



Ministério da Saúde
Fundação Nacional de Saúde

ANO 02, Nº 03
20/08/2002

EXPEDIENTE:

Ministro da Saúde
Barjas Negri

Presidente da FUNASA
Mauro Ricardo Machado Costa

Centro Nacional de Epidemiologia
Jarbas Barbosa da Silva Júnior

SAS - Quadra 4 - Bloco N
fone: (0xx61) 225-5807
fax: (0xx61) 321-3216
Brasília/DF

www.funasa.gov.br

e-mail: funasa@funasa.gov.br

BOLETIM eletrônico EPIDEMIOLÓGICO

Toxoplasmose

SURTO DE TOXOPLASMOSE NO MUNICÍPIO DE SANTA ISABEL DO IVAÍ - PARANÁ

Toxoplasmose é uma infecção causada por um parasita intracelular *Toxoplasma gondii*. Sua transmissão pode ocorrer através da via transplacentária, ingestão de carne crua ou mal cozida, transplante de órgãos, hemotransfusões, ingestão de oocistos esporulados em alimentos ou água. A doença apresenta-se em suas formas branda a moderada com sintomas de gripe, linfonodos infartados e dor muscular, enquanto que na forma severa pode causar lesões nos olhos e cérebro. Em crianças infectadas durante a gravidez pode causar retardo mental, cegueira e anormalidades físicas. Dentre os grupos de risco destacam: recém-nascidos de mães infectadas antes ou durante a gravidez, imunodeprimidos, principalmente os portadores de HIV/AIDS, transplantados e pacientes em tratamentos de quimioterapia.

Santa Isabel do Ivaí é um município situado na região noroeste do Estado do Paraná com uma população de 9154 hab. No período de novembro de 2001 a janeiro de 2002 proximadamente 600 pessoas procuraram a unidade de saúde, com

sintomas compatíveis com Toxoplasmose. 426 apresentaram sorologia sugestiva de infecção aguda por *Toxoplasma gondii* (IgM reator). No dia 04 de janeiro de 2002, o Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI) da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) foi notificado. Uma equipe formada por técnicos do CENEPI, da Secretaria de Saúde do Estado do Paraná, e da Secretaria Municipal de Saúde de Santa Isabel do Ivaí, iniciou uma investigação com os seguintes objetivos:

- ⇒ Descrever o surto por tempo, lugar e pessoa.
- ⇒ Identificar a fonte de contaminação.
- ⇒ Identificar possíveis fatores de risco.
- ⇒ Recomendar medidas de prevenção e controle.

Tendo em vista esses objetivos foram realizados: i) mapeamento dos casos; ii) estudo epidemiológico de caso-controle; iii) estudos laboratorial e ambiental.

Com as informações referentes aos endereços dos pacientes, os casos foram identificados espacialmente com o auxílio do GPS e lançados

no mapa digitalizado da cidade. Utilizou-se o método de Kernel e o software Arc View para calcular a densidade dos casos, visando analisar a distribuição geográfica e agregação espacial.

Para o estudo epidemiológico foi definido como caso residente do município, com manifestações clínicas e sorologia reatora para IgM e IgG durante o período de 20/10/2001 a 31/01/2002. Os controles foram selecionados aleatoriamente de uma lista de voluntários IgM e IgG negativos, pareados por sexo e faixa etária (+/- 5 anos) na razão de 2 para 1. Para coleta de dados foi aplicado um questionário padronizado incluindo variáveis: demográficas, socioeconômicas, doenças pregressas, manifestações clínicas, exposições hídricas, alimentares e a animais domésticos. As análises estatísticas univariada e multivariada foram feitas utilizando os software EPI-INFO 6.04 e 2000, respectivamente.

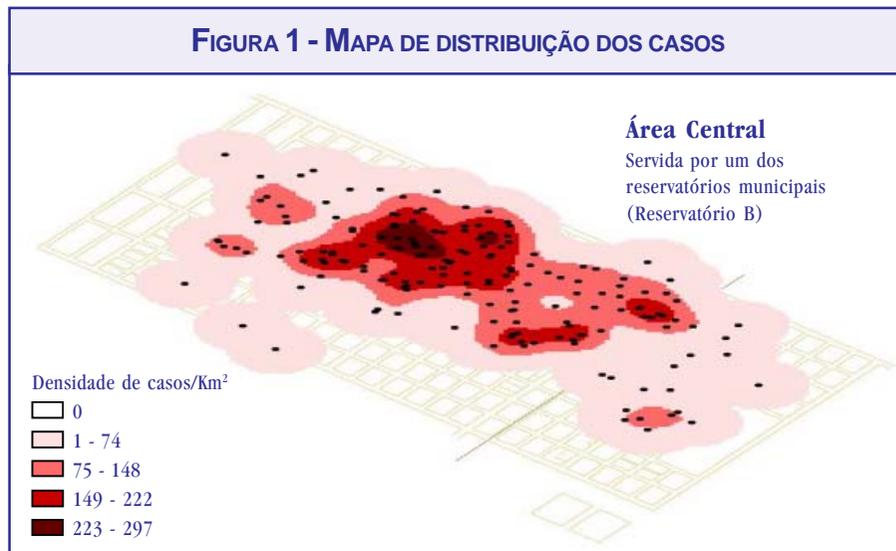
Para o estudo ambiental e laboratorial foi realizada filtração a vácuo de grandes volume de água (cerca de 4.800 litros, utilizando-se Kitasato e funil de Buckner em membranas de politetra-

Toxoplasmose (continuação)

fluoroetileno ligado a polietileno (Millipore catálogo: FSLW14200) das instituições escolares que possivelmente possuíam água armazenada da época de início do surto, tendo em vista que uma das hipóteses poderia ser a contaminação de um dos reservatórios que abastecia a cidade. A água coletada foi analisada pela técnica de PCR, além da utilização de modelo animal (galinhas e porcos) alimentados por essas membranas, com realização de sorologia.¹

Os resultados da investigação são descritos a seguir:

A distribuição geográfica dos casos na cidade demonstrou uma concentração de casos na área central da parte baixa, região servida por um dos dois reservatórios de água municipal (Figura 1).



