso do produto, a ser realizado pelo Ministério da Saúde e a Anvisa, indique qualquer sinal de risco sanitário, que demande a adoção de medidas visando a sua mitigação.

Adicionalmente, conforme encaminhamento definido em reunião realizada nesta Anvisa no dia 25 de outubro de 2016, no relatório trimestral encaminhado à agência com os dados de farmacovigilância e estudos de estabilidade do lote 1210243, esse IB deverá incluir informações atualizadas relacionadas ao processo de produção de novos lotes de SAD.

Sendo o que se apresenta no momento, subscrevo-me, colocando esta Agência à disposição para prestar eventuais esclarecimentos adicionais necessários.

Atenciosamente,

LEONARDO BATISTA PAIVA
Chefe de Gabinete

Anexo 5 - Of. 558/2017-CG-GADIP/Anvisa, de 18 de maio de 2017



Of. 558/2017-CG/GADIP/ANVISA

Brasília, 18 de maio de 2017.

Ao Senhor
Dimas Tadeu Covas
Diretor do Instituto Butantan
Avenida Vital Brasil, 1.500, Bairro Butantan
05503-900 – São Paulo – SP.

Assunto: OF/ARE 073/2017 – excepcionalidade para extensão de prazo de validade de Soro Antidiftérico lote 1210243.

Reporto-me ao ofício acima referenciado, no qual esse Instituto solicita autorização para a utilização de 825 (oitocentos e vinte e cinco) frascos-ampola de Soro Antidiftérico, lote nº 1210243, fabricado em outubro de 2012, disponíveis em seu estoque, com a extensão do seu prazo de validade por mais um ano, ou seja, até abril de 2018 e informa que não há previsão de quando se obterá novos lotes de Soro que atendam às especificações e possam suprir a demanda do Programa Nacional de Imunização, para:

Considerando que esse Instituto encaminhou com o pedido relatório de estabilidade do referido soro com resultados obtidos desde outubro de 2012 até abril de 2017. Também informa que o quantitativo atual do produto, tomando-se por base casos suspeitos e confirmados de difteria nos anos de 2015 e 2015, suprirá a demanda de um ano para atendimento do PNI/MS.

Considerando que se juntou também cópia de ofício expedido aos profissionais de saúde responsáveis pelo acompanhamento de caso de difteria, com orientações acerca do uso do soro com a extensão do prazo de validade.

Considerando que Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária se manifestou no feito e fez recomendações no caso de se aprovar, mais uma vez, a extensão do prazo do soro, e que a Diretoria de Monitoramento e Controle Sanitários, evidenciou a existência de risco de completo desabastecimento do produto.

Considerando finalmente que houve, em 2016, autorização da Anvisa para a utilização de determinado quantitativo do soro do mesmo lote (1210243), com a extensão do prazo de validade.

Considerando ainda o interesse público e a possibilidade de desabastecimento do soro antidiftérico que se trata de único produto disponível para atender à demanda do PNI/MS e que a indisponibilidade poderá ocasionar impacto significativo à saúde do que dele

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
SIA Trecho 5 – Área Especial 57, Lote 200, Bloco D, Cobertura
Cep 71.205-050 Brasília/DF
Fone: (61) 3462-6719
e-mail: gabinete.presidencia@anvisa.gov.br
www.anvisa.gov.br

necessitam, informo, **de ordem**, a autorização da Anvisa para o uso, em caráter excepcional, do quantitativo de 825 (oitocentos e vinte e cinco) frascos-ampola do lote 1210243, disponível no estoque desse Instituto, e a extensão do seu prazo de validade por seis meses, ou seja, até outubro de 2017, mantendo-se, neste caso, as recomendações anteriormente repassadas ao IB, a saber:

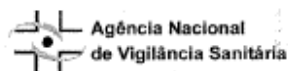
- e) – Orientação aos profissionais de saúde sobre a eventual necessidade de reajuste de dose e que o cálculo da dosagem deverá ser proposto por especialistas e representantes do PNI/MS;
- f) – Comunicação imediata à Anvisa, no caso de haver resultado insatisfatório em qualquer teste realizado a cada 3 (três) meses;
- g) – Havendo queda significativa no valor encontrado para a atividade biológica/potência do lote, deve-se apresentar à Anvisa os dados trimestrais de farmacovigilância e os resultados gerados no estudo de estabilidade de acompanhamento; e
- h) – Com os dados de farmacovigilância e de estudos de estabilidade do lote, deverão ser apresentadas informações atualizadas sobre o processo de produção de novos lotes do soro antidiiférico.

