



Secretaria
de Vigilância
em Saúde

ANO 03, Nº 03
10/11/2003

EXPEDIENTE:

Ministro da Saúde
Humberto Costa

Secretário de Vigilância em Saúde
Jarbas Barbosa da Silva Júnior

Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Edifício Sede - Bloco G - 1º andar
Brasília - DF
CEP: 70.058-900
fone: (0xx61) 315 3777

www.saude.gov.br/svs

BOLETIM eletrônico EPIDEMIOLÓGICO

Intoxicação pelo bário

INVESTIGAÇÃO DE SURTO DE INTOXICAÇÃO PELO BÁRIO, GOIÁS - JUNHO DE 2003

INTRODUÇÃO

O Sulfato de Bário (BaSO_4) é um sal insolúvel em água ou em gordura, e normalmente não é absorvido pela mucosa gastrointestinal. É utilizado mundialmente como contraste em exames radiológicos, administrado por via oral ou retal. Os principais exames realizados com este contraste são o enema opaco, a radiografia de esôfago, estômago, intestino e dos vasos da base do coração. Alguns sais de bário, como sulfeto e cloreto, são absorvidos pela mucosa gastrointestinal e podem levar a reações tóxicas leves (náusea, vômito, diarreia, dor abdominal) e graves (arritmia cardíaca, parestesia de membros superiores e inferiores, crise convulsiva e coma).

Em 02 de junho de 2003, o Centro de Informações Toxicológicas (CIT) do estado de Goiás notificou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a ocorrência de 73 pessoas que adoeceram após exposição a solução de sulfato de bário (BaSO_4), utilizado como contraste em exames radiológicos, no período de 29 de abril a 02 de junho de 2003. Entre os doentes, 14 pessoas foram a óbito, com uma letalidade de 19%. No mesmo dia, o Departamento de Vigilância Epidemiológica (DEVEP) da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) foi notificado e convidado a cooperar com a investigação do surto, juntamente com técnicos da ANVISA, Secretaria Estadual de Saúde de Goiás (SES/GO), Secretaria Municipal de Goiânia (SMS/Goiânia), entre outros colaboradores.

Os objetivos nesta investigação foram:

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

METODOLOGIA

Para iniciar a busca ativa de pessoas com adoecimento após exposição ao bário, foi realizada a consolidação das informações das notificações disponíveis

no CIT/GO. Identificou-se quinze clínicas e/ou hospitais de Goiânia e cidades do interior de GO, onde ocorreram óbitos suspeitos de intoxicação ao bário.

Foram realizadas visitas em onze clínicas e/ou hospitais de Goiânia onde ocorreram óbitos suspeitos de reações adversas ao BaSO_4 e contato telefônico com quatro clínicas e/ou hospitais de outras cidades. O intuito foi obter informações mais detalhadas sobre os pacientes: dados demográficos e clínicos, e sobre o contraste BaSO_4 : marca, lote, via de administração e volume administrado por tipo de exame.

A partir da identificação das pessoas expostas ao contraste de BaSO_4 dessas clínicas e/ou hospitais, foi realizado um estudo de coorte retrospectiva, por meio de entrevistas telefônicas com pacientes, familiares e/ou equipes de saúde.

O estudo epidemiológico foi realizado no período de 29 de abril de 2003 (data em que a marca A, lote x, foi distribuído no estado de Goiás, segundo informação da empresa farmacêutica produtora) a 31 de maio de 2003 (último dia em que as clínicas e/ou hospitais realizaram exames radiológicos com contraste de BaSO_4 independente da marca).

A variável de desenlace foi a ocorrência do caso. Caso de intoxicação por bário caracterizou-se como: indivíduo que apresentou pelo menos dois dos sintomas: náusea, vômito, diarreia e dor abdominal em até 24 horas após a exposição ao BaSO_4 utilizado como contraste em exame radiológico a partir de 29/04/2003.

Foi definido como critério de exclusão: Indivíduo que não teve exposição ao contraste de BaSO_4 ; que não apresentou pelo menos dois dos seguintes sintomas: náuseas, vômito, diarreia e dor abdominal e que não apresentou intoxicação no período máximo de 24 horas após a exposição (administração do BaSO_4).