Cento e setenta e seis pessoas se encaixaram na definição de caso e 156 (89%) participaram do estudo, tendo sido selecionados 220 controles. Dentre os casos, 79 (51%) eram do sexo masculino e a mediana de idade foi de 28 anos (intervalo: 01 - 72 anos). A distribuição dos

casos por data de início de sintomas mostra que o surto iniciou em novembro, com um pico que compreendeu o período de 25 de novembro a 10 de dezembro, e terminou em janeiro de 2002 como pode ser visto no Gráfico 1. Os principais sinais e sintomas foram: cefaléia, febre, cansaço, mialgia, adenomegalia (cervical, axilar, inguinal), perda de apetite, dentre outros conforme a Tabela 1. Sete casos ocorreram em gestantes sendo que 06 tiveram filhos infectados, um apresentou anomalia congênita grave e 01 teve aborto espontâneo. Na primeira avaliação oftalmológica, 176 casos foram examinados encontrando-se 14 (8%) com alterações oftálmicas compatíveis com Toxoplasmose ocular.²

Na análise univariada, foram estatisticamente associados com um aumento do risco de adoecimento as seguintes variáveis: utilização de água do reservatório baixo, consumo de 10 ou mais copos de água/dia, presença de caixa d'água na residência, alimentação em restaurante, e consumo de bacon, carne de carneiro e sorvete (Tabela 2). Na análise multivariada, as variáveis estatisticamente associadas com o adoecimento foram: utilização de água do reservatório baixo (OR pareado = 4,6; intervalo de confiança 95% [IC 95%] = 1,7 - 12,6; valor p = 0.004) e presença de caixa d'água na residência (OR pareado = 2,1; IC [95%] = 1,1 - 3,8; valor p = 0.003).

T. gondii foi detectado nas membranas analisadas no modelo animal, bem como pela técnica de PCR.⁵ Numa inspeção realizada nos reservatórios durante a investigação evidenciou infiltrações e vazamentos, presença de felinos

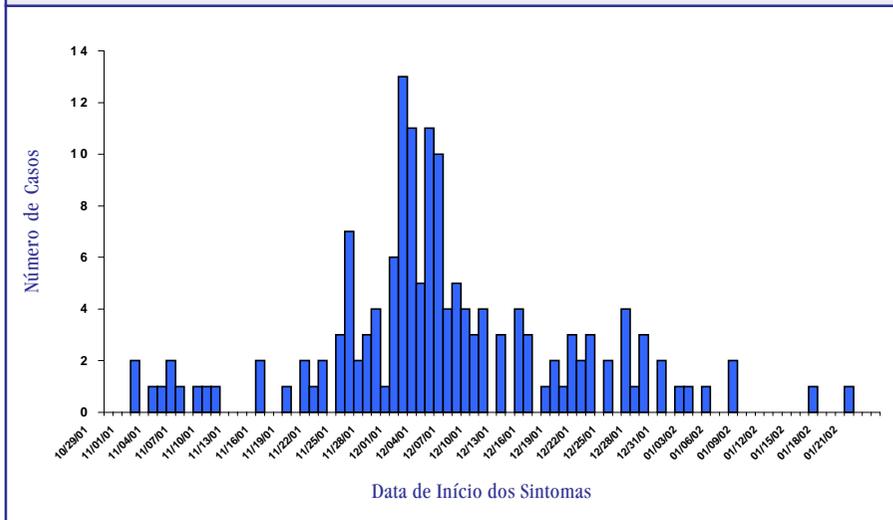
Tabela 1 - Principais sinais e sintomas

| Sintomas | n = 156 | % |
|------------------|---------|------|
| Cefaléia | 135 | 86,5 |
| Febre | 128 | 82,1 |
| Cansaço/fraqueza | 128 | 82,1 |
| Mialgia | 124 | 79,5 |
| Adenomegalia | 117 | 75,0 |
| Perda de apetite | 107 | 68,6 |
| Artralgia | 95 | 60,9 |
| Sudorese noturna | 83 | 53,2 |
| Dor ocular | 73 | 46,8 |
| Vômito | 60 | 38,5 |
| Dor abdominal | 52 | 33,3 |
| Vista embaçada | 52 | 33,3 |
| Dor de garganta | 51 | 32,7 |
| Outros sintomas | 22 | 14,1 |
| Rash/exantema | 11 | 7,1 |

TABELA 2 - FATORES DE RISCO PARA TOXOPLASMOSE
ANÁLISE UNIVARIADA

| Variável | Odds Ratio Pareada | IC 95% | Valor de p |
|--------------------------------|--------------------|------------|------------|
| Receber água do reservatório B | 2,4 | 1,4 - 10,6 | 0,01 |
| Beber > 10 copos de água | 3,6 | 1,2 - 3,6 | 0,01 |
| Uso da caixa d'água em casa | 2,3 | 1,3 - 4,1 | 0,01 |
| Comer em restaurante | 1,7 | 1,1 - 3,0 | 0,02 |
| Consumir | | | |
| Sorvete comercial | 3,4 | 2,1 - 5,7 | 0,01 |
| Bacon | 1,9 | 1,1 - 3,0 | 0,01 |
| Carneiro | 1,9 | 1,1 - 3,5 | 0,04 |

que habitavam dentro da casa de máquinas, e um dos filhotes capturados possuía sorologia reatora para toxoplasmose. Quanto a origem da água, era proveniente de poço, não havia filtração e a cloração estava inadequada.