Atenciosamente,



LEONARDO BATISTA PAIVA
Chefe de Gabinete

Anexo 6 - Of. 304/2017-DP/GADIP/Anvisa, de 08 de novembro de 2017



Of. 304/2017-DP/GADIP/ANVISA

Brasília, 08 de novembro de 2017.

Ao Senhor
Dimas Tadeu Covas
Diretor-Presidente do Instituto Butantan
Av. Vital Brasil, nº 1500
05503-900 – São Paulo – SP

Assunto: **Autorização para extensão de prazo de validade e uso do Soro Antidiftérico lote 1210243.**

Senhor Diretor-Presidente,

Faço referência ao Soro Antidiftérico fabricado pelo Instituto Butantan, em específico, ao lote nº 1210243 vencido em 2015, para o qual esta Agência autorizou sucessivas extensões do prazo de validade e o uso, em caráter excepcional, sendo a última concessão feita por meio do Ofício nº 558/2017/CG/GADIP/ANVISA, de 18 de maio de 2017, pelo período de 06 (seis) meses expirado em outubro de 2017.

As autorizações levaram em consideração o interesse da saúde pública, a possibilidade de desabastecimento do soro Antidiftérico, a demanda do Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde, bem como o fato de que a indisponibilidade do produto ocasionaria impacto significativo à saúde daqueles que necessitam do respectivo soro.

Se deram também as autorizações condicionadas ao atendimento de recomendações por esse instituto, quais sejam:

- a) – Orientação aos profissionais de saúde sobre a eventual necessidade de reajuste de dose e que o cálculo da dosagem deverá ser proposto por especialistas e representantes do PNI/MS;
- b) – Comunicação imediata à Anvisa, no caso de haver resultado insatisfatório em qualquer teste realizado a cada 3 (três) meses;
- c) – Havendo queda significativa no valor encontrado para a atividade biológica/potência do lote, deve-se apresentar à Anvisa os dados trimestrais de farmacovigilância e os resultados gerados no estudo de estabilidade, de acompanhamento; e

Agência Nacional de Vigilância Sanitária-Anvisa
SIA Trecho 05, Arco Especial 57 - Cep 71.205-050 – Brasília/DF
Fone: (61) 3462-6716/6719 – e-mail: administrativo.gadip@anvisa.gov.br
www.anvisa.gov.br Central de Atendimento: 0800 642 9782
<http://portal.anvisa.gov.br/pa/portal/anvisa/anvisa/transparente>

nbm



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

- d) – Com os dados de farmacovigilância e de estudos de estabilidade do lote, deverão ser apresentadas informações atualizadas sobre o processo de produção de novos lotes do soro antidiftérico.

Assim sendo, considerando que o Instituto Butantan não superou a dificuldade na fabricação do soro antidiftérico e que ainda persistem a possibilidade de desabastecimento do produto e a necessidade atual de seu uso, conforme noticiada em e-mail encaminhado, nesta data, a este Gabinete, informo que esta Agência AUTORIZA a extensão do prazo de validade por mais 90 (noventa) dias e o uso do **Soro Antidiftérico – frasco ampola, remanescente do LOTE 1210243**, mantendo-se, para tanto, as mesmas recomendações anteriormente repassadas a esse Instituto.


JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.
Diretor-Presidente

Anexo 7 - Of. 122/2018/SEI/GADIP-CG/ANVISA, de 02 de fevereiro de 2018



Gabinete do Diretor-Presidente - GADIP
SIA Trecho 5, Área Especial 57, Bloco D, 4º andar, 71.205-050 - Brasília/DF
(61) 3462-4349/4395 - administrativo.gadiq@anvisa.gov.br - www.anvisa.gov.br

Ofício nº 122/2018/SEI/GADIP-CG/ANVISA

Ao Senhor
Dimas Tadeu Covas
Diretor-Presidente do Instituto Butantan
Av. Vital Brasil, nº 1500
05503-900 – São Paulo – SP

c/c

À Senhora
Maria Terezinha Villela De Almeida
Chefe de Gabinete da Secretaria de Vigilância em Saúde
Ministério da Saúde
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, 1º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília – DF.