A seleção das clínicas para o estudo epidemiológico de coorte foi baseado nos critérios: disponibilização de informações, marca do contraste de BaSO_4 administrado e nota fiscal certificando a aquisição do contraste.

Para a investigação dos óbitos por intoxicação ao bário notificados ao CIT, foi utilizado entrevistas com familiares, equipes de saúde e análise de prontuários.

Intoxicação pelo bário (continuação)

Foi padronizado um questionário, sendo as principais variáveis avaliadas: características demográficas: idade, sexo e peso corporal; diagnóstico, condições clínicas anteriores e uso de medicamentos; exame radiológico: indicação do exame, tipo, preparo pré-exame; contraste baritado: marca e lote administrado, volume e via, data e hora administrado, local de aquisição do contraste; presença e início dos sintomas; evolução clínica e exames laboratoriais realizados

Os dados coletados nos hospitais (incluindo prontuários, fichas de atendimento, resultados laboratoriais e entrevistas com profissionais) foram consolidados e processados no software EpiInfo, versão 6.04d.

Foram realizadas as seguintes análises: distribuição dos casos por data do início dos sintomas (curva epidêmica), idade e sexo; estimativa da taxa de ataque por marca do contraste de BaSO₄ administrado; determinação da frequência e tipo dos sinais e sintomas. Foi considerado a variável de exposição a administração de contraste de BaSO₄ das marcas A, B e C para avaliar risco de adoecimento e utilizado como grupo de comparação as outras marcas de contraste baritado.

As principais características do surto foram determinadas utilizando-se os seguintes testes estatísticos: Teste T de student para variáveis contínuas, Teste Qui-quadrado para variáveis categóricas ou exato de Fisher (quando o valor esperado foi menor de cinco). Para a coorte estimou-se, como medida de associação, o Risco Relativo (RR), como nível de significância de 0,05 e intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Para diagnóstico laboratorial, amostras (frascos fechados) de sulfato de bário produzidas por três empresas farmacêuticas (Empresa A, Empresa B e Empresa C) foram analisadas no INCQS/FIOCRUZ para exames:

Microbiológico: Contagem total de bactérias aeróbias, bolores e leveduras, Pesquisa de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella sp*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Enterobacter sp*, *Aspergillus parasiticus*, *Candida albicans*;

Químico: análise quantitativa de teor de bário solúvel e análise qualitativa: identificação dos íons sulfeto, nitrito, sulfito, tiosulfato, cianato, cianeto, hipoclorito e carbonato, e dosagem de bário solúvel, carbonato de bário, sulfeto de bário e sulfato de bário.

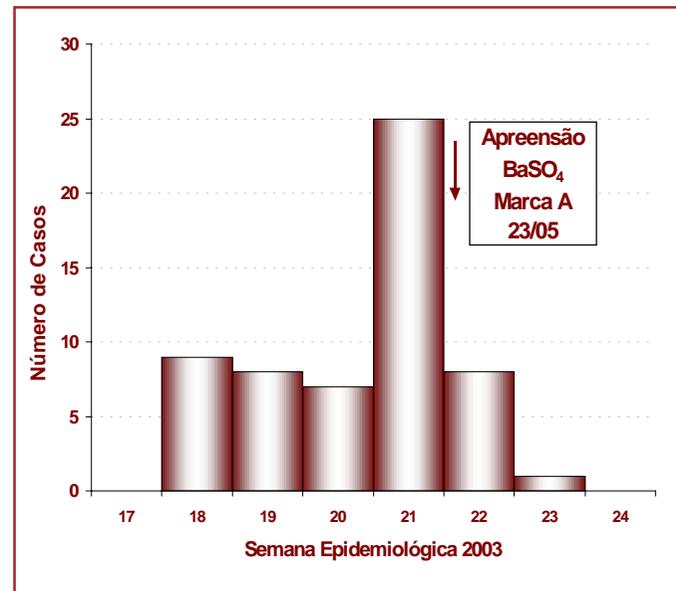
Foram também realizados no Laboratório de Métodos de Extração e Separação do Instituto de Química na Universidade Federal de Goiás, a análise da composição química de amostras de sulfato de bário produzidas por duas empresas farmacêuticas (Empresa A e Empresa B).