**GRÁFICO 1 - NÚMERO DE CASOS POR DATA DE INÍCIO DOS SINTOMAS.
SANTA ISABEL DO IVAÍ, PR - NOVEMBRO 2001 A JANEIRO DE 2002**

Em conclusão, trata-se de um surto de Toxoplasmose causado por transmissão hídrica devido a contaminação com oocistos em um dos 2 reservatórios municipais em Santa Isabel do Ivaí. O número de casos detectado neste surto superou ao que foi registrado no Canadá³ constituindo-se desta forma no maior surto de toxoplasmose relatado no mundo, sendo a primeira vez em que o parasita é isolado da água incriminada.

Em termos de impacto em saúde pública, esta investigação demonstrou a vulnerabilidade da rede de abastecimento de água municipal para contaminação por *Toxoplasma gondii* e a importância da água como um veículo na transmissão de Toxoplasmose. Em algumas regiões do Brasil este mecanismo de transmissão pode estar contribuindo para as altas prevalências encontradas. No município vem sendo implementado uma reforma no sistema de abastecimento e construção de um outro reservatório, além das medidas educativas e assistência médicas que foram adotadas durante o surto.

Lenildo de Moura/FUNASA

Marcelo Y. Wada/FUNASA

Eduardo Hage Carmo/FUNASA

Roberto M. Dusi/FUNASA

Suely H. Tuboi/FUNASA

Luciane Z. Dautenbach/FUNASA

Greice M. I. do Carmo/FUNASA

Carmem L. Muricy/FUNASA

Wildo N. Araújo/FUNASA

Alessandra A. Siqueira/FUNASA

Valter M. Ramalho/FUNASA

Natal J. Camargo/SES/PR

Ronaldo Trevisan/SES/PR

Regina M. T. Graça/SES/PR

Ana Eliza A. Mazzotini/SMS de Santa Isabel do Ivaí/PR

Cleuza K. K. Felipe/SMS de Santa Isabel do Ivaí/PR

Denise O. Garrett/CDC/Atlanta

SURTO DE DOENÇA DIARREICA AGUDA POR *CYCLOSPORA CAYETANENSIS* ANTONINA - PARANÁ

Cyclospora cayetanensis é um protozoário parasítico que apenas recentemente (década de 90) foi implicado como agente etiológico de doença diarreica em humanos. Os principais sintomas da infecção por *Cyclospora* incluem diarreia aquosa (algumas vezes explosiva), cólica abdominal, náuseas, vômitos, fadiga, perda de peso e febre baixa. Embora ainda não totalmente conhecidas, as formas de transmissão identificadas são através do consumo de água ou alimentos contaminados. É um microrganismo resistente ao cloro e outros desinfetantes usados para matar bactérias e vírus na água para consumo. Além do mais, devido ao seu

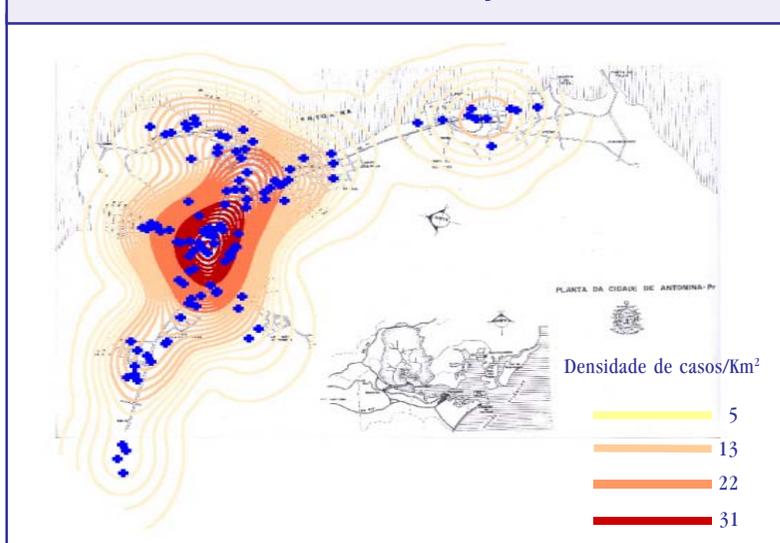
pequeno tamanho (8-10µm), este parasita não é facilmente removido pelos sistemas de filtração convencionais.

Nos últimos anos, vários surtos de diarreia associados a ingestão de água, verduras ou frutas contaminadas com *Cyclospora* têm sido descritos nos Estados Unidos e Canadá.¹ No Brasil existe o registro de um surto de 350 casos de diarreia por *Cyclospora* no município de General Salgado, São Paulo, entre setembro e novembro de 2000.

Em 25 de novembro de 2001, a Vigilância Epidemiológica do município de Antonina, Paraná, notificou um aumento no número de casos de diarreia no município. Em uma semana, mais de 600 casos foram atendidos no único hospital desta cidade de 21.315 habitantes. Os principais sinais e sintomas apresentados pelos pacientes foram diarreia, cólica, dor abdominal, náuseas e vômitos, febre e cefaléia. Técnicos das Secretarias Municipal e Estadual e da Divisão de Vigilância Epidemiológica (FUNASA) do Paraná, iniciaram uma investigação no local com a realização de um inquérito domiciliar e um inquérito escolar. Algumas hipóteses haviam sido levantadas, incluindo a possibilidade do surto estar sendo causado por um agente não bacteriano - protozoário ou vírus. Amostras de fezes enviadas ao laboratório de referência do estado (LACEN) confirmaram a presença de *C. cayetanensis* em 22 (47,8%) das 46 amostras testadas até o dia 18/12/2001.

