

## Artigo Original

### Nutrição parenteral: panorama das amostras analisadas no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

*Parenteral nutrition: overview of the samples analyzed at the National Institute for Quality Control in Health*

*Nutrición parenteral: panorama de las muestras analizadas en el Instituto Nacional de Control de Calidad en Salud*

Mariana Bruno Rodrigues Benitez<sup>1</sup> ORCID0000-0003-1370-8545  
Verônica Viana Vieira<sup>1</sup> ORCID0000-0001-8344-8369  
Célia Maria Carvalho Pereira Araujo Romão<sup>1</sup> ORCID0000-0002-2980-0760

<sup>1</sup>Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Submetido: 17/02/2020

Aceito: 24/07/2020

E-mail: marianabrunorb@gmail.com

Endereço: Avenida Brasil, 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

## RESUMO

**Justificativa e objetivos:** A Nutrição Parenteral Total (NPT) possui grande importância clínica no tratamento e prevenção da desnutrição de pacientes com problemas no sistema digestório. Apesar das boas práticas de manipulação de NPT estarem bem estabelecidas, a contaminação desses produtos ainda ocorre, e esses produtos permanecem como um medicamento de alto risco pelo *Institute for Safe Medication Practices*. O presente estudo teve como objetivo obter um panorama sobre os dados documentais das amostras de nutrição parenteral encaminhadas ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz. **Métodos:** Foi realizado um estudo qualitativo descritivo e quantitativo, com base em um corte transversal de amostras de NPT analisadas no período de 2000 a 2016. **Resultados:** Foram encaminhadas 134 amostras de NPT no período do estudo. 11,20% das amostras foram encaminhadas em 2001, 0,80%, em 2005, 8,20%, em 2006, 16,40% em 2007, 63,40% em 2013. Seis amostras (4,5%) foram canceladas e 113 submetidas ao ensaio de esterilidade, resultando em 13,3% de amostras insatisfatórias. **Conclusão:** No período do estudo, quatro eventos suspeitos de contaminação bacteriana por enterobactérias em NPTs administradas em pacientes foram relatados, sendo três deles ainda não descritos na literatura. Para que a segurança dos pacientes que fazem uso de NPT seja garantida, sugere-se que as normas que regulamentam a terapia com NPT sejam revisadas e atualizadas e sejam estabelecidos programas de monitoramento da qualidade dessas preparações.

**Descritores:** Nutrição Parenteral. Vigilância Sanitária. Controle de Qualidade. Contaminação.

## ABSTRACT

**Background and objectives:** Total parenteral nutrition (TPN) has great clinical importance in malnutrition treatment and prevention in patients with digestive problems. Although

good practices for handling TPN are well established, contamination of these products still occurs, and this product remains listed as a higher risk drug by the Institute for Safe Medication Practices. The present study aimed to obtain an overview of the documentary data of the parenteral nutrition samples sent to the National Institute for Quality Control in Health (INCQS) of *Fundação Oswaldo Cruz*. **Methods:** This is a qualitative descriptive and quantitative study carried out based on a cross-section of TPN samples analyzed from 2000 to 2016. **Results:** A total of TPN 134 samples were sent during the study period. 11.20% of the samples were sent in 2001, 0.80% in 2005, 8.20% in 2006, 16.40% in 2007, 63.40% in 2013. Six samples (4.5%) were canceled and 113 submitted to sterility testing, resulting in 13.3% unsatisfactory samples. **Conclusion:** During the study period, four suspected events of enterobacterial contamination in TPNs administered to patients were reported, three of which have not yet been described in the scientific literature. For the safety of patients using TPN to be guaranteed, it is suggested that the norms that regulate TPN therapy be reviewed and updated, and programs to monitor the quality of these preparations should be established.