RESULTADOS

O estudo de coorte retrospectiva foi realizado em 6 clínicas/hospitais de acordo com os critérios de seleção, levando em consideração a marca de sulfato de bário utilizado como padrão na instituição. Desta forma foram selecionadas duas clínicas/hospitais que utilizavam a marca A, duas que utilizavam a marca B, uma que utilizava a marca C e uma que utilizava a marca A e B.

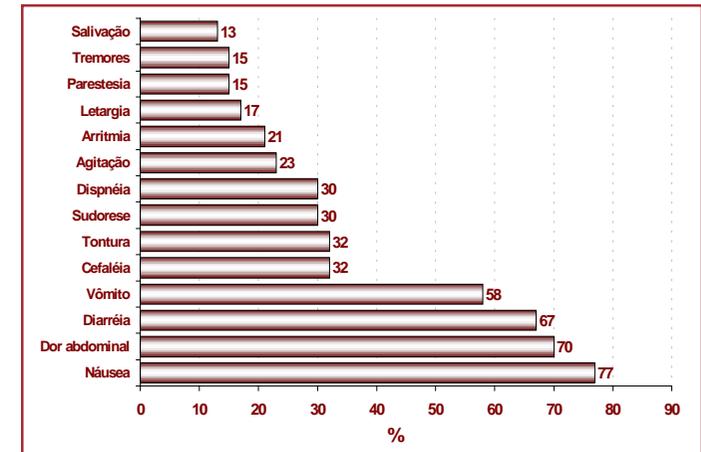
No período de 29 de abril a 31 de maio de 2003, das 223 pessoas que realizaram exame radiológico com uso do contraste baritado nas clínicas/hospitais selecionadas, foram detectadas 44 casos com intoxicação ao bário (**Gráfico1**), correspondendo uma taxa de ataque de 19,7% (44/223). Destas, nove pessoas foram a óbito, com uma taxa de letalidade de 20,5% (09/44).

GRÁFICO 1: NÚMERO DE CASOS COM INTOXICAÇÃO APÓS EXPOSIÇÃO AO BÁRIO. GOIÁS, JUNHO DE 2003



Com relação ao sexo, 56% dos casos eram do sexo feminino, padrão semelhante aos outros pacientes. Os principais sintomas identificados foram 77% náusea, 70% dor abdominal, 67% diarreia, 58% vômito, 32% cefaléia e tontura, 30% dispnéia e tontura, 23% agitação e 21% arritmia, entre outros (**Gráfico 2**).

GRÁFICO 2: PRINCIPAIS SINTOMAS IDENTIFICADOS NOS CASOS DE INTOXICAÇÃO AO BÁRIO. GOIÁS, JUNHO DE 2003



A idade mediana das 44 pessoas com intoxicação ao bário identificadas foi de 51 anos (intervalo de 3 meses a 97 anos), enquanto que nas pessoas sem intoxicação foi de 37 anos (intervalo de 1 mês a 86 anos) (p=0,04). A mediana de idade das pessoas que foram a óbito foi de 59 anos (intervalo de 38 a 78 anos) e de 38 anos (intervalo de 1 mês a 97 anos) nas pessoas que não foram a óbito (p= 0,03).

Independente da condição clínica após a administração do contraste, 71% das pessoas que fizeram o exame radiológico apresentavam doenças preexistentes. As principais doenças identificadas nos doentes foram: 27% hipertensão e 13% gastrite e/ou úlcera gástrica. Com relação ao uso de medicamentos, 67% dos expostos a sulfato de bário que adoeceram faziam uso de medicamentos, comparando com 58% dos que não adoeceram. No entanto, a única solução medicamentosa em comum em 100% das pessoas que adoeceram foi o sulfato de bário utilizado como contraste radiológico. Noventa e oito por cento das pessoas que

Intoxicação pelo bário (continuação)

realizaram exame radiológico, tiveram a procedência domiciliar, e somente 2% estavam internados (hospitalar).

Os tipos de exames radiológicos baritado realizados nas pessoas que adoeceram foram: 42% Rx de esôfago, estômago e duodeno, 28% Rx de coração (vasos da base), 12% enema opaco e 12% Rx de esôfago. Com relação a via de administração, 86% administraram o contraste de bário por via oral e 14% via retal, semelhante padrão identificado nos expostos que não adoeceram.