À Senhora
Carla Magda S. Domingues
Coordenadora-Geral do Programa Nacional de Imunizações
Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis – SVS/MS

Assunto: Autorização para extensão de prazo de validade e uso do Soro Antidiftérico lote 1210243.

Referência: Caso responda este Ofício, indicar expressamente o Processo nº 25351.903634/2018-02.

Senhor Diretor-Presidente,

Faço referência ao Soro Antidiftérico fabricado pelo Instituto Butantan, em específico, ao lote nº 1210243, vencido em 2015, para o qual esta Agência autorizou sucessivas extensões do prazo de validade e uso, em caráter excepcional, sendo a última concessão feita por meio do Ofício nº 304/2017/DP/GADIP/ANVISA, de 8 de novembro de 2017, pelo período de 90 (noventa) dias, expirado em janeiro de 2018.

As autorizações levaram em consideração o interesse da saúde pública, a possibilidade de desabastecimento do soro Antidiftérico, a demanda do Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde, bem como o fato de que a indisponibilidade do produto ocasionaria impacto significativo à saúde daqueles que necessitam do respectivo soro.

Se deram também as autorizações condicionadas ao atendimento de recomendações por esse instituto, quais sejam:

a) Orientação aos profissionais de saúde sobre a eventual necessidade de reajuste de dose e que o cálculo da dosagem deverá ser proposto por especialistas e representantes do PNI/MS;

b) Comunicação imediata à Anvisa, no caso de haver resultado insatisfatório em qualquer teste realizado a cada 3 (três) meses;

c) Havendo queda significativa no valor encontrado para a atividade biológica/potência do lote, deve-se apresentar à Anvisa os dados trimestrais de farmacovigilância e os resultados gerados no estudo de estabilidade de acompanhamento; e

d) Com os dados de farmacovigilância e de estudos de estabilidade do lote, deverão ser apresentadas informações atualizadas sobre o processo de produção de novos lotes do soro antidiftérico.

Assim sendo, considerando que o Instituto Butantan não superou a dificuldade na fabricação do soro antidiftérico, que a solicitação de excepcionalidade para fornecimento do novo lote 170166 está em avaliação por esta Agência, que há notificação de caso suspeito de difteria no Ceará, conforme informado pelo Ministério da Saúde, e, dessa forma, o risco da não liberação imediata do soro antidiftérico pode trazer consequências mais graves que o risco decorrente de seu uso, e ainda, que persiste a possibilidade de desabastecimento do produto, informo, de ordem, que esta Agência **AUTORIZA EM CARÁTER EXCEPCIONAL E EMERGENCIAL**, a extensão do prazo de validade e o uso do Soro Antidiftérico – frasco ampola, remanescente do lote 1210243, por mais 30 (trinta) dias, mantendo-se, para tanto, as mesmas recomendações anteriormente repassadas a esse Instituto.

Atenciosamente,

LEONARDO BATISTA PAIVA
Chefe de Gabinete



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Batista Paiva, Chefe de Gabinete**, em 02/02/2018, às 16:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0118717** e o código CRC **2CC79D9B**.

Referência: Caso responda este Ofício, indicar expressamente o Processo nº 25351.903634/2018-02

SEI nº 0118717

Anexo 8 - Of. 96/2018/SEI/GADIP-DP/ANVISA, de 09 de março de 2018

12/03/2018

SEI / ANVISA - 0146664 - Ofício

 **ANVISA**
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Gabinete do Diretor-Presidente - GADIP
SIA Trecho 5, Área Especial 57, Bloco D, 4º andar, 71.205-050 - Brasília/DF
(61) 3462-4349/4395 - administrativo.gadip@anvisa.gov.br - www.anvisa.gov.br

Ofício nº 96/2018/SEI/GADIP-DP/ANVISA

Ao Senhor
Dimas Tadeu Covas
Diretor-Presidente do Instituto Butantan
Av. Vital Brasil, nº 1500
05503-900 - São Paulo - SP

c/c

À Senhora
Maria Terezinha Villela De Almeida
Chefe de Gabinete da Secretaria de Vigilância em Saúde
Ministério da Saúde
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, 1º andar
CEP: 70.058-900 - Brasília - DF.