Em 07 de dezembro de 2001 o Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI) da Fundação nacional de Saúde (FUNASA) foi notificado e convidado a participar da investigação, que tinha por objetivos: descrever o surto por tempo, lugar e pessoa; identificar a fonte de infecção; identificar os possíveis fatores de risco associados; e recomendar medidas de prevenção e controle.

FIGURA 1 - MAPA DE DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS



Metodologia

As principais atividades desenvolvidas para cumprimento dos objetivos foram: i) distribuição espacial dos casos; ii) estudo de caso-controle; iii) estudo ambiental.

i) Foi feita a distribuição dos casos por local de residência na cidade e localização do caso em relação a uma das 3 estações de tratamento de água (ETA I, ETA II e ETA III), cada uma com fonte própria de captação de água. Os casos também foram localizados espacialmente com o auxílio do GPS (Sistema de Posicionamento Global) e lançados no mapa digitalizado da cidade. Utilizou-se o método estatístico de Kernel do software Arc View para calcular a densidade dos casos. (Figura 1)

ii) Um estudo de caso-controle foi desenhado e conduzido. Os principais objetivos deste estudo foram: a) confirmar o tipo de exposição (água) que resultou na infecção e, b) determinar possíveis fatores de risco para desenvolvimento da doença. Para tal, utilizou-se um questionário padrão, para análise de variáveis demográficas,

dados de exposição e dados clínicos. Um caso foi definido como morador de Antonina que apresentasse diarreia (3 ou mais evacuações em 24hs), dor abdominal, cólica e náuseas ou vômitos durante o período de 04/novembro a 29/dezembro/2001.

O tamanho da amostra necessário, calculado com um intervalo de confiança de 95% e poder de 80% foi de 107 casos, que foram sorteados aleatoriamente de 382 casos que preenchiam a definição de caso.

Controles assintomáticos (2:1) foram selecionados aleatoriamente de uma lista de endereços da companhia municipal de abastecimento de água com 5.311 endereços.

iii) Para isolamento de *Cyclospora* no ambiente foi realizada a coleta de água com filtração a vácuo com filtro de baixa micragem (01µm) para água tratada (03 amostras de 400 litros) e coleta simples de água bruta (03 amostras de 10 litros). A coleta foi realizada pela Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental (CETESB) de São Paulo. O Centro de Controle de Doenças (CDC) em Atlanta, E.U, realizou a pesquisa de *Cyclospora cayetanensis* nas amostras coletadas através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e sequenciamento genético dos organismos.

iiii) Outras atividades desenvolvidas foram: A) a realização de busca de casos nas farmácias do município, já que muitas pessoas procuravam atendimento nas mesmas e orientação aos profissionais de saúde das cidades vizinhas para intensificação da vigilância epidemiológica para os caso de diarreia. B) Um inquérito telefônico com pessoas que freqüentaram o município no

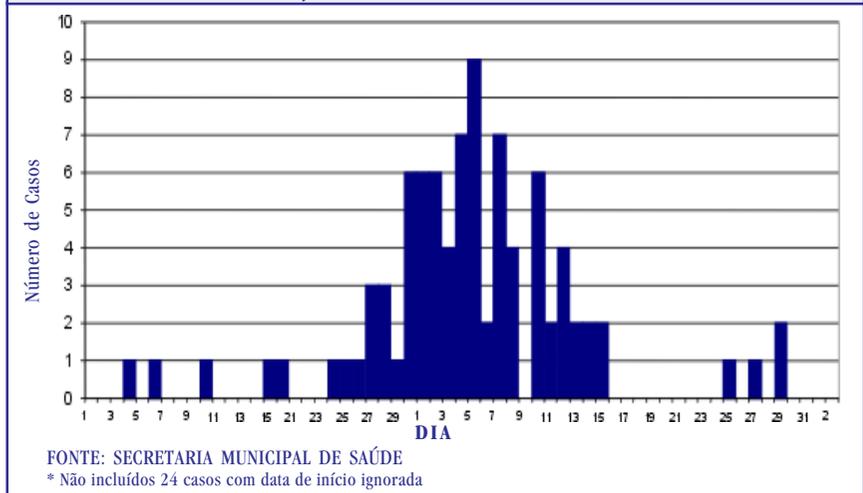
período do surto com um questionário padrão para verificação de fatores de risco para diarreia.

Resultados

A análise da incidência de casos mostrou que o risco dos residentes de bairros abastecidos pela ETA I desenvolver infecção por *Cyclospora* foi 5,22 vezes maior quando comparado com o risco de residentes em bairros abastecidos pelas ETAs II e III (Intervalo de Confiança 95%: 3,92-6,97; $p < 0.01$). A análise da densidade dos casos também mostrou o aglomerado na região abastecida pela ETA I (Figura 1).

Na análise do estudo caso-controle, sessenta e seis (68%) dos pacientes-casos eram do sexo masculino; a mediana de idade foi de 31 anos (intervalo: 0-86) anos. Duas variáveis analisadas mostraram significância estatística: Receber água da ETA I (OR: 3,16; IC95%: 1,56-6,51; $p < 0,001$) e beber mais de 5 copos de água por dia (OR: 1.84; IC95%: 1.08-3.16); $p = 0.02$). Nenhum alimento foi relacionado com casos de diarreia. A distribuição dos casos por data de início estão no gráfico 1.

GRÁFICO 1 - NÚMERO DE CASOS POR DATA DE INÍCIO DOS SINTOMAS. ANTONINA, PR - 01/11/2001 A 02/01/2002



Surto de *Cyclospora cayetanensis* (continuação)

Os principais sinais e sintomas foram diarreia, cólicas, náuseas, dores pelo corpo e astenia.

