

O Uso da Epidemiologia Aplicada na Investigação de um Surto de Hepatite C Relacionado a Serviço de Saúde

Dr. Alexandre Macedo de Oliveira
Epidemiologista Médico, Malaria Branch
Division of Parasitic Diseases and Malaria
Centers for Disease Control and Prevention



Agenda

- **Contar uma história (não estória)**
- **Descrever o uso da epidemiologia aplicada na investigação de um surto**
- **Comentar as lições aprendidas neste processo**
- **Compartilhar experiência**

Tudo Começou...

- **Telefonema em 10 de setembro de 2002**
 - **Notificação de 4 casos de hepatite C por um gastroenterologista de Omaha, Nebraska**
 - **Todos do genótipo 3a, um genótipo pouco comum nos EUA**
 - **Todos em pacientes de uma mesma clínica de hemato/oncologia em Fremont, NE**

Nebraska



Cornhuskers!



Invernos Amenos



O Que Fazer Após o Telefonema?

- Responder que se trata de mera coincidência
- Notificar a imprensa e convocar todos os pacientes da clínica
- Interrogar o dono da clínica
- Iniciar uma investigação epidemiológica
- Lição: Ser organizado e técnico

Epidemiologia

“Estudo dos diferentes fatores que intervêm na distribuição e propagação de eventos relacionados à saúde de uma população e a colocação dos meios necessários ao seu controle e prevenção.”

Dictionary of Epidemiology, 1988

Epidemiologia de Campo

- **John Snow, 1854**
 - **Investigação de surto de cólera**
 - **Associação com uso de uma bomba d'água em particular**
 - **Desativamento da bomba**
- **Investigação de eventos adversos numa população**
- **Perspectiva de intervenção para solucionar o problema**
- **Rigor científico vs. realidade**

De Volta ao Possível Surto

- Seria esta notificação evidência de um surto na clínica?
- Qual o verdadeiro escopo dessa possibilidade?
- Quantos pacientes foram infectados?
- Há pacientes em risco?
- Devemos fechar a clínica?

Passos de uma Investigação de Surto

- Verificar diagnóstico
- Confirmar ocorrência de um surto
- Identificar e contar casos
 - Criar definição de caso
- Orientar casos no tempo e espaço
- Formular e testar hipóteses
- Planejar análises adicionais
- Implementar e avaliar medidas de controle
- Iniciar ou reforçar a vigilância epidemiológica
- Disseminar achados

Papéis e Jurisdição

- Seção de Epidemiologia da Secretaria Estadual de Saúde do Nebraska
 - Dever e poder para investigar surtos e eventos com risco de saúde pública
- Departamento de licenças profissionais do Nebraska
 - Jurisdição sobre licenças profissionais
- CDC
 - Consultor, uma vez convidado

Primeiro Passo

- **Confirmar diagnóstico e ocorrência de um surto**
 - **Visita à clínica de oncologia**
 - **Revisão dos prontuários desses 4 pacientes**
 - **Entrevistas com estes pacientes e profissionais de saúde**

Confirmação dos Diagnósticos Iniciais e Ocorrência de Surto

- Revisão de prontuários e resultados laboratoriais
- Cruzamento
 - Lista dos pacientes da clínica
 - Casos de infecção por vírus da hepatite C (VHC) notificados à secretaria de saúde nos últimos anos