Foi analisado o volume (mL) de BaSO₄ administrado no exame através do levantamento do protocolo utilizado por clínica/hospital e entrevistas com pacientes e familiares. A mediana do volume administrado nos casos foi de 100 mL (intervalo de 20 a 750 mL) e dos não casos 120 mL (intervalo de 20 a 750 mL), não houve diferença estatisticamente significativa.

O intervalo entre a administração do contraste baritado e início dos sintomas foi uma mediana de trinta minutos (intervalo de 0 a 13 horas).

A indicação do exame entre os casos e não casos são semelhantes, dos casos foram: 24% avaliação de rotina, 13% refluxo gastroesofágico, 11% gastrite, 9% dor abdominal, 7% obstipação intestinal, 5% avaliação cardíaca.

Das 44 pessoas com intoxicação ao bário identificadas, 13 (30%) foram internados e destes 9 (69%) foram internados em unidade de terapia intensiva. Nove pessoas (20%) foram a óbito, todos em menos de 24 horas após a administração do contraste de BaSO₄.

Foram analisados o uso das três marcas de contraste de BaSO₄, Marcas A, B e C para identificar se havia associação estatística para aumento de risco de adoecimento.

Foi comparado o uso das marcas A, B e C de sulfato de bário e risco de adoecer. A única marca para a qual foi identificado associação estatística significativa para aumento de adoecimento foi o uso da Marca A em comparação com grupo de referência, com um Risco Relativo de 1,7 (Intervalo de 1,01 a 2,9) e valor de p=0,045. Quando analisado risco de óbito, o uso da marca A, mostrou associação estatística, com RR=11,6 (IC 95% 1,48 a 91,50) e valor de p=0,0036 (Exato de Fisher).

Somente uma pessoa que foi a óbito teve como atribuição à exposição ao sulfato de bário em exame radiológico contrastado da marca B, na medida em que avaliada pela equipe médica, apresentou a mesma evolução clínica dos outros casos. No entanto,

a Vigilância Sanitária da SMS/Goiânia e SES/Goiás apreenderam frascos da marca A na clínica onde a mesma realizou o exame radiológico. Desta forma, fica incerto qual marca de sulfato de bário esta paciente recebeu. Ademais o estudo epidemiológico realizado não evidenciou associação estatística para aumento de adoecimento à exposição ao BaSO₄ da marca B.

As outras variáveis coletadas e analisadas: sexo e peso corporal; diagnóstico, condições clínicas anteriores e uso de medicamentos; indicação do exame, tipo, preparo do pré-exame; volume e via de administração do contraste baritado e local de aquisição do contraste, não mostraram relação estatística significativa para aumento de adoecimento.

No laudo de análise laboratorial nº1872.00/2003, do INCQS/FIOCRUZ, o produto da marca A foi considerado insatisfatório e apresentou os seguintes resultados microbiológicos e químicos:

Microbiológico: Contagem total de bactérias aeróbias: 3,0 x 10⁵ Unidade Formadora de Colônia (U.E.C.)/mL (Valor de referência: 10³ U.E.C./mL). Pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa*: presença em 1 mL (Valor de referência: ausência em 1 mL)

Químico: Teor de bário solúvel: 7.190 ± 863 mg/L e 14,7% Peso por Peso (P/P) do produto (Valor de referência: máximo de 5 mg/L). Identificação positiva para os Íons sulfeto, carbonato, sulfato e bário. As dosagens identificadas: do bário solúvel 14,4 ± 0,3% P/P (exceto o referente ao sulfato de bário); do carbonato de bário 13,2 ± 0,1% P/P; do sulfeto de bário 0,05 ± 0,2% P/P e do sulfato de bário 44,7 ± 0,2% P/P.

No laudo de análise química, do Instituto de Química da UFGO, a amostra da marca A foi considerado insatisfatória e apresentou os seguintes resultados: presença de sulfeto e de carbonato de bário em 12,37 gramas em 100 gr do produto.

Os resultados da análise das Marcas B e C, realizada pelo INCQS e Instituto de Química da UFGO, indicaram a ausência de sais solúveis de bário e bactérias, sendo as amostras consideradas satisfatórias.

A investigação teve como limitações a presença de mais de uma marca e lote de sulfato de bário nas clínicas/hospitais durante o período de estudo; insuficiente registro sobre procedimentos adotados e utilização de soluções medicamentosas administradas nos pacientes no local de realização do exame radiológico e no hospital de internação.

