



Secretaria
de Vigilância em Saúde

Extraído do
Boletim Eletrônico
ANO 03, N° 03
10/11/2003
Pag. 1 a 4

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

www.saude.gov.br/svs

BOLETIM eletrônico EPIDEMIOLOGICO

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 e 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 2 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 2 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 de Estado da Saúde de Goiás (SES/GO), Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia (SMS/Goiânia), entre outros colaboradores.

Os objetivos desta 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 11 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 $BaSO_4$ nessas 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 o produto da 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 $BaSO_4$ independentemente 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 BaSO₄; 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 BaSO₄).

A seleção das clínicas para o estudo epidemiológico de coorte foi baseado nos critérios: disponibilização de informações; marca do contraste de BaSO₄ administrado; e nota fiscal certificando a aquisição do contraste.

Para a investigação dos óbitos por intoxicação ao bário notificados ao CIT, foram realizadas entrevistas com familiares e equipes de saúde, além da análise de prontuários.

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 Epi Info, 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 considerada a variável de exposição a administração de contraste de BaSO₄ das marcas A, B e C, para avaliar risco de adoecimento; e utilizadas 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-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), nível de significância 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; e 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, ianato, cianeto, hipoclorito e carbonato; e dosagem de bário solúvel, carbonato de bário, sulfeto de bário e sulfato de bário.

Também foi realizada, 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. Dessa forma, foram selecionadas duas clínicas/hospitais que utilizavam a marca A, duas que utilizavam as marcas 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).

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%) dispneia e tontura, (23%) agitação e (21%) arritmia, entre outros (Gráfico 2).

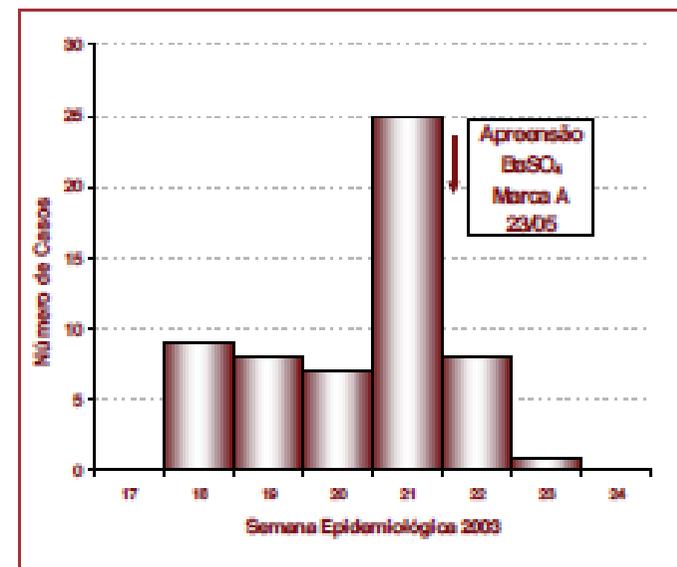


Gráfico 1 - Número de casos com intoxicação após exposição ao bário. Goiás, junho de 2003

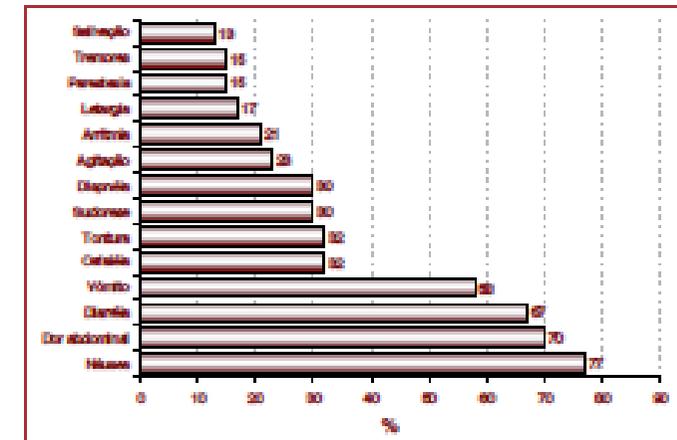


Gráfico 2 - Principais sintomas identificados nos casos de intoxicação ao bário. Goiás, junho de 2003

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 ($p=0,03$).

Independentemente 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 e que adoeceram, faziam uso de medicamentos, comparando com 58% dos que não adoeceram.

No entanto, a única solução medicamentosa em comum para 100% das pessoas que adoeceram foi o sulfato de bário utilizado como contraste radiológico. Verificou-se que 98% das pessoas que realizaram exame radiológico tiveram a procedência domiciliar; e somente 2% estavam internados (hospitalar).

Os tipos de exames radiológicos baritados 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 à via de administração, 86% administraram o contraste de bário via oral e (14%) via retal, semelhante padrão identificado nos expostos que não adoeceram.

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

O intervalo entre a administração do contraste baritado e início dos sintomas foi de uma mediana de 30 minutos (intervalo de 0 a 13 horas).

A indicação do exame entre os casos e não-casos são semelhantes. Entre os casos, foram: (24%) avaliação de rotina; (13%) refluxo gastroesofágico; (11%) gastrite; (9%) dor abdominal; (7%) obstrução intestinal; e (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, todas 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 marca A foi a única cujo uso foi associado estatisticamente, de forma significativa, ao aumento de adoecimento, em comparação com o grupo de referência, com Risco Relativo (RR) de 1,7 (intervalo de 1,01 a 2,9) e valor de $p=0,045$. Quando analisado o 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/Goias apreenderam frascos da marca A na clínica onde a mesma realizou o exame radiológico. Dessa 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 por 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.F.C.)/ml (Valor de referência: 103 U.F.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 100g do produto.

Os resultados das análises das marcas B e C, realizadas pelo INCQS e pelo 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: 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 administração de soluções medicamentosas aos pacientes no local de realização do exame radiológico e no hospital de internação.

Discussão

Após avaliação dos estudos realizados sobre 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 foi coerente com a sintomatologia por intoxicação ao bário descrita na literatura e a única solução 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 confirmada a presença de alto teor de bário solúvel: sulfeto de bário e carbonato de bário, no lote da marca A implicado no surto. Esses resultados indicam que a ocorrência de pessoas

Intoxicação pelo bário (continuação)

com intoxicação ao bário foi relacionada à administração de sulfato de bário da marca A produzido pela empresa A.

Recomendações

As recomendações a seguir 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 de fármacos.
- Estabelecer e/ou intensificar o controle de qualidade de produtos farmacêuticos.
- Em caso de suspeita de reação adversa ou intoxicação, dar continuidade à investigação laboratorial e análise de amostras aleatórias, objetivando ampliar a possibilidade de encontrar agentes contaminantes.

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

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