**Keywords:** Parenteral Nutrition. Health Surveillance. Quality Control. Contamination.

## RESUMEN

**Justificación y objetivos:** La Nutrición Parenteral Total (NPT) tiene una gran importancia clínica en el tratamiento y la prevención de la desnutrición en pacientes con problemas en el sistema digestivo. Aunque las buenas prácticas para el manejo del TNP están bien establecidas, la contaminación de estos productos aún ocurre, y este producto sigue siendo catalogado como un medicamento de alto riesgo por el *Institute for Safe Medication Practices*. El presente estudio tuvo como objetivo obtener una visión general de los datos documentales de muestras de nutrición parenteral enviadas a Instituto Nacional de Control de Calidad en Salud (INCQS) por *Fundação Oswaldo Cruz*. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo cualitativo y cuantitativo basado en una sección transversal de muestras de NPT analizadas entre 2000 y 2016. **Resultados:** Se enviaron un total de 134 muestras de NPT durante el período de estudio. 11,20% de las muestras enviadas en 2001, 0,80%, en 2005, 8,20%, en 2006, 16,40%, en 2007, 63,40%, en 2013. Seis muestras (4,5%) fueron cancelados y 113 sometidos a la prueba de esterilidad, resultando en 13,3% de muestras insatisfactorias. **Conclusión:** Durante el período de estudio, se informaron cuatro eventos sospechosos de contaminación por enterobacterias en NPT administrados a pacientes, tres de los cuales aún no se han descrito en la literatura. Para garantizar la seguridad de pacientes que usan NPT, se sugiere revisar y actualizar las normas que regulan la terapia de NPT y se deben establecer programas para controlar la calidad de estas preparaciones.

**Palabras Clave:** Nutrición Parenteral. Vigilancia Sanitaria. Control de Calidad. Contaminación

## INTRODUÇÃO

A Nutrição Parenteral Total (NPT) possui grande importância clínica no tratamento e prevenção da desnutrição quando o paciente apresenta um quadro que não permite absorver

e digerir alimentos pelo sistema digestório. A NPT é preparada exclusivamente para cada paciente, tendo em sua composição aminoácidos, carboidratos, lipídios, vitaminas e minerais em quantidades ajustadas para as suas necessidades metabólicas para síntese e manutenção de tecidos, órgãos e sistemas.<sup>1</sup>

Por ser uma infusão intravenosa, a NPT deve ser estéril e apirogênica para se garantir a saúde do usuário. A NPT é um produto extemporâneo, não submetido à esterilização terminal, o que torna crítico o processo de produção. Conseqüentemente, essas preparações devem ser produzidas e manipuladas em condições assépticas de acordo com os parâmetros estabelecidos por normas. No Brasil, a Terapia de Nutrição Parenteral é regulamentada pela Portaria nº 272, de 8 de abril de 1998. Segundo a Portaria nº 272, NPTs devem ser produzidas em área limpa grau A ou B, circundada por área limpa grau C. A limpeza e a higienização dos produtos farmacêuticos e demais materiais utilizados na manipulação devem ser executadas em área grau D.<sup>2</sup>

Apesar de as boas práticas de manipulação para NPT estarem bem estabelecidas, a contaminação desses produtos ainda é observada, podendo ocorrer devido a componentes industrializados contaminados durante o preparo, armazenamento e administração, demonstrando a importância do estabelecimento de normas atualizadas. Diversas publicações têm relatado contaminações bacterianas, fúngicas e os danos causados aos pacientes. Uma das complicações de maior relevância é a infecção da corrente sanguínea relacionada à terapia intravenosa, que representa importante fator de mortalidade e morbidade, gerando aumento dos custos hospitalares. Taxas elevadas de bacteremias, originadas pelo uso de NPT contaminadas, levaram a Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral a publicar algumas diretrizes, como a sugestão de restrição do uso da NPT durante os primeiros sete dias após admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em pacientes saudáveis e bem nutridos.<sup>3-12</sup>

Apesar de a NPT permanecer como um medicamento de alto risco pelo *Institute for Safe Medication Practices*, existem poucos artigos científicos publicados no Brasil acerca do tema. Por se tratar de produto que oferece risco ao usuário, qualquer suspeita de desvio da qualidade deve gerar uma ação de vigilância sanitária para apurar a situação. Neste sentido, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), componente da Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária, analisa NPT para avaliação da qualidade de amostras advindas de ações fiscalizadoras por parte dos órgãos de vigilância sanitária. Os estabelecimentos produtores devem ter implementado um sistema de gestão da qualidade, em que as NPTs sejam manipuladas

conforme normas vigentes, atendendo a todos os requisitos, desde a sua prescrição até a administração.<sup>13,14</sup>

O presente estudo teve como objetivo obter um panorama sobre as características das amostras de NPT encaminhadas ao INCQS/Fiocruz no período de 2000 a 2016 e relatar eventos de possíveis contaminações microbianas ou surtos de infecção ocorridos no período. Além disso, o estudo visa realizar uma avaliação das normas de preparo e análise da qualidade das NPT, uma vez que são escassos os estudos que avaliam este produto.