DISCUSSÃO

Após avaliação dos estudos realizados relativos a ocorrência de doença por intoxicação ao bário, concluiu-se que no período de 29 de abril a 31 de maio de 2003 ocorreram nove óbitos, com quadro clínico e exames laboratoriais que os caracterizavam como intoxicação ao bário.

O quadro clínico apresentado pelos pacientes foram consistentes com a sintomatologia por intoxicação ao bário descrita na literatura e a única solução em comum administrada em 100% das pessoas que adoeceram foi sulfato de bário utilizado como contraste radiológico. Somente uma marca de sulfato de bário (Marca A) foi relacionada com o aumento de risco para adoecimento e óbito. Na análise laboratorial foi confirmado a presença de alto teor de bário solúvel: sulfeto de bário e carbonato de bário, no lote da marca A implicado no surto. Estes resultados indicam que a ocorrência de pessoas com intoxicação ao bário foi relacionada a administração de sulfato de bário da marca A produzido pela empresa A.

RECOMENDAÇÕES

As recomendações foram elaboradas baseadas na investigação epidemiológica e no acompanhamento de outras instituições. O intuito é oferecer subsídios e sugestões para a vigilância e uso seguro de medicamentos, reconhecendo que reações adversas e intoxicações a fármacos podem afetar tanto indivíduos quanto grupos de pacientes:

- Em suspeita da ocorrência de reações adversas ou intoxicação a fármacos, registrar no prontuário: solução parenteral administrada, empresa fabricante, número do lote, data de validade, volume administrado por paciente.
- Intensificar a farmacovigilância e inspeção sanitária nas farmácias dos hospitais/clínicas e em empresas fabricantes de produtos farmacêuticos compreendendo sua produção, distribuição e comercialização.
- Estabelecer e/ou intensificar o controle de qualidade de produtos farmacêuticos.
- Em caso de suspeita de reação adversa ou intoxicação, dar continuidade a investigação laboratorial, analisando amostras aleatórias, objetivando ampliar a possibilidade de encontrar agentes contaminantes.

Intoxicação pelo bário (continuação)

- Investigação conjunta de Vigilância Sanitária e Epidemiológica com integração do laboratório nos níveis federal, estadual e municipal.

Luciane Zappellini Daufenbach - EPI_SUS/CGDT/DEVEP/SVS/MS

Cristiane Penaforte do Nascimento - EPI_SUS/CGDT/DEVEP/SVS/MS

Eduardo Hage Carmo - CGDT/DEVEP/SVS/MS

Adélia Aparecida Marçal dos Santos - GIPEA/GGTES/ANVISA/MS

Leandro Queiroz Santi - GIPEA/GGTES/ANVISA/MS

Petronor de Carvalho Fonseca - VE-SES/GO

Marley Aparecida Fernandes Seabra - VE-SES/GO

Valdir Geraldo de Paula Albernaz - VE-SES/GO

Dilza Diniz Dias - CIT/VS-SES/GO

André Granato de Araújo - CIT/VS-SES/GO

Maria Cecília M. Brito - VS-SES-GO

Ângela Maria de M. M. Cardoso - VS-SES/GO

Guilherme Sávio Mendonça - VS-SES/GO

João Ferreira de Moraes - VS-SES/GO

Sander Antônio Pereira da Silva - VS-SES/GO

Letícia de Fátima Tomé - LACEN-SES/GO

Núbia Custódio de Paula - LACEN-SES/GO

Luiz Cláudio de Melo Alencar - VE-SMS/Goiânia

Fátima Maria Machado Barbosa - VS-SMS/Goiânia

Maria Aparecida da Silva Vieira - VS-SMS/Goiânia

Wilney Roriz de Oliveira - SCATS-SES/GO

Douglas L. Hatch - EPI_SUS/DVE/SVS/MS e CDC/EUA

REAÇÕES ADVERSAS DEPOIS DA ADMINISTRAÇÃO DO SACARATO DE HIDRÓXIDO DE FERRO III ENDOVENOSO EM UNIDADES DE HEMODIÁLISE, FORTALEZA/CE, 2002

RESULTADOS PRELIMINARES

INTRODUÇÃO

O Sistema Único de Saúde (SUS) tem como uma das atribuições dispor de forma gratuita, à população brasileira intervenções relacionadas às pessoas com insuficiência renal crônica (IRC), incluindo as sessões de hemodiálise. Nos pacientes com IRC, a anemia grave é comum, já que a produção de hormônio (i.e. eritropoetina) responsável pelo estímulo da produção de células vermelhas do sangue (CVS) é deprimida. A eritropoetina de engenharia genética é uma ferramenta usada para auxiliar a resposta da medula óssea.