À Senhora
Carla Magda S. Domingues
Coordenadora-Geral do Programa Nacional de Imunizações
Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis - SVS/MS

Assunto: **Autorização para extensão de prazo de validade e uso do Soro Antidiftérico lote 1210243.**
Referência: Caso responda este Ofício, indicar expressamente o Processo nº 25351.903634/2018-02.

Senhor Diretor-Presidente,

Faço referência ao Soro Antidiftérico fabricado pelo Instituto Butantan, em específico, ao lote nº 1210243, vencido em 2015, para o qual esta Agência autorizou sucessivas extensões do prazo de validade e uso, em caráter excepcional, sendo a última concessão feita por meio do Ofício nº 122/2018/SEI/GADIP-CG/ANVISA, de 8 de novembro de 2017, pelo período de 30 (trinta) dias, expirado em 03 de março de 2018.

As autorizações levaram em consideração o interesse da saúde pública, a possibilidade de desabastecimento do soro Antidiftérico, a demanda do Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde, bem como o fato de que a indisponibilidade do produto ocasionaria impacto significativo à saúde daqueles que necessitam do respectivo soro.

Se deram também as autorizações condicionadas ao atendimento de recomendações por esse instituto, quais sejam:

a) Orientação aos profissionais de saúde sobre a eventual necessidade de reajuste de dose e que o cálculo da dosagem deverá ser proposto por especialistas e representantes do PNI/MS;

b) Comunicação imediata à Anvisa, no caso de haver resultado insatisfatório em qualquer teste realizado a cada 3 (três) meses;

https://sei.anvisa.gov.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=17918212

c) Havendo queda significativa no valor encontrado para a atividade biológica/potência do lote, deve-se apresentar à Anvisa os dados trimestrais de farmacovigilância e os resultados gerados no estudo de estabilidade de acompanhamento; e

d) Com os dados de farmacovigilância e de estudos de estabilidade do lote, deverão ser apresentadas informações atualizadas sobre o processo de produção de novos lotes do soro antidiftérico.

Assim sendo, considerando que o Instituto Butantan não superou a dificuldade na fabricação do soro antidiftérico, que a solicitação de excepcionalidade para fornecimento do novo lote 170166 está em avaliação por esta Agência e que a possibilidade de desabastecimento deste produto pode impactar a saúde pública, com potencial risco de que a não disponibilização do soro pode trazer consequências mais graves do que o risco decorrente de seu uso, informo que o Instituto Butantan fica **AUTORIZADO, EM CARÁTER EXCEPCIONAL E EMERGENCIAL**, a estender o prazo de validade e o uso do **Soro Antidiftérico – frasco ampola, remanescente do lote 1210243**, por mais 60 (sessenta) dias, mantendo-se, para tanto, as mesmas recomendações anteriormente repassadas a esse Instituto.

Atenciosamente,

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.
Diretor-Presidente



Documento assinado eletronicamente por Jarbas Barbosa da Silva Jr., Diretor-Presidente, em 09/03/2018, às 17:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador 0146664 e o código CRC E2A725C8.

Referência: Caso responda este Ofício, indicar expressamente o Processo nº 25351.903634/2018-02

SEI nº 0146664

Anexo 9 - Of. 430/2018/SEI/GADIP-CG/ANVISA, de 06 de abril de 2018

01/06/2018

:: SEI / ANVISA - 0172308 - Ofício ::



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Gabinete do Diretor-Presidente - GADIP
SIA Trecho 5, Área Especial 57, Bloco D, 4º andar, 71.205-050 - Brasília/DF
(61) 3462-4349/4395 - administrativo.gadip@anvisa.gov.br - www.anvisa.gov.br

Ofício nº 430/2018/SEI/GADIP-CG/ANVISA

Ao Senhor
Dimas Tadeu Covas
Diretor do Instituto Butantan
Av. Vital Brasil, 1500 - Butantã
05503-900, São Paulo - SP.