## **MÉTODOS**

Foi realizado um estudo documental qualitativo descritivo e quantitativo com base em um corte transversal de amostras de NPT encaminhadas e analisadas no INCQS no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2016. O período de corte foi estabelecido considerando a disponibilidade de dados informatizados. Durante esse período, não houve alteração do método laboratorial de análises de NPT.

O levantamento quantitativo das NPT encaminhadas ao INCQS, no período estabelecido, foi realizado consultando-se o Sistema de Gerenciamento de Amostras Laboratoriais (SGAweb e Harpya) por meio de busca da expressão “nutrição parenteral”. Os dados qualitativos foram oriundos dos processos documentais arquivados referentes às amostras, e os respectivos Termos de Apreensão de Amostra (TAA) foram coletados. As amostras estudadas foram codificadas de forma a se manter a confidencialidade das informações utilizadas.

Foram definidas as seguintes variáveis para este estudo: modalidade de análise, região de origem, motivo de apreensão, resultado do ensaio de esterilidade, tempo entre a coleta e a entrada da amostra no INCQS, volume da amostra, amostras canceladas. Essas informações foram coletadas em planilhas geradas pelos sistemas utilizados e por meio da análise de processos documentais. No INCQS, para cada amostra recebida, é montado um processo com ficha de cadastro e toda a documentação que acompanha a mesma.

Não foi necessária apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa, devido à natureza do estudo, já que não foram coletados dados de prontuários dos pacientes.

## **RESULTADOS**

De acordo com o levantamento de dados, foram encaminhadas ao INCQS um total de 134 amostras de NPT no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2016. Dentre as 134 amostras de NPT, seis amostras foram canceladas (4,5%). Os motivos do cancelamento da análise foram: violação do invólucro da amostra (quatro amostras), produto não reconhecido pela empresa constante no rótulo (uma amostra) e tampa da agulha da seringa quebrada (uma amostra).

As amostras foram encaminhadas para análise em seringas, quando coletadas da bolsa logo após a produção da NPT (volumes de 3 mL a 10 mL) ou em bolsas manipuladas de 130, 250 e 1250 mL. Cento e vinte e sete (94,8%) amostras foram coletadas em seringas, sendo que a maioria (46,3%) continha 5 mL da NPT produzida.

Do total de 134 amostras, 113 amostras de NPT foram submetidas ao ensaio de esterilidade, sendo que 98 amostras apresentaram resultado satisfatório e 15 amostras foram insatisfatórias (nove tinham o volume de 5 mL, 60,0%, e seis, 40,0%, o volume de 10 mL). O tempo entre a coleta e a entrada da amostra de NPT no INCQS variou de 0 a 8 dias, sendo 0 dias (1,5%), 2 dias (60,5%), 3 dias (1,5%), 7 dias (10,5%) e 8 dias (26,0%).

Para facilitar a avaliação, as amostras de NPT foram organizadas em cinco grupos de acordo com o período de apreensão e os dados coletados nos respectivos processos (Tabela 1). Verificando a Tabela 1, apenas as amostras do Grupo 1 não foram encaminhadas para realização do ensaio de esterilidade, pois a suspeita não era contaminação bacteriana. Essas foram encaminhadas ao Departamento de Química do INCQS para realização da pesquisa de insulina. De acordo com a Tabela 1, as demais amostras puderam ser agrupadas em quatro possíveis eventos de contaminação bacteriana, que são os Grupos 2, 3, 4 e 5. Cada grupo de amostra foi associado a contaminantes bacterianos, identificados como enterobactérias.

**Tabela 1** - Dados avaliados no presente estudo referentes às amostras de NPT recebidas no INCQS no período de 2000 a 2016