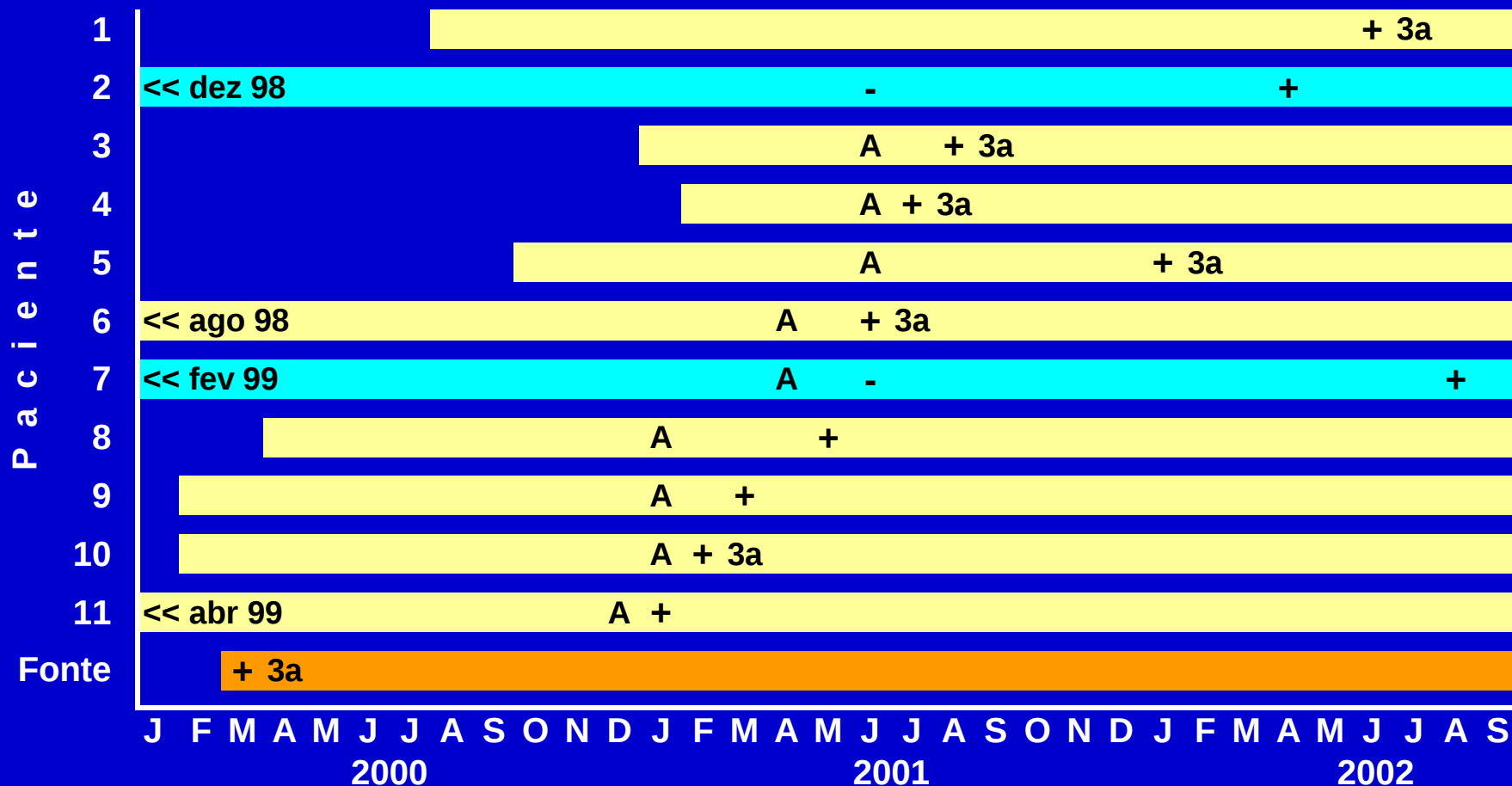
Visita a Fremont

- Total de 6 (não 4) pacientes com diagnóstico de VHC, 4 com genótipo 3a
- Todos pacientes da mesma clínica de hemato/oncologia
- Ausência de outro elo comum que não a clínica (ex. diagnóstico de base, médico de rotina, cirurgia, etc)
- Ausência de outros fatores de risco para hepatite C (ex. transfusão de sangue)

Revisão do Sistema de Vigilância

- 20 casos de VHC notificados em residentes de Fremont
- 11 em pacientes da clínica com evidência de doença aguda recente ou genótipo 3a
 - 2 com soroconversão documentada
 - 9 com aumento de transaminases
- 1 caso com hepatite C crônica admitido na clínica em março de 2000