C/c

À Senhora
Maria Terezinha Villela de Almeida
Chefe de Gabinete da Secretaria de Vigilância em Saúde
Ministério da Saúde
Setor de Rádio e Televisão Norte (SRTV) 701, Via W5 Norte, Edifício PO700
CEP: 70.719-040 – Brasília – DF.

Assunto: Excepcionalidade ao Instituto Butantan para distribuir soro antidiftérico.

Senhor Diretor,

Em atenção ao pedido desse Instituto (Carta de 19/01/2018), encaminho cópia do Despacho nº 124/2018/SEI/GADIP-DP/ANVISA, em que é autorizada a esse Instituto a distribuição, em caráter excepcional, ao Ministério da Saúde do SORO ANTIDIFTÉRICO, lote 170166, quantitativo 528 (quinhentos e vinte oito frascos-ampolas), com validade de 36 meses, durante a sua validade ou, noutra hipótese, até que, nesse período de 36 meses, o IB produza o soro com a potência e especificações aprovadas em registro.

Destaco, conforme consta do Despacho, que a autorização em tela foi condicionada a que o Instituto, acompanhado pelo Ministério da Saúde, implemente Plano de Gerenciamento de Risco que contemple:

- Orientação aos profissionais de saúde sobre a eventual necessidade de reajuste de dose, mediante cálculo proposto por especialistas e representantes do PNI/MS;
- Comunicação imediata à Anvisa no caso de haver resultado insatisfatório em qualquer teste a ser realizado a cada 3 (três) meses;
- No caso de queda significativa no valor encontrado para a atividade biológica/potência, apresentar à Anvisa os dados trimestrais de farmacovigilância e os resultados gerados no estudo de estabilidade de acompanhamento; e
- Apresentar com os dados de farmacovigilância e de estudos de estabilidade do lote informações atualizadas sobre o processo de produção de novos lotes do soro

file:///C:/Users/mais.azulino/AppData/Local/Microsoft/Windows/Temporary%20Internet%20Files/Content.Outlook/739J0VFQ/Oficio_0172308.html

01/06/2018

:: SEI / ANVISA - 0172308 - Ofício ::

antidifitérico.

Atenciosamente,

LEONARDO BATISTA PAIVA
Chefe de Gabinete



Documento assinado eletronicamente por Leonardo Batista Paiva, Chefe de Gabinete, em 06/04/2018, às 15:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <http://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador 0172308 e o código CRC DE1F6105.

Referência: Caso responda este Ofício, indicar expressamente o Processo nº 25351.902999/2018-10

SEI nº 0172308

Anexo 10 - Of. ARE 062/18, de 13 de junho de 2018



GOVERNO DO ESTADO DE
SÃO PAULO

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde
INSTITUTO BUTANTAN



Ofício ARE 062/18, a substituir o Ofício ARE 208/17

São Paulo, 13 de junho de 2018.

Ao profissional de saúde responsável pelo atendimento do caso de difteria

O Instituto Butantan, honrando o compromisso de contribuir com a saúde da população, sensibilizado e solidário com o desabastecimento de soro antidiftérico, expõe a situação da produção do produto e os procedimentos em casos suspeitos de difteria.

Considerando o interesse público e o fato de se tratar do único produto disponível para atender a demanda nacional, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) vem autorizando desde 2013 o uso em caráter excepcional do soro antidiftérico com potência inferior à especificação do produto, cuja liberação vem sendo feita mediante ajuste da dose preconizada para a gravidade do caso.

Em outubro de 2017, foi produzido o lote 170166 de soro antidiftérico com potência de 600 UI/mL, e validade até outubro/2020. O processo de fabricação deste lote seguiu todos os requisitos de Boas Práticas de Fabricação, porém apresentou potência inferior à especificação do produto (1.000 UI/mL).

Informamos que este lote estará em acompanhamento por parte do Instituto Butantan (IB), sendo as unidades do referido lote liberadas sob demanda e após análise de nossa equipe técnica e do Ministério da Saúde. O seu uso será realizado sob monitoramento constante das partes envolvidas devido ao cenário de escassez deste soro no país.