Grupo	Data de entrada da amostra no INCQS	Local	Motivo apreensão	Nº de pacientes	Sintomas relatados	Modalidade de análise (Nº)	Volume de amostragem (Nº)	Tempo entre a apreensão da amostra e a entrada no INCQS (Nº)	Ensaio (Nº)	Resultado do ensaio	Contaminação
1 (n=15)	Out/2001	São Paulo	Suspeita de causar hipoglicemia e evento adverso em neonato	NR	Hipoglicemia	Fiscal (n = 7) Orientação (n = 8)	Seringa 3 mL (n = 15)	8 dias (n = 15)	Deteção de insulina (n = 15)	100% S (15/15)	NA
2 (n=12)	27/12/05 Jan e Fev/2006	Curitiba	Óbito em neonato	3 neonatos, três óbitos	Hiperemia, vermelhidão e edema da parede abdominal	Fiscal* (n = 12)*	Bolsas 250 mL (n = 4) <sup>a</sup> Seringas 10 mL (n = 8) <sup>b</sup>	7 dias (n = 1), 3 dias (n = 2), 2 dias (n = 1)	Esterilidade (n = 7)	57,1% S (4/7) 42,9% I (3/7)	Enterobactérias (3 amostras) isoladas e identificadas pelo INCQS e <i>Enterobacter agglomerans</i> pela empresa produtora da NPT
3 (n=20)	04/04/07	Rio de Janeiro	Suspeita de contaminação bacteriana	4 neonatos	NR	Fiscal (n = 20)	Seringa 3 mL (n = 20)	8 dias (n = 20)	Esterilidade (n = 20)	100% S (20/20)	Bacilo Gram negativo <sup>c</sup> . pela empresa produtora

<b>4</b> <b>(n=2)</b>	04/06/07	Rio de Janeiro	Óbito em paciente com uso de NPT	1 paciente, um óbito**	Choque séptico e hemocultura positiva	Fiscal (n = 2)	Bolsa 1250 mL (n = 2)	0 dias (n = 2)	Esterilidade (n = 2)	100% S (2/2)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> isolada de hemocultura pelo hospital
<b>5</b> <b>(n=85)</b>	Nov/2013	Paraná	Investigação de surto de infecção hospitalar	15 pacientes (adultos, crianças e neonatos), três óbitos	Quadros infecciosos, bacteremia e sepse	Fiscal (n = 41)	Bolsa 130 mL (n = 1) Seringas 10 mL (n = 12) Seringas 5 mL (n = 28) Seringas 10 mL (n = 10) Seringas 5 mL (n = 33)	7 dias (n = 13) 2 dias (n = 28) 2 dias (n = 43)	Esterilidade (n = 84)	92,7% S (38/41) 7,3% I (3/41) 79,1% S (34/43) 20,9% I (9/43)	<i>Pantoea</i> spp. (11 amostras), <i>Rhizobium radiobacter</i> (1 amostra) isolados de NPT pelo INCQS e de hemocultura, pelo hospital

Legenda: \*cinco amostras foram canceladas; \*\*uma amostra foi cancelada; <sup>a</sup>quatro amostras canceladas; <sup>b</sup>uma amostra cancelada; <sup>c</sup>Bacilo Gram negativo da família *Enterobacteriaceae*, pertencendo possivelmente às seguintes espécies: *Enterobacter intermedius*, *Rahnella aquatilis*, *Enterobacter/Pantoea agglomerans*, ou *Enterobacter cloacae*. S: satisfatório; I: insatisfatório; NPT: nutrição parenteral total; NR: não relatado; NA: não se aplica.

## DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou um panorama das características e dados associados às amostras de NPT encaminhadas para análise no INCQS no período de 17 anos. A análise realizada evidenciou algumas situações que necessitam ser abordadas e questionadas.

A análise de orientação não era regulamentada à época, entretanto, neste estudo, a importância desta modalidade de análise foi evidenciada. Para as amostras do Grupo 5 (Tabela 1), um percentual maior de contaminação das amostras encaminhadas para análise de orientação foi observado do que para as amostras referentes às análises fiscais. Esse dado mostra a importância da análise de orientação tanto para ser utilizada como ferramenta relevante de suporte para embasar as ações da Vigilância Sanitária quanto para o monitoramento da qualidade de forma rotineira deste produto.<sup>15</sup>

Outra questão a ser ressaltada é a inclusão do motivo da apreensão no TAA, de forma padronizada, para facilitar o direcionamento da análise de controle de qualidade, pois as amostras são apreendidas como amostras únicas e a quantidade geralmente não é suficiente para a realização de diversas análises. No presente estudo, apesar de os motivos de apreensão estarem relacionados à contaminação bacteriana, a descrição estava incompleta ou com termos incompreensíveis, o que evidencia a necessidade da uniformização na descrição do motivo da apreensão no TAA por parte dos agentes fiscalizadores.