A análise das amostras de água coletadas através do PCR evidenciou a presença de *Cyclospora cayetanensis* em um dos pontos de coleta de água bruta, na saída de esgoto principal do município que desemboca na baía de Antonina. No entanto, estas amostras foram coletadas apenas um mês após o final do surto, o que dificulta a melhor avaliação da situação.

A busca ativa de casos em municípios vizinhos não evidenciou nenhum aumento do número de casos de diarreia.

A grande maioria das frutas e verduras consumidas em Antonina são provenientes de uma fonte única no estado (CEASA). Estes produtos são igualmente distribuídos para outras cidades da região. Uma busca ativa nestas cidades vizinhas constatou que não houve aumento do número de casos de diarreia em nenhuma delas.

O inquérito telefônico com 140 pessoas mostrou que apenas uma pessoa que consumiu água na forma de gelo no município apresentou quadro de diarreia com características semelhantes aos casos do estudo. Todos os outros inquiridos não apresentaram diarreia e também não consumiram água local, apenas água mineral.

Discussão

Em resumo, os resultados da investigação do surto de diarreia em Antonina indicaram que o mesmo foi causado por ingestão de água contaminada por *C. cayetanensis*. Por ser um organismo emergente e relativamente novo, existem ainda muitas perguntas a serem respondidas com relação à infecção por *Cyclospora*. Com relação ao mecanismo exato de contaminação da água, a mesma pode ter ocorrido na fonte de captura da água ou em qualquer ponto entre a

captação de água bruta e os terminais da rede. A rede de distribuição de água da ETAI tem mais de 50 anos e é de ferro fundido o que possibilitaria mais vazamentos. Além do mais apesar de todos os parâmetros de tratamento de água estarem adequados, estes não são suficientes para filtrar o *Cyclospora*.

Dentre as medidas adotadas, foi feita recomendação para que a população fervesse a água para consumo, tendo-se elaborado uma nota para a imprensa local, contendo esclarecimentos quanto à etiologia do surto e orientações para a população. Uma atenção especial com relação à esta recomendação foi dispensada ao hospital local e à pacientes conhecidos de serem portadores de imunodeficiência (por exemplo, pacientes HIV positivos). Médicos locais foram informados quanto à etiologia do surto e orientados com respeito ao tratamento adequado (sulfa-metoxazol).

O número de casos de diarreia acompanhados pelo MDDA voltou ao normal no final de dezembro de 2001, mesmo sem a implementação das medidas abaixo citadas. O fato de ter sido encontrada a *Cyclospora* no ambiente em janeiro de 2002, um mês após o final do surto, suscitou a possibilidade da ocorrência de um novo surto, já que a *Cyclospora* é um organismo cuja epidemiologia é pouco conhecida.

A investigação, em termos de Saúde Pública, demonstrou a fragilidade dos atuais parâmetros determinados para tratamento de água no país com relação a este tipo de agente emergente, bem como outros parasitas que também podem contaminar a água sem serem eliminados pelos processos de tratamentos utilizados. As modificações necessárias para a eliminação deste protozoário da água tratada já foram iniciadas, nas estações de água do município de Antonina, dentre elas, a utilização do processo de coagulação e floculação no processo de filtração da água e o reparo e substituição da rede de tubulações. ■

José E. Moura/FUNASA

Cristiane Penaforte/CENEPI/FUNASA

Ricardo Kerti/CENEPI/FUNASA

Luciane Z. Daufenbach/CENEPI/FUNASA

Natal J. Camargo/SES/PR

Ronaldo Trevisan/SES/PR

Lineo A. da Silva/SES/PR

Suely F. Santos/SES/PR

Marina H. Assamura/SES/PR

Nancy T. M. Silveira/FUNASA/CORE-PR

Moacir Gerolamo/FUNASA/CORE-PR

Carlos E. A. Calixto/SMS/Antonina/PR

Nargela R. Floriano/SMS/Antonina/PR

Denise O. Garrett/CDC/Atlanta

REAÇÕES ADVERSAS APÓS A ADMINISTRAÇÃO ENDOVENOSA DE SOLUÇÕES PARENTAIS CONTAMINADAS COM ENDOTOXINA, PERNAMBUCO - 2002

Em março de 2002, no município de Caruaru - PE, quatro pessoas apresentaram sangramento intenso com quadro clínico característico de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD), sendo que duas evoluíram para óbito. Foram observadas e diagnosticadas por médicos de um hospital (Hospital A) do município de Caruaru. Esta reação iniciou-se após administração endovenosa (EV) de solução de Ringer Lactato, única solução parenteral de uso comum entre adultos submetidos a cirurgia. Neste mesmo mês, outros quatro hospitais notificaram pessoas com reações adversas a soluções parenterais do mesmo fabricante do Ringer Lactato nas cidades de Caruaru, Jaboatão e Recife no

Soluções Parentais Contaminadas (continuação)

mesmo estado. As reações apresentadas nas pessoas internadas nestes hospitais eram semelhantes ao Hospital A e/ou sinais/sintomas de febre, tremores e calafrios.

Iniciou-se a investigação no dia 18 de março de 2002 com uma equipe formada por técnicos da SES de Pernambuco e do CENEPI, com os seguintes objetivos:

- descrever o surto por tempo, pessoa e lugar;
- identificar a (s) fonte (s) causadoras de reações adversas;
- identificar o(s) agente(s) etiológico(s) e/ou toxina(s) associado(s) com reações adversas;
- recomendar e adotar medidas de prevenção e controle.

Métodos de Estudo

Realizou-se busca ativa de pessoas com sangramento anormal e/ou outras reações adversas (casos suspeitos) nos prontuários médicos, entrevistas com as equipes de saúde e conduziu-se estudos epidemiológicos, laboratoriais e ambientais.