A administração de diferentes formulações de ferro (Fe) oral ou parenteral atua sinergicamente com a eritropoetina na produção de CVS. Na última década o uso de formulações de Fe endovenoso tem sido cada vez mais comum, mas as reações adversas (RAs) de várias formas, a exemplo da anafilaxia, que tem sido relatadas como um problema particularmente relacionado a formulação do ferro dextrose (DEXTRAN⁰). A partir de situações como esta, recentemente os clínicos passaram a usar o sacarato de hidróxido de ferro III (Fe⁺³), em função de não terem sido relatadas Ras de forma freqüente.

No Brasil, o sacarato de hidróxido de ferro III é a droga liberada pela ANVISA para uso endovenoso, como fonte de ferro suplementar e para estimular a medula óssea na produção de CVS junto com o uso de eritropoetina de engenharia genética. No país, até momento, não foram descritos relatos sobre RAs relacionadas a administração deste medicamento em pacientes sob hemodiálise.

ANTECEDENTES

Em 10 de setembro de 2002, o CENEPI⁽¹⁾ foi notificado pela Vigilância Epidemiológica da Secretaria Estadual de Saúde (VE-

⁽¹⁾ As ações de competência da SVS eram desenvolvidas à época pelo CENEPI.

SES) do Ceará para apoiar a investigação de reações adversas potenciais que foram observadas em alguns pacientes de hemodiálise nas clínicas de hemodiálise (A e B) em Fortaleza (CE), sem ocorrência de óbito.

OBJETIVOS DA INVESTIGAÇÃO

- Caracterizar as RAs por tempo, lugar e pessoa;
- Identificar a causa(s) das RAs, e/ou determinar a existência de contaminante(s) (bactéria, endotoxina ou resíduos) responsável pelas RAs;
- Recomendar medidas de prevenção e controle.

MÉTODOS

Uma busca ativa de RAs potenciais nos pacientes de hemodiálise foi conduzida nas clínicas de hemodiálise (A e B) em Fortaleza (CE). Foram utilizadas as seguintes fontes de dados: sistema de informação computadorizado (DIALSIST[®]) das clínicas, os prontuários e medicamentos administrados. As RAs foram definidas como um ou mais dos seguintes sintomas entre dia 01 de junho de 2003 e 31 de agosto de 2003, nos pacientes que realizaram hemodiálise nas clínicas A ou B:

- Rubor facial
- Hiperemia de esclera
- Sensação de calor súbito

As seguintes informações foram coletadas: sexo, idade, sinais clínicos, equipamento de hemodiálise, tipo dos capilares e medicamentos utilizados. Um estudo epidemiológico de tipo coorte retrospectiva foi conduzido usando informações sobre todos os pacientes para avaliar o risco associado com exposições. Um banco de dados computadorizado foi produzido utilizando o software Epi Info versão 6,04d, auxiliando nos cálculos da taxa de ataque, risco relativo (RR) e valor de p, usando para variáveis categóricas o teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher (se o valor esperado para cada célula fosse menor de cinco), e para variáveis contínuas o teste *t*-Student ou Kruskal-Wallis.

Realizou-se um estudo laboratorial onde foram encaminhadas amostras das ampolas do medicamento para análise microbiológica, tóxica, e físico-química nos laboratórios do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – Fundação

Reações adversas do Fe⁺³ endovenoso(continuação)

Oswaldo Cruz / RJ e CDC-Atlanta.