A análise dos dados sugere que alguns parâmetros técnicos, tais como amostragem, volume da amostra e o período de tempo entre a coleta da amostra e início das análises microbiológicas, necessitam de revisão na legislação vigente que foi estabelecida há 21 anos. O volume de NPT na amostra de contraprova é um fator que pode impactar o resultado do ensaio de esterilidade. Um volume estatisticamente baixo pode gerar um resultado falso negativo, pois a parte coletada pode não conter células viáveis do micro-organismo contaminante. Neste estudo, todas as amostras de NPT insatisfatórias tinham volume entre 5 mL e 10 mL, mas é importante considerar que diversas amostras fiscais de NPTs, nas quais o paciente fez o uso e desenvolveu infecção, apresentaram resultado satisfatório e tinham um volume de 5 mL, uma vez que, outros parâmetros também estão envolvidos. Desse modo, concluímos que seria de relevância sanitária que a legislação vigente incluísse que a amostragem de NPT deve ser estatisticamente significativa, considerando o volume final produzido para aumentar a precisão do ensaio de esterilidade.<sup>2,13</sup>

A retenção de amostra de contraprova e a amostra para controle de qualidade (esta última não é obrigatória para todas as NPT produzidas) são fundamentais para se tomar medidas de precaução ou elucidação de um surto, mesmo que não estejam relacionadas diretamente a casos de infecção. Atualmente, pela Portaria nº 272/1998, a amostragem é feita por sessão de manipulação, e não são retiradas amostras de todas as bolsas produzidas.<sup>2</sup> Cada bolsa de NPT produzida possui uma formulação diferente; logo, são consideradas lotes diferentes, ainda que tenham sido envasadas numa mesma sessão de manipulação. Por isso, é importante a amostragem para o controle de qualidade de todas as bolsas produzidas. Consideramos que o volume amostrado de cada bolsa de NPT, tanto para amostra de contraprova quanto para controle de qualidade, também merece ser reavaliado na legislação vigente.

O período de tempo entre a coleta das amostras e realização da análise pode impactar o resultado do ensaio de esterilidade, visto que quanto maior o tempo entre a coleta da amostra e a análise, menor a chance de se detectar micro-organismos viáveis, que é o fundamento do referido ensaio. Além disso, o curto tempo entre a notificação de um surto por contaminação bacteriana e a realização do ensaio permite que os órgãos de Vigilância Sanitária possuam ações mais rápidas. A maior parte das amostras de NPT insatisfatórias (93,3%) tiveram um tempo entre a coleta e a entrada da mesma no INCQS de dois dias.

Apesar de o ensaio de esterilidade ser altamente recomendado em todo o mundo e ser descrito em diversas farmacopeias, ele só possui bom desempenho quando existem altos níveis de contaminação. Provavelmente, por essa razão, diversas amostras de NPT, que foram administradas em pacientes que desenvolveram infecção da corrente sanguínea, foram avaliadas como satisfatórias pelo ensaio de esterilidade. Diante desse fato, é de suma importância que os laboratórios analíticos possuam técnicas de análises mais sensíveis para detecção de baixa concentração de micro-organismos em produtos estéreis, principalmente em casos de surto de grandes proporções.<sup>16, 17</sup>

As amostras pertencentes ao Grupo 3 (Tabela 1) exemplificam questões aqui abordadas. As amostras tiveram laudo analítico satisfatório, e a empresa declarou que identificou a bactéria contaminante. Provavelmente, a contaminação nessas amostras enviadas ao INCQS estava abaixo do limite de detecção do ensaio de esterilidade. Essa diferença de resultado pode também ser justificada pelo uso de métodos alternativos de detecção da contaminação. Além disso, outros motivos podem ter impactado o resultado do ensaio de esterilidade dessas amostras citadas, como o volume pequeno, visto que as mesmas foram

encaminhadas em seringas contendo 3 mL de NPT, ou devido ao tempo de 8 dias para o encaminhamento das amostras para análise.