Resultados da Investigação Preliminar



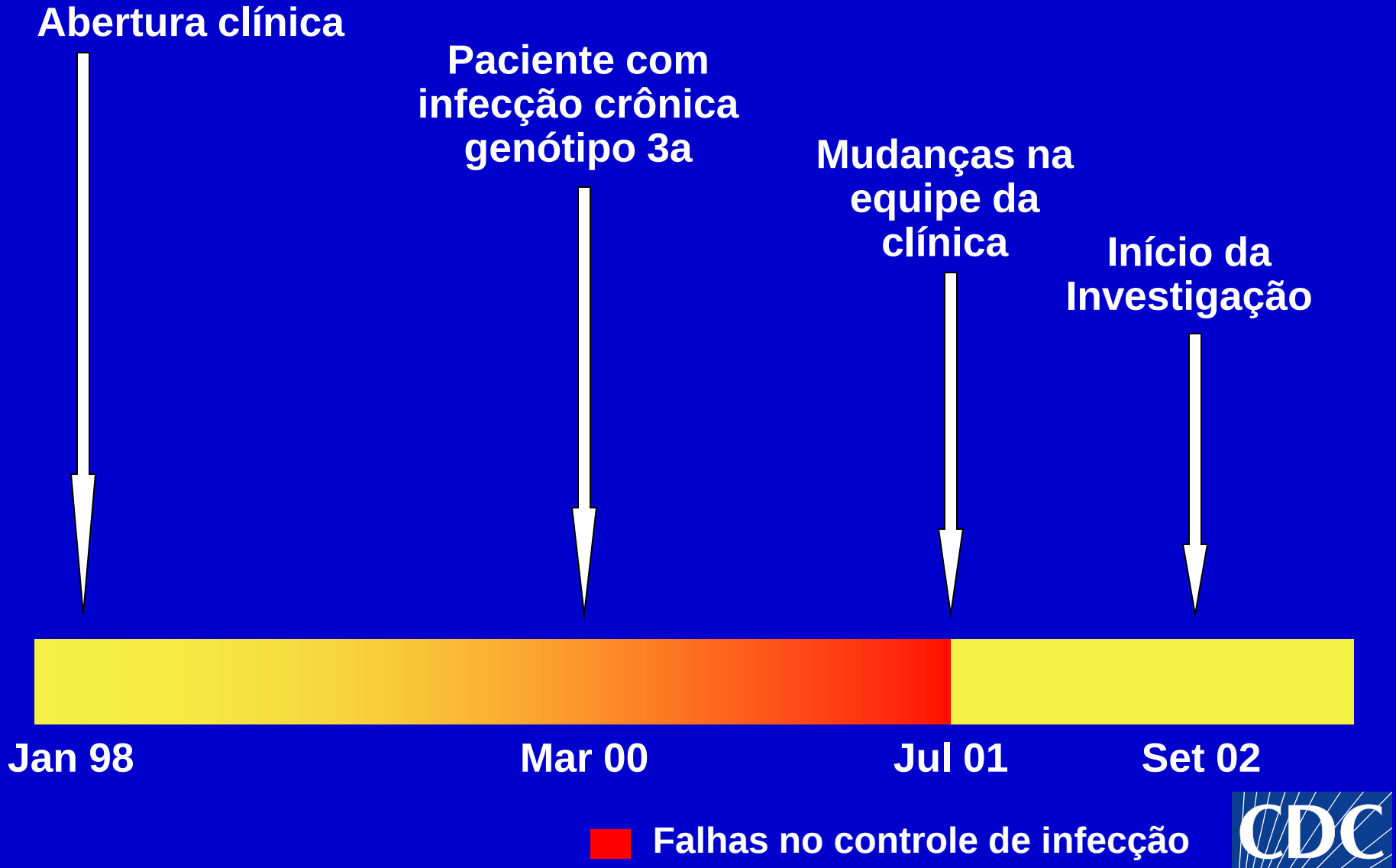
A = ALT >3 vezes limite normalidade

- = Sorologia HCV negativa

Paciente com evidência de soroconversão

+ = Sorologia HCV positiva

Resultados da Investigação Preliminar



Dúvidas

- Há evidência suficiente de um surto?
- Quando o surto começou?
- Estaria a transmissão ainda em curso?
- Recomendar o fechamento da clínica?
- O que fazer em seguida?

Próximos Passos

- Há evidência suficiente de um surto?
 - Sim. Casos de um genótipo incomum de VHC em pacientes de uma mesma clínica.
- Quando o surto começou?
 - Suspeita de que transmissão começou com admissão de um paciente com hepatite C crônica em março de 2000.

Próximos Passos

- Estaria a transmissão ainda em curso?
 - Incerto, transmissão possivelmente interrompida em junho de 2001 após mudanças na equipe.
- Recomendar o fechamento da clínica?
 - Não, ausência de falhas no controle de infecção no momento. Entretanto, clínica fechou voluntariamente em outubro de 2002.
- O que fazer em seguida?
 - Iniciar uma investigação epidemiológica.

Objetivos da Investigação

- Determinar a dimensão do surto
- Notificar pacientes em risco
- Descobrir mecanismo de transmissão
- Lição: Manter a calma e apertar o cinto de segurança

Definição de Caso

- Paciente da clínica
- Tratamento de março de 2000 a dezembro de 2001
- Confirmação laboratorial de infecção por VHC
- Ausência de infecção prévia por VHC

Investigação de Casos

- Convocação por carta
- Testagem para HIV e vírus das hepatites B e C
- Questionário sobre fatores de risco
- Revisão de prontuários

Clínica de Aconselhamento e Testagem

- 8 pessoas sob comando da Seção de Epidemiologia do Nebraska
 - Enfermeiras, técnicas de laboratório, recepcionista, guarda
- Infra-estrutura para colher sangue e processamento inicial
- 3 semanas de trabalho
- Lição: Reconhecer a importância da logística
- Lição: Trabalhar em equipe