RESULTADOS

Entre o total de 214 pessoas sob hemodiálise, 14 pacientes tiveram RAs (taxa de ataque 6,5%). As características das RAs esta sumarizado na **Tabela 1**. Todas (100%) as RAs aconteceram em menos de cinco minutos depois da administração endovenosa do sacarato de hidróxido de ferro III, e os sintomas apresentados

TABELA 1 - SINAIS CLÍNICOS APRESENTADOS E RESPECTIVOS PERCENTUAIS RELACIONADOS AOS CASOS (N=14). FORTALEZA-CE, 2002

VARIÁVEL	NÚMERO DE CASOS	%
Rubor facial	13	92,9
Hiperemia ocular	7	50,0
Mal estar	5	35,7
Baixo frêmito da fistula artério-venosa	4	28,6
Calor súbito	3	21,4
Hipotensão	2	14,3
Cefaléia	3	14,3
Dispneia	1	7,1

rapidamente cessavam, sempre quando foi interrompido a sua administração. Não houve óbito durante o período deste estudo.

A idade foi uma variável estatisticamente significativa ($p < 0,0017$, Kruskal-Wallis), pois as pessoas expostas ao ferro endovenoso que desenvolveram RAs foram mais jovens (mediana de idade: 33 anos; intervalo: 19 a 43) que as pessoas que não apresentaram RAs (mediana de 47 anos; intervalo: 4 a 83).

As pessoas que foram expostas ao ferro endovenoso e que desenvolveram RAs, 64% (9/14) realizaram a hemodiálise na unidade A e 36% (5/14) na unidade B e destes 71% (10/14) das RAs aconteceram em pessoas do sexo feminino, apesar que não houve diferença estatística significativa para estas duas variáveis ($p > 0,05$; Qui-quadrado).

100% das RAs foram detectadas logo após a administração do sacarato de hidróxido de ferro III, e pacientes que receberam esta droga tiveram significativamente mais risco de apresentar RAs ($p = 0,0002$, **Tabela 02**). O captopril esteve também associado

TABELA 2 - FREQUÊNCIA DOS MEDICAMENTOS REFERIDOS COMO UTILIZADOS NOS CASOS (N=14), TAXAS DE ATAQUES E RESPECTIVOS GRAUS DE ASSOCIAÇÃO. FORTALEZA-CE, 2002

MEDICAMENTO	Nº DE CASOS	%	RR	IC _{95%}	VALOR DE P
Ferro endovenoso	14	100,0	α	Indeterminado	0,002
Captopril	5	35,7	3,2	1,1 a 8,8	0,04
Eritropoetina subcutânea	14	100,0	α	α a α	0,30
Carbonato de cálcio	8	57,1	0,8	0,3 a 2,3	0,73
Calcitriol	4	28,6	0,6	0,2 a 1,9	0,37
Hidróxido de alumínio	2	14,3	3,1	0,8 a 12,1	0,15
Ácido fólico	2	14,3	1,7	0,4 a 7,1	0,36
Propranolol	2	14,3	3,4	0,9 a 13,1	0,13
Sevelamer	2	14,3	0,8	0,2 a 3,4	0,55
Metildopa	2	14,3	1,7	0,4 a 7,1	0,36
Kefazol	2	14,3	1,6	0,4 a 6,7	0,38
Vancomicina	1	7,1	1,6	0,2 a 10,8	0,50
Amicacina	1	7,1	2,0	0,3 a 13,3	0,42

com um incremento do risco ($p = 0,04$), mas somente 36% dos pacientes com RAs tiveram exposição a ferro (**Tabela 02**).

As variáveis como sexo, número de hemodálises realizadas, outros medicamentos administrados, anos sob diálise, unidade de saúde, modelo de máquina e capilar não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Todas as amostras processadas estavam em condições satisfatórias nos testes microbiológicos, toxicológicos e físico-químicos realizados no INCQS - FIOCRUZ/RJ

CONCLUSÃO

Ocorreram RAs caracterizadas após a administração endovenosa de sacarato de hidróxido de ferro III em duas clínicas de hemodiálise em Fortaleza/CE.

Os principais sinais clínicos apresentados (rubor facial, hiperemia de esclera, calor súbito e dispneia) não são compatíveis com aqueles, até hoje citados na literatura para RAs relacionadas a reposição de ferro endovenoso para pacientes com insuficiência crônica

Após a suspensão do uso do ferro endovenoso cessaram as RAs.