Outra questão técnica que necessita ser atualizada é o local de manipulação da NPT. As Boas Práticas de Fabricação e a Instrução Normativa nº 35/2019 estabelecem que o envase de medicamentos estéreis deve ser feito em cabine de fluxo unidirecional ou em isolador (ambas consideradas grau A), sendo circundada por área grau B. Com isso, deve-se considerar que a Portaria nº 272/1998 não está atualizada, pois diz que a NPT deve ser manipulada em área limpa grau A ou B circundada por área grau C.<sup>2</sup> Essa consideração amplia a necessidade da revisão e harmonização da norma referente à produção da NPT.<sup>18</sup>

Neste estudo, o percentual de amostras insatisfatórias no ensaio de esterilidade foi de 13%, valor relativamente elevado, mesmo considerando que possa ser superestimado em uma avaliação global, pois referiram-se a amostras suspeitas de terem causado danos aos pacientes. Apesar de esse dado ser um indício importante sobre a qualidade das NPTs produzidas no Brasil, não representa o valor real de NPTs contaminadas, pois não contempla a grande diversidade de farmácias de manipulação, e, também, as amostras não foram provenientes de todas as regiões do país. Neste sentido, seria de grande importância a realização de estudos que analisassem a qualidade microbiológica de NPT no país, visto que são escassos e, geralmente, limitados a uma determinada região devido à ocorrência de surtos. Assim, este estudo mostra a necessidade da realização de um programa nacional para avaliação de NPT e fiscalização da produção da mesma.<sup>5,19,20</sup>

Nos dados referentes à região de origem das amostras de NPT determinados neste estudo, foi verificado a ausência de amostras das regiões Centro-Oeste, Nordeste e Norte (Tabela 1). Tal ocorrência sugere a possibilidade de que casos de contaminação de NPT estejam despercebidos pelos profissionais da área de saúde no Brasil e não estejam sendo notificados ou que as amostras tenham sido encaminhadas a laboratórios de saúde pública mais próximos que realizam o ensaio de esterilidade.

Segundo a Portaria nº 272/98, é importante que os profissionais da saúde envolvidos com o uso de NPT estejam atentos e sensibilizados para os riscos dessa terapia. A NPT é considerada um produto intravenoso crítico e com a maior taxa de mortalidade em infecções em torno de 50%. De acordo com uma pesquisa realizada pelo *Institute for Safe Medication Practices* em 2012, apenas 64% dos profissionais entrevistados consideravam a NPT um medicamento de alerta máximo. Sendo assim, a educação continuada de todos os profissionais de saúde envolvidos no uso de NPT é fundamental para a prevenção eficaz de infecções hospitalares.<sup>2, 21, 22</sup>

Neste trabalho, foi evidenciada a ocorrência de quatro eventos de possíveis contaminações microbianas ou surtos de infecção que estão descritos na Tabela 1. É possível observar a dificuldade de identificação da fonte de contaminação, visto que em todas as amostras do Grupo 3 e do Grupo 4, o ensaio de esterilidade foi satisfatório, mesmo que os documentos dos processos estivessem indicando a NPT como a única possível fonte de contaminação. No caso das amostras do Grupo 3, a empresa produtora da NPT detectou a contaminação em suas amostras. Isso pode ter ocorrido pelo método usado para a avaliação da esterilidade da NPT. Nas amostras dos Grupos 2 e 5, a contaminação da NPT foi comprovada pelo ensaio de esterilidade, porém seriam necessários experimentos adicionais para verificar a clonalidade das cepas isoladas de hemocultura e da NPT. Essas informações não estavam presentes nos processos analisados.

No estudo realizado sobre um surto nacional ocorrido no Brasil no início de 2013, vários estados distantes geograficamente estavam envolvidos. Os autores analisaram linhagens de *R. radiobacter* isoladas de pacientes que tinham recebido NPT utilizando a técnica de PFGE (*Pulsed Field Gel Electrophoresis*). Eles verificaram que uma linhagem bacteriana referente a um paciente internado um mês antes do início do surto pertenceu ao mesmo grupo clonal do surto. Isso demonstra que o surto começou um mês antes da Vigilância Sanitária ser notificada. Além disso, tal achado evidencia também que os profissionais de saúde não verificaram, de imediato, a qualidade da NPT com a farmácia produtora quando um paciente apresentou infecção de corrente sanguínea tendo recebido NPT, ressaltando, novamente, a necessidade de sensibilização de profissionais da saúde para esse problema.<sup>23</sup>

24

Considerando o período e a contaminação encontrada, é possível que as amostras enviadas ao INCQS, em 2013, tenham envolvimento com um surto de infecção já descrito na literatura.<sup>23</sup> Entretanto, até o momento, não se pode afirmar tal fato, pois não foi realizada a tipificação molecular para verificar a similaridade entre as cepas bacterianas detectadas no INCQS e as isoladas dos pacientes quando do referido surto.<sup>23</sup>