Os estudos epidemiológicos efetuados foram caso controle nos Hospitais A, B, C e D e estudo descritivo no Hospital E. Foi utilizado um questionário padrão, sendo que as principais variáveis analisadas foram: características demográficas; diagnóstico e condições clínicas anteriores; com relação a cirurgia: equipe médica e de enfermagem, tipo de cirurgia, tempo da cirurgia e tipo de anestesia; reações adversas apresentadas; pressão arterial: antes, durante e após cirurgia; soluções parenterais de pequeno e grande volume administrados e evolução. As análises estatísticas foram feitas utilizando o software Epiinfo, versão 6.04.

Estudos laboratoriais: foram realizadas análises microbiológicas, físico-químicas, presença e quantidade de

endotoxina das soluções parenterais suspeitas. A metodologia empregada para análise de endotoxina foi o teste do Lisado de Amebócito do Limus (LAL).

Estudos ambientais: foram observadas as unidades hospitalares envolvidas e farmácias em cada hospital.

Resultados Epidemiológicos

As particularidades de cada estudo epidemiológico efetuado nos diferentes hospitais estão descritos abaixo:

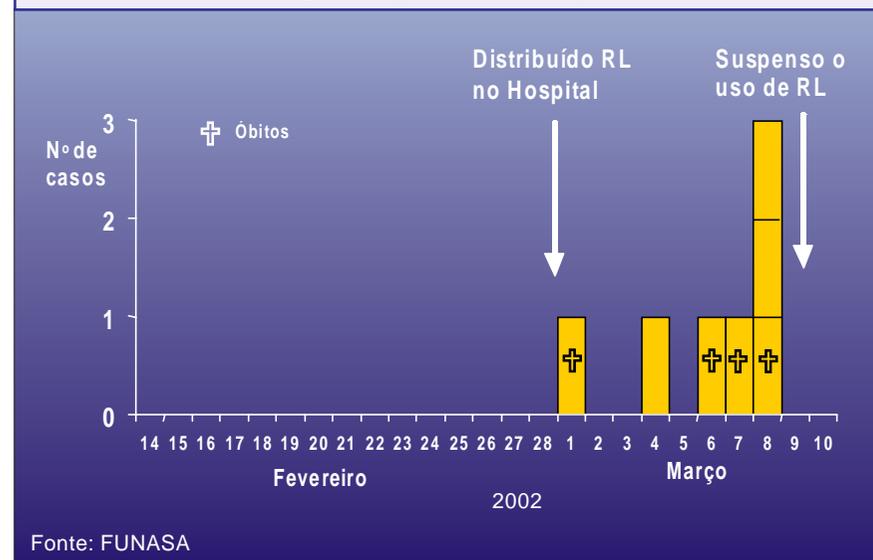
Hospital A

Foi definido como caso: pessoa sem história prévia de sangramento anormal, submetida a cirurgia no Hospital A no município de Caruaru - PE, no período de 14 de fevereiro a 10 de março de 2002, e que apresentasse sangramento anormal observado por médicos e equipe de enfermagem nas primeiras doze horas após a cirurgia. Como grupo controle foram considerados os pacientes que realizaram cirurgia no Hospital A no mesmo período e que não apresentaram sangramento anormal nas primeiras doze horas após a cirurgia (N=53).

Foram detectados sete casos com uma taxa de ataque de 12% (07/60) em relação aos pacientes cirúrgicos, e destes quatro foram a óbito, correspondendo a uma taxa de letalidade de 57% (04/07). A distribuição dos casos pelo início dos sintomas indicou que não houve casos antes do dia 1o de março (data em que foi distribuído o soro Ringer Lactato da empresa A) ou depois do dia 10 de março de 2002 (data da retirada e suspensão da administração do soro RL no Hospital), observado na Figura 1.

As reações adversas nos casos, começaram em média

Figura 1 - Pessoas com Sangramento Intenso após administração de Ringer Lactato (RL) Hospital A, Caruaru/PE, 2002



2 horas e 30 minutos após o início da cirurgia. E a única solução parenteral de grande volume administrado por via endovenosa em 100% dos casos durante a cirurgia foi o Ringer Lactato (RL) 500 ml. Não foi possível estimar a Odds Ratio (OR) na medida em que todos os pacientes que apresentaram sangramento usaram RL. Comparativamente 67,4% do grupo controle fez uso desta solução parenteral.

Quando avaliado dose-resposta, a administração de mais volume de RL durante a cirurgia e em toda a internação, mostrou-se significativo estatisticamente $p=0,001$ e $p<0,001$. As pessoas que apresentaram sangramento receberam uma média de 6,8 (intervalo: 2-13) frascos, comparando com as que não apresentaram sangramento 3,1 (0-10) frascos durante a cirurgia. Duas marcas de RL estavam disponíveis no Hospital A no período da ocorrência de reação adversa, mas não havia a possibilidade de distinguir administração de marca de RL por paciente e só

Soluções Parentais Contaminadas (continuação)

havia amostras da marca de RL da empresa A para análise laboratorial.

Hospital B

Um caso foi definido como: pessoa sem história prévia de febre, calafrio e tremores, internada nas unidades: Posto I e/ou Posto II do Hospital B no município de Caruaru - PE, no período de 01 a 13 de março de 2002, e que apresentasse a sintomatologia referida durante a internação registrados no prontuário. Como controle foram definidos: pacientes internados nas unidades Posto I e/ou Posto II, do Hospital B, no mesmo período e que não apresentaram febre, calafrio e tremores (N=65).

Detectou-se nove casos, com uma taxa de ataque de 12% (09/74), sem a ocorrência de óbitos.