Nos testes laboratoriais não foi demonstrada contaminação ou alterações físico-químicas no lote coletado e analisado de sacarato de hidróxido de ferro III

A velocidade de infusão endovenosa do ferro pode ter contribuído no aparecimento das RAs. As pessoas mais jovens apresentaram maior risco a desenvolver a RA, precisando o aprofundamento dos estudos, sugerindo as seguintes hipóteses: (i) que as pessoas mais novas tinham menor peso corpóreo, e, portanto, ao receber o FE endovenoso de forma pouco criteriosa (uma ampola por pessoa) levaram a desenvolver uma superexposição desnecessária ao ferro; (ii) e/ou que as pessoas mais jovens não precisavam de reposição do ferro endovenoso como aconteceu, o que denota a necessidade de mais estudos relacionados para melhor elucidação.

Quanto ao aumento de risco levado por exposição a medicamentos, a associação entre ferro endovenoso e captopril em pessoas com IRC já foi descrita em literatura, esta última droga que é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina utilizada para tratar pressão alta e alguns tipos de falências cardíacas, é também usada para diminuir a progressão de doença renal em pessoas com diabetes, tal resultado reforça que pessoas sob hemodiálise e em tratamento com captopril precisam de acompanhamento mais próximo e com critérios mais rígidos, a exemplo da medição da saturação de transferrina e dosagem de ferritina para ser utilizado na rotina dos serviços de hemodiálise.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A má qualidade das anotações nos prontuários médicos dos pacientes prejudicou a coleta e análise dos dados.

As análises laboratoriais não incluíram avaliação de outros medicamentos utilizados nos pacientes sob hemodiálise, o que não descarta a possibilidade de outros medicamentos estarem também envolvidos. A cromatografia líquida de alta performance (HPLC) poderia ter sido um teste sensível utilizado com a perspectiva de detectar contaminantes em concentrações muito baixas, mas factíveis de promoverem as RAs.

RECOMENDAÇÕES

- Implementação da farmacovigilância para RAs a medica-

Reações adversas do Fe⁺³ endovenoso(continuação)

mentos em unidades de hemodiálise em todo o Estado a ser proposto pela SES-Ceará em convênio com o CEFACE sob o acompanhamento da Coordenação de de Agravos Não-transmissíveis da SVS e da ANVISA.

- Seguir as recomendações internacionais para administração endovenosa para minimizar a possibilidade de RAs durante tratamento; Não foram encontradas na literatura informações sobre a segurança da administração mais rápida do sacarato de hidróxido de ferro III.
- Melhoria na qualidade das informações anotadas nos prontuários médicos relacionadas as anormalidades e intercorrências antes, durante e após as sessões de hemodiálise, incluindo os resultados laboratoriais referentes a hematócrito, últimas dosagens de transferrina ou ferritina utilizadas para base de cálculo para a reposição do sacarato de hidróxido de ferro III.
- Reavaliação dos critérios para reposição do sacarato de hidróxido de ferro III em pacientes com insuficiência renal crônica, inclusive com acompanhamento fiel as prescrições recomendadas nas bulas deste medicamento comercializado

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J.Yee, A Besarab. In-Depth Review; Iron Sucrose: the oldest therapy becomes new. *American Journal of Kidney Diseases* 2002; 40(6):p. 1111-1121.
 2. RA Zager, ACM Johnson et.al. Parenteral iron formulations: a comparative toxicologic analysis and mechanisms of cell injury. *American Journal of Kidney Diseases* 2002; 40(1):p. 90-103.
 3. S. Fishbane, EA Kowalski. The comparative safety of intravenous iron dextran iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Seminars in Dialysis*, 2000;13(6):p. 488-494.
- Wilda Nogueira Araújo - Secretaria de Vigilância em Saúde-SVS/MS
Wanderson Kleber Oliveira - Secretaria de Vigilância em Saúde- SVS/MS
Eliane Félix Barreto - Universidade Federal do Ceará/CE
Maria do Socorro Ramos da Ponte - Secretaria da Saúde do Ceará-SES/CE
Iva Melo Lima Araújo- Secretaria da Saúde do Ceará-SES/CE
Maria Augusta Drago Ferreira - Universidade Federal do Ceará/CE
Marta Maria Fonteles - Universidade Federal do Ceará/CE
Dina Cortez Lima Vilar - Secretaria da Saúde do Ceará- SES/CE
Mirtha Suzana Tanaka - Agência de Vigilância Sanitária-ANVISA/MS
Douglas Hatch - Centers for Disease Control and Prevention-CDC/ Atlanta/USA