Com base no presente estudo, verificamos a necessidade de várias adequações da Portaria nº 272/1998. Alguns países, após problemas causados por contaminação bacteriana em NPT, realizaram mudanças regulatórias referentes à produção e controle de qualidade das NPT. A fiscalização realizada pelos órgãos de Vigilância Sanitária estaduais e municipais em empresas produtoras de NPT também é fundamental para a segurança desses produtos. Um programa eficaz de fiscalização, além de garantir a segurança dos pacientes que fazem

uso dos mesmos, pode reduzir o risco de infecção da corrente sanguínea, melhorando os resultados clínicos e gastos com despesas hospitalares.<sup>2, 6, 21, 25</sup>

Por fim, este estudo teve uma abordagem inédita para mostrar a relevância do controle de qualidade de NPT para a saúde humana, uma vez que envolve não apenas normas de prescrição, preparo, armazenamento, transporte e administração deste produto, conforme descrito na norma vigente. Neste estudo, vários aspectos técnicos importantes para a avaliação microbiológica foram destacados, como amostragem, tempo da coleta até a análise, técnicas de detecção e identificação de micro-organismos que não estão contemplados na Portaria nº 272/1998 e necessitam ser incluídos na regulamentação para melhoria da qualidade das NTP.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos às contribuições da Dr<sup>a</sup>. Ana Paula Pereira Alcides e M<sup>a</sup>. Claudia Ribeiro Souto; ao Setor de Produtos Estéreis, pela análise de amostras de NPT; à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES), Código Financeiro 001, pelo subsídio à dissertação de Mariana Bruno Rodrigues Benitez na Pós-Graduação de Vigilância Sanitária da Fiocruz.

## REFERÊNCIAS

1. Dudrick SJ. History of parenteral nutrition. *J Am Coll Nutr* 2009; 28 (3): 243-251. <https://dx.doi.org/10.1080/07315724.2009.10719778>
2. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 272, de 8 de abril de 1998. Aprova o Regulamento Técnico para fixar os requisitos mínimos exigidos para a Terapia de Nutrição Parenteral. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF)*, 1998, 23 de abril; Seção 1: p.78-90.
3. Hartmana C, Shamira R, Simchowit V. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Complications. *Clin Nutr* 2015; 37 (6): 2418–2429. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.956>
4. Köse S, Özer E, Gülay Z et al. *Enterobacter cloacae* sepsis outbreak in neonatal intensive care unit due to contaminated total parenteral nutrition solution. *J Pediatr Res* 2016; 3 (2):109-112. <https://doi.org/10.4274/jpr.20143>

5. Campos LC, Lobianco LF, Seki LM et al. Outbreak of *Enterobacter hormaechei* septicaemia in newborns caused by contaminated parenteral nutrition in Brazil. *J Hosp Infect* 2007; 66 (1): 95-97. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2007.02.013>
6. Turpin RS, Canada T, Rosenthal VD et al. Bloodstream infections associated with parenteral nutrition preparation methods in the United States. *J Parenter Enteral Nutr* 2011; 36 (2): 169-176. <https://dx.doi.org/10.1177/0148607111414714>
7. Blackmer AB, Partipilo ML. Three-in-one parenteral nutrition in neonates and pediatric patients: risks and benefits. *Nutr Clin Pract* 2015; 30 (3): 337-343. <https://doi.org/10.1177/0884533615580596>
8. Putta S, Jangale N, Pednekar S et al. Invasive candidiasis outbreak in a neonatal intensive care unit (NICU), a descriptive study from tertiary care teaching hospital of western part of Maharashtra. *Medpulse Int J Microbiol* 2019; 9 (2). <https://dx.doi.org/10.26611/1008921>
9. Le Flèche-Matéos A, Levast M, Lomppez F et al. *Rouxiella chamberiensis* gen. nov., sp. nov., a member of the family Enterobacteriaceae isolated from parenteral nutrition bags. *Int J Syst Evol Microbiol* 2015; 65 (6): 1812-1818. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.000179>
10. Guducuoglu H, Gultepe B, Otlu B et al. Outbreak *Candida albicans* associated with total parenteral nutrition in the neonatal unit. *Indian J Med Microbiol* 2016; 34 (2): 202-207. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.180303>
11. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40 (2): 159-211. <https://doi.org/10.1177/0148607115621863>
12. Ayers P, Adams S, Boullata J et al. A.S.P.E.N. Parenteral Nutrition Safety Consensus Recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38 (3): 296-333. <https://doi.org/10.1177/0148607113511992>
13. Curtis C. Technology in parenteral nutrition compounding. *Nutr Clin Pract* 2018; 33 (6): 796-802. <https://dx.doi.org/10.1002/ncp.10086>
14. Institute for Safe Medication Practices ISMP EUA. High-Alert Medications in Acute Care Settings [Internet]. Horsham: Institute for Safe Medication Practices; 2018 [citado 2019 dez 5]. Available in: <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2018-08/highAlert2018-Acute-Final.pdf>
15. Ministério da Saúde (BR). Resolução RDC nº 390, de 26 de maio de 2020. Estabelece critérios, requisitos e procedimentos para o funcionamento, a habilitação na Reblas e o credenciamento de laboratórios analíticos que realizam análises em produtos sujeitos ao regime de vigilância sanitária e dá outras providências. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF)*, 2020, 28 de maio; Seção 1: 101.