De acordo com as orientações do Ministério da Saúde, a dose de soro antidiftérico, em Unidades Internacionais (UI), depende da forma clínica ou gravidade da doença, conforme o Guia de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde, edição 2017. O número de frascos-ampola enviado é, por conseguinte, resultado do ajuste realizado a partir da potência do soro e a indicação segundo a forma clínica, conforme consta no documento "Plano de Gerenciamento de Risco – Soro Antidiftérico, de junho de 2018". Detalhes sobre a aplicação do soro antidiftérico encontram-se em anexo.

Ressaltamos que esta é uma ação exclusivamente com vistas ao desabastecimento de um produto crítico. Seu uso é, portanto, restrito e condicionado à solicitação formal à Coordenação-Geral de



GOVERNO DO ESTADO DE
SÃO PAULO

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Gestão, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde
INSTITUTO BUTANTAN



Doenças Transmissíveis e à Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde, bem como ao Instituto Butantan.

Com o intuito de manter a rastreabilidade do produto, o Instituto Butantan considera fundamental que o fluxo das informações determinado pelo Ministério da Saúde seja respeitado, sobretudo com relação à utilização do soro antidiftérico e eventuais ocorrências de eventos adversos seguido à soroterapia. Para tanto, é realizado o monitoramento do uso do soro antidiftérico por meio do formulário eletrônico do SUS (FormSus), cujo preenchimento é de responsabilidade do profissional de saúde que está acompanhando o caso.

Torna-se também imprescindível que os frascos-ampolas eventualmente não utilizados sejam devolvidos à Coordenação Estadual de Imunizações e que os utilizados sejam devidamente registrados. Tais informações serão periodicamente submetidas à ANVISA, para fins de acompanhamento e monitoramento de cada frasco-ampola dispensado ao sistema.

Para informações adicionais sobre o produto, o Instituto Butantan dispõe do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) pelo telefone 0800 70 12 850 ou pelo e-mail sac@butantan.gov.br.

Atenciosamente,

Patrícia Meneguello da Silva
Carvalho
Diretora de Qualidade
Instituto Butantan

Alina Souza Gandufe
Farmacêutica Responsável
CRF-SP: 39.825
Instituto Butantan



Esquema de administração do soro antidiftérico (SAD)

Forma clínica	Dosagem
Leve (nasal, cutânea, amigdaliana)	40.000 UI, endovenoso
Laringoamigdaliana ou mista	60.000 a 80.000 UI, endovenoso
Graves ou tardias (4 dias de doença)	80.000 a 120.000 UI, endovenoso

Fonte: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde, Brasília – DF, 2014. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/fevereiro/06/guia-vigilancia-saude-atualizado-05-02-15.pdf>

As doses do SAD não dependem do peso e da idade do paciente, e sim da gravidade e do tempo da doença. A administração do SAD deve ser feita preferencialmente por via endovenosa, sendo diluída em 100mL de soro fisiológico, em dose única.

Correção de número de frascos-ampola de soro antidiftérico conforme indicação da dose a ser administrada.

Forma clínica	Indicação de uso (UI)	Número de frascos-ampola	
		SAD 1.000 UI/mL	SAD (lote 170166) 600 UI/mL
Leve	40.000	4	7
Laringoamigdaliana ou mista	50.000	5	9
	60.000	6	10
	70.000	7	12
Grave ou tardia	80.000	8	14
	90.000	9	15
	100.000	10	17
	110.000	11	19
	120.000	12	20

Legenda: SAD – soro antidiftérico; UI – unidades internacionais.

Fonte: Plano de Gerenciamento de Risco – Soro Antidiftérico, Instituto Butantan, 2017.