Dias na Clínica de Testagem



Testagem Laboratorial Inicial para HCV

- **Triagem com teste imunoenzimático (ELISA)**
- **Confirmação por**
 - **PCR qualitativo**
 - **Teste de imunoblot (RIBA)**
- **Pacientes com ELISA negativo tomados como não infectados**
- **Determinação de genótipo do VHC**

Telefonema de Rede de Televisão

- Paciente ELISA negativo retestado pelo médico de seguimento
- PCR positivo para VHC
- Caso de falso negativo do ELISA
- Retestagem de todas as amostras do banco de soro
- Lição: Flexibilidade para lidar com eventos inesperados e com a mídia

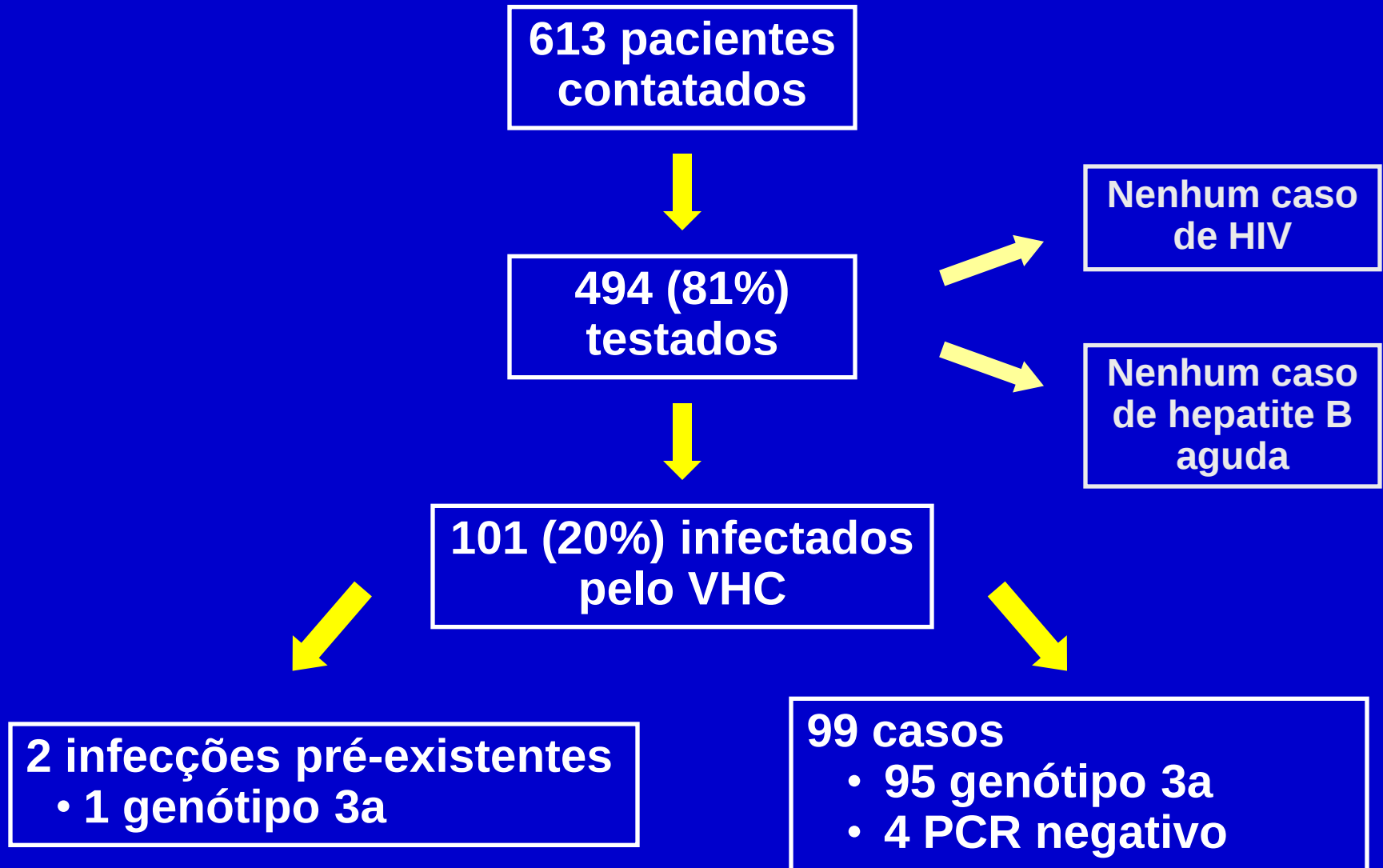
Testagem Laboratorial Final para HCV

- **Teste imunoenzimático (ELISA)**
 - PCR qualitativo
 - Teste de imunoblot (RIBA)
- **Todas amostras testadas por amplificação mediada por transcrição (similar a PCR)**
- **Determinação de genótipo do VHC**