16. Sutton VWS. The compendial sterility tests. IN: Nema S, Ludwig JD, (editores). Pharmaceutical dosage forms: parenteral medications. 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2010. p. 7-24.
17. Costa DG, Pasin SS, Magalhães AM et al. Analysis of the preparation and administration of medications in the hospital context based on Lean thinking. Esc Anna Nery 2018; 22 (4). <https://dx.doi.org/10.1590/2177-9465-ean-2017-0402>
18. Ministério da Saúde (BR). Instrução Normativa - IN nº 35, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas Fabricação complementares a Medicamentos Estéreis. Diário Oficial República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 2019, 22 de agosto; Seção 1: 162.
19. Gonçalves CR, Vaz TMI, Leite D et al. Molecular epidemiology of a nosocomial outbreak due to *Enterobacter cloacae* and *Enterobacter agglomerans* in Campinas, São Paulo, Brazil. Rev Inst Med trop S Paulo 2000; 42 (1): 1-7. doi: <https://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652000000100001>
20. Aragão PA, Oshiro IC, Manrique EI et al. *Pichia anomala* outbreak in a nursery: Exogenous source? Pediatr Infect Dis J 2001; 20 (9): 843–848. <https://doi.org/10.1097/00006454-200109000-00004>
21. Vonberg RP, Gastmeier P. Hospital-acquired infections related to contaminated substances. J Hosp Infect 2007; 65 (1): 15-23. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2006.09.018>
22. Institute for Safe Medication Practices ISMP EUA. Results of ISMP Survey on High-Alert Medications: Differences Between Nursing, Pharmacy, and Risk/Quality/Safety Perspectives [Internet]. Horsham: Institute for Safe Medication Practices; 2012 [citado 2019 dez 5]. Available in: <https://www.ismp.org/resources/results-ismep-survey-high-alert-medications-differences-between-nursing-pharmacy-and>
23. Pillonetto M, Arend L, Gomes SMT et al. Molecular investigation of isolates from a polymicrobial outbreak associated with contaminated total parenteral nutrition in Brazil. BMC Infect Dis 2018; 18 (397). <https://dx.doi.org/10.1186/s12879-018-3287-2>
24. Boszczowski I, Nóbrega de Almeida Júnior J, Peixoto de Miranda EJ et al. Nosocomial outbreak of *Pantoea agglomerans* bacteraemia associated with contaminated anticoagulant citrate dextrose solution: new name, old bug? J Hosp Infect. 2012; 80 (3): 255-258. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2011.12.006>
25. Trissel LA, Gentempo JA, Anderson RW et al. Using a medium-fill simulation to evaluate the microbial contamination rate for USP medium-risk-level compounding. Am J Health Syst Pharm 2005; 62 (3): 285-288. <https://dx.doi.org/10.1093/ajhp/62.3.285>

#### **Contribuições dos autores:**

**Mariana Bruno Rodrigues Benitez e Verônica Viana Vieira** contribuíram para a concepção, delineamento do artigo, análise, redação, revisão e aprovação final do artigo;

**Célia Maria Carvalho Pereira Araujo Romão** contribuiu para o planejamento e delineamento do artigo, redação, revisão e aprovação final do artigo.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

AMOSTRA - VERSÃO PARA TRADUÇÃO