As soluções parenterais de grande volume administradas por via endovenosa em 100% dos casos foram Metronidazol 100 ml, Soro Glicosado (SG) 5% 500 ml e Ringer Lactato (RL) de 500ml.

Não foi possível estimar OR pois todos os pacientes que apresentaram a febre, calafrio e tremores, fizeram uso do Metronidazol. Comparativamente 18,5 % do grupo controle fez uso desta medicação durante e após cirurgia. Quando analisada a quantidade de Metronidazol administrada nas primeiras 24 horas após a cirurgia e em toda a internação, observou-se efeito dose-resposta, mostrando significância estatística: $p=0,011$ e $p=0,029$ respectivamente.

Com relação a administração de Ringer Lactato também não foi possível estimar OR pois todos os pacientes que apresentaram sintomatologia usaram esta solução parenteral. Enquanto que 49,2% dos que não apresentaram reações receberam RL. A média de frascos de Ringer Lactato administrado durante a cirurgia e nas primeiras 24 horas

após a cirurgia, entre pessoas que tiveram e não tiveram reação adversa, não mostrou significância estatística.

Hospital C

Foi definido como caso: pessoa atendida no dia 27 de fevereiro de 2002 na emergência do Hospital C no município de Jaboatão - PE e que apresentasse tremores e calafrio após receber medicações endovenosas, de pequeno e grande volume. Para o grupo controle foram considerados as pessoas atendidas na emergência do Hospital C, no mesmo dia, e que não apresentaram os sintomas descritos acima após receberem medicações endovenosas (N=157).

Dentre 161 pacientes atendidos na emergência e que receberam medicação endovenosa no dia 27 de fevereiro, evidenciou-se quatro casos de reação adversa com tremores e calafrio, correspondendo a uma taxa de ataque de 2,5% (04/161), sem a ocorrência de óbitos.

A única solução parenteral de grande volume administrado em 100% dos casos foi o Soro Fisiológico 0,9% (SF) de 500ml e de pequeno volume Água Destilada (AD) de 10 ml, todos estes produtos eram da empresa A.

Não foi possível estimar OR pois todos os pacientes que apresentaram a sintomatologia de tremores e calafrio receberam SF 0,9% e AD. Paralelamente, 26,8 % do grupo controle fez uso de SF 0,9% e 33,8% de AD.

Evidenciou-se significância estatística com efeito dose-resposta quando analisados SF 0,9% e reação adversa ($p=0,001$). Pessoas que tiveram reação adversa receberam uma média 1,8 (intervalo: 1-2) frascos, comparando com 1,1 (intervalo: 1-2) frascos administrado nos não casos.

Hospital D

Foi definido como caso: pessoa sem história prévia de sangramento anormal, submetida a cirurgia no Hospital

D no município de Recife - PE, no período de 01 a 10 de fevereiro de 2002, e que apresentasse sangramento anormal nas primeiras doze horas após a cirurgia. Como controle foram definidos: pacientes que realizaram cirurgia no Hospital D, no mesmo período, e que não apresentaram sangramento anormal nas primeiras doze horas após a cirurgia (N= 53).

Dos 60 prontuários analisados, sete pessoas apresentaram reações adversas, com uma taxa de ataque de 12% (07/60) e um óbito com taxa de letalidade 14% (01/07).

As soluções parenterais de grande volume administrados em 100% dos casos foram Ringer Lactato (RL) 500ml e Soro Fisiológico (SF) 5% 500 ml, ambos os produtos da empresa A.

Não foi possível estimar OR relacionado ao RL pois todos os pacientes que apresentaram sangramento fizeram uso destas soluções parenterais. Comparativamente 90,4% do grupo controle fez uso de RL e 86,5% fez uso de SF 0,9%.

A média de frascos de RL administrada durante toda a internação em pessoas que apresentaram reações foi de 4,3 (intervalo: 1 a 12) frascos, e comparando com uma média de 2,6 (intervalo: 0 a 7) frascos administrado em pessoas que não tiveram reações. A diferença foi de 1,7 frascos ($p=0,051$). O volume de SF 0,9% administrado durante a internação mostrou significância estatística, ($p=0,032$): pessoas que tiveram reações adversas receberam uma média de 2,4 (intervalo: 1-5) frascos, comparando com uma média de 1,5 (intervalo: 0-4) frascos administrados nas outras pessoas internadas.

Hospital E

Identificou-se um paciente que apresentou quadro de

Soluções Parentais Contaminadas (continuação)

sangramento intenso após realizar cesariana no dia 22 de março de 2002, tendo realizado histerectomia, mas evoluiu para a cura. O quadro clínico desta paciente é semelhante ao pacientes do Hospital A em Caruaru, ou seja, quadro de CIVD, sem história prévia de anormalidades. O que difere este caso dos demais é que uma medicação de pequeno volume é a suspeita de associação, água destilada (10 ml) da empresa A. Todas as soluções de grande volume desta empresa já haviam sido recolhidos a partir do dia 20 de março de 2002 após divulgação da suspensão pela ANVISA. Não houve relato de outros casos suspeitos, constatando-se ser um caso isolado.

Um consolidado da investigação realizada nos quatro hospitais: A, B, C e D evidencia a ocorrência de reações adversas diferenciadas com uma taxa de ataque global de 7,6% (27/355) e taxa de letalidade de 18,5% (05/27), Figura 2.