Anexo 11 - Formulário de acompanhamento da utilização do soro antidiftérico – lote 170166

03/07/2018

FormSus



Acompanhamento da utilização do soro antidiftérico - lote 170166

Formulário de acompanhamento da utilização do soro antidiftérico – lote 170166

CAMPOS 1 A 34 – PREENCHIMENTO E ENVIO EM ATÉ 48 HORAS APÓS A ADMINISTRAÇÃO DO SAD

CAMPOS 35 A 50 – PREENCHIMENTO E ENVIO APÓS ENCERRAMENTO DO CASO

Observação: O preenchimento deste formulário NÃO isenta o fluxo normal de Notificação/Investigação de Eventos Adversos temporariamente associados à imunização.

Dados gerais

1) Estado:

2) Município:

3) Hospital:

4) CNES do hospital:

5) Responsável pelo preenchimento:

6) Profissão do responsável pelo preenchimento:

7) Telefone do responsável pelo preenchimento:

8) E-mail do responsável pelo preenchimento:

Dados do paciente

9) Iniciais:

10) Sexo:

☐ Masculino

☐ Feminino

11) Gestante:

☐ Não

☐ Sim

☐ Ignorado

12) Data de Nascimento:

Dia/Mês/Ano 99/99/9999

13) Data de internação:

http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=40100

1/4

Dados de coleta de material para cultura

14) Foi realizada coleta de material para análise laboratorial (cultura)?

- ☐ Não
☐ Sim

15) Caso sim, data da coleta:

16) Estava em uso de antibiótico no momento da coleta?

- ☐ Não
☐ Sim

17) Caso sim, especifique (medicamento, dosagem, via de administração, data de início):

Status do caso

18) Forma clínica da difteria:

- ☐ Leve (nasal, cutânea ou amigdalana)
☐ Laringoamigdalana ou mista
☐ Grave ou tardia

19) História clínica / descrição de eventos:

Dados da administração do soro antidiftérico

20) Lote:

21) Número de frascos-ampola recebido:

22) Data da administração do soro antidiftérico:

23) Número de frascos-ampola utilizados:

24) Número de frascos-ampola remanescentes:

25) Caso não tenham sido utilizados todos os frascos-ampola recebidos, qual(is) o(s) motivo(s)?

- ☐ Alteração na classificação da gravidade
☐ Alteração na hipótese diagnóstica
☐ Outros

26) Caso outros, especifique:

27) O paciente estava recebendo antibioticoterapia?

- ☐ Não
☐ Sim
☐ Ignorado

28) Caso sim, especifique qual(is):

29) Ocorreu a administração de outros medicamentos concomitantes?

- ☐ Não
☐ Sim
☐ Ignorado

30) Caso sim, especifique qual(is):

Eventos adversos após a administração do soro antidiftérico

31) Ocorreu evento adverso após a administração do SAD?

- ☐ Não
☐ Sim
☐ Ignorado

32) Caso sim, data do início do(s) sintoma(s):

33) Reações próximas ou no sítio de aplicação:

- ☐ Eritema
☐ Edema
☐ Dor
☐ Infecção secundária

34) Reações precoces:

35) Reações tardias:

- ☐ Febre
☐ Adenomegalia
☐ Artralgia
☐ Erupção cutânea

36) Especifique outros eventos adversos relacionados à administração do soro antidiftérico:

37) Qual a evolução do(s) evento(s) adverso(s) ocorrido(s)?

- ☐ Resolução espontânea
☐ Resolução com medicação
☐ Transferência para outro hospital
☐ Complicação/sequela
☐ Óbito
☐ Ignorado

38) Caso complicação/sequela, especifique:

39) Caso óbito, especifique (causa, data):

Evolução do caso**40) Houve complicação(ões) decorrente(s) da difteria?**

- ☐ Não
☐ Sim
☐ Ignorado

41) Caso sim, especifique qual(is):**42) Descrição da sequência de aparecimento da(s) complicação(ões), incluindo data do início dos sintomas e exames diagnósticos:****43) Desfecho do caso:**

- ☐ Cura sem sequelas
☐ Cura com sequelas
☐ Transferência para outro hospital
☐ Óbito

44) Caso cura com sequelas, especifique qual(is):**45) Caso óbito, especifique (causa, data):****46) Fechamento do caso:**

- ☐ Em investigação
☐ Confirmado
☐ Descartado

Anexo de documentos**47) Anexo 1:****48) Anexo 2:****49) Anexo 3:****50) Anexo 4:**