Figura 2 - Taxa de Ataque, Letalidade e Reações Adversas por Hospital 2002 Pernambuco - 2002

| Hospital | Nº Prontuários Revisados | Nº Casos | Óbitos | Taxa de Ataque (%) | Taxa de Letalidade (%) | Reações Adversas Observadas |
|----------|--------------------------|----------|--------|--------------------|------------------------|-----------------------------|
| A | 60 | 07 | 04 | 12 | 57 | Sangramento Intenso |
| B | 74 | 09 | 0 | 12 | 0 | Febre, Calafrio e Tremores |
| C | 161 | 04 | 0 | 2,5 | 0 | Calafrio e Tremores |
| D | 60 | 07 | 01 | 12 | 14 | Sangramento Intenso |
| E | - | 01 | 0 | - | 0 | Sangramento Intenso |

Fonte: FUNASA

Resultados Laboratoriais

Altas concentrações de endotoxina foram identificadas nas soluções parenterais fabricadas pela empresa A: uma média de 88,31 EU/mL no Ringer Lactato e uma média de 28,28 EU/mL no Metronidazol (Figura 3).

Os limites de endotoxina permitidos nestas soluções são de: <0,5 UE/mL para Ringer Lactato e < 0,35 UE/mL para Metronidazol, tendo-se detectado concentrações de endotoxina de até 298 UE/mL no RL e 58,3 UE/mL no Metronidazol da Empresa A.

Não foram detectadas alterações microbiológicas e físico-químicas das amostras dos produtos analisados.

Resultados Ambientais

Nas investigações realizadas nas farmácias dos hospitais implicados, foram encontrados soluções parenterais de grande e pequeno volume do mesmo fabricante. Após a resolução da ANVISA no 505, de 21 de março de 2002, estes produtos não foram mais administrados nos pacientes e estavam estocados. Nas unidades envolvidas em cada hospital não houve mudanças de funcionários, equipamentos e/ou rotinas assistenciais.

Figura 3 Resultados Laboratoriais dos Produtos da Empresa A

| Solução Endovenosa | Lote | Presença | Endotoxina (UE/mL) | |
|-----------------------|-------------|----------|--------------------|---------------|
| | | | Concentração Média | Intervalo |
| Ringer Lactato 500 ml | 02A0252/1 | SIM | 88,31 | (9,73 - 298) |
| Soro Fisiológico 0,9% | 01M2030/4 | NÃO | <0,03 | |
| Metronidazol 100 ml | 02A0185/1 B | SIM | 28,28 | (5,02 - 58,3) |
| Metronidazol 100 ml | 02A0442/2 | SIM | >0,4 | |
| Metronidazol 100 ml | 02B0442/2 | SIM | >0,4 | |
| Água Destilada 10 ml | N1007 | NÃO | <0,0313 | |

Fonte: FUNASA

Discussão

Não foi possível estimar a Odds Ratio, pois 100% dos pacientes que apresentaram reação adversa utilizaram as soluções pacientes que não apresentaram reação adversa (grupo controle), pois foram expostos a estas soluções parenterais em menores proporções. Todas estas soluções parenterais administradas nos pacientes que apresentaram reação adversa eram da empresa A, o mesmo não ocorrendo para soluções de outras empresas. Além disso, observou-se o efeito dose-resposta em todos os produtos associados nas unidades hospitalares investigadas. Por fim, após suspensão da administração endovenosa destes produtos, não houve notificação de novos casos.

Estes achados estão coerentes com a confirmação da presença de endotoxina em altas concentrações em amostras (frascos fechados) dos lotes de solução de Ringer Lactato e

Metronidazol fabricados pela empresa A administrados no período de estudo.

O sangramento e/ou outras reações adversas associados com endotoxina neste Estado, estão consistentes com as descritas em literatura. Os agentes infecciosos após alcançarem a circulação sanguínea, geram no organismo humano a ativação de uma diversidade de respostas fisiológicas com o intuito de eliminar as endotoxinas, tais como: indução da coagulação, alteração da função hepática e do sistema neuro-endócrino. No entanto, em função das altas concentrações ou maior sensibilidade a endotoxina, as ações de defesa tornam-se incontroláveis, e muitas destas respostas acabam sendo prejudiciais ao paciente. A resposta pirogênica é a mais conhecida, mas, a endotoxina produz também diversos efeitos que podem levar a coagulação intravascular disseminada.

Estes resultados indicam que a ocorrência de reações adversas em pacientes internados foi atribuído a utilização de soluções parenterais de grande volume, produzidos pela Empresa A.

laboratórios; em caso de surto analisar amostras aleatórias aumentando a possibilidade de detecção de agentes contaminantes, e articulação entre as instâncias sanitária, laboratorial e epidemiológica. ■

Luciane Zappelini Daufenbach/FUNASA

Waneska Alexandra Alves/FUNASA

Eduardo H. Carmo/FUNASA

Zuleide D. Wanderley/SES/PE

Jaime Brito de Azevedo/SES/PE

Maria Aparecida S. Elisbão/SES/PE

Luiz Carlos Santos/SES/PE

Rosa Arcuri Vasconcelos/SES/PE

Odin Barbosa da Silva/SES/PE

Maria Helena D. G. dos Santos/SES/PE

Lúcia de Fátima F. da Silva/SES/PE

Reginaelena F. da Silva/INCQS/FIOCRUZ

Matthew J. Arduino/CDC/Atlanta

Douglas Hatch/CDC/Atlanta

Recomendações

As medidas que foram adotadas pela Vigilância Sanitária Estadual, conjuntamente com a ANVISA foram fundamentais para a interrupção na ocorrência de novos casos. Algumas recomendações tem sido apontadas no sentido de garantir que as soluções parenterais comercializadas no Brasil estejam livre de contaminação e seguras para administração: intensificação da farmacovigilância e a inspeção em empresas fabricantes de produtos farmacêuticos; realização de análise laboratorial de amostras de soluções parenterais periodicamente como controle de qualidade; fortalecimento do controle farmacêutico das soluções parenterais e inspeção sanitária nas farmácias dos hospitais; aprimoramento da rede de