Equipe da Clínica



Contagem de Casos



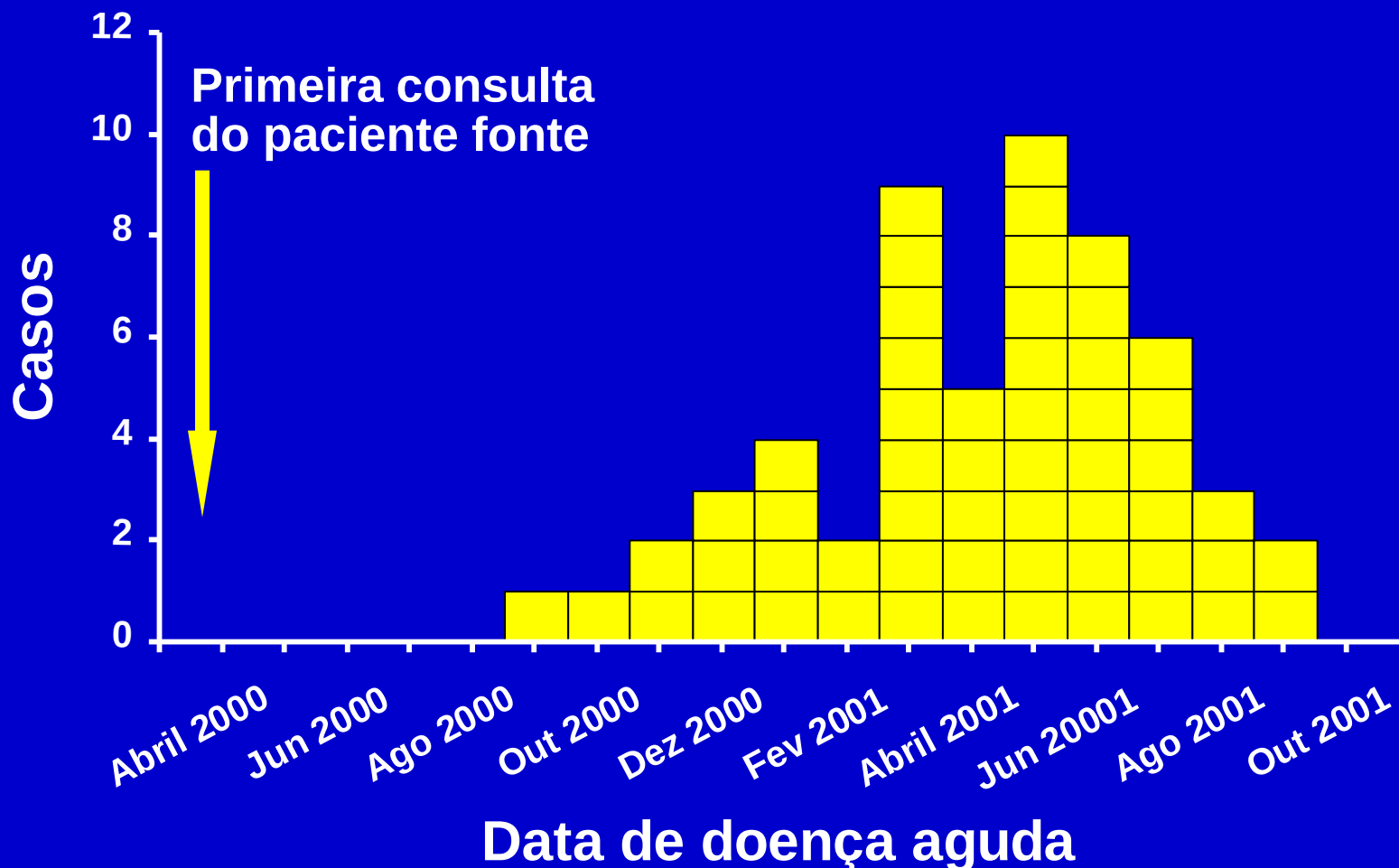
Ordenação dos Casos no Tempo

- Primeiro caso meses após a admissão do paciente com hepatite C crônica
- Ausência de casos dentre pacientes admitidos após mudanças na equipe da clínica e no controle de infecção em junho de 2001
- Confirmação do período de risco: março de 2000 a junho de 2001
- População de interesse: 367 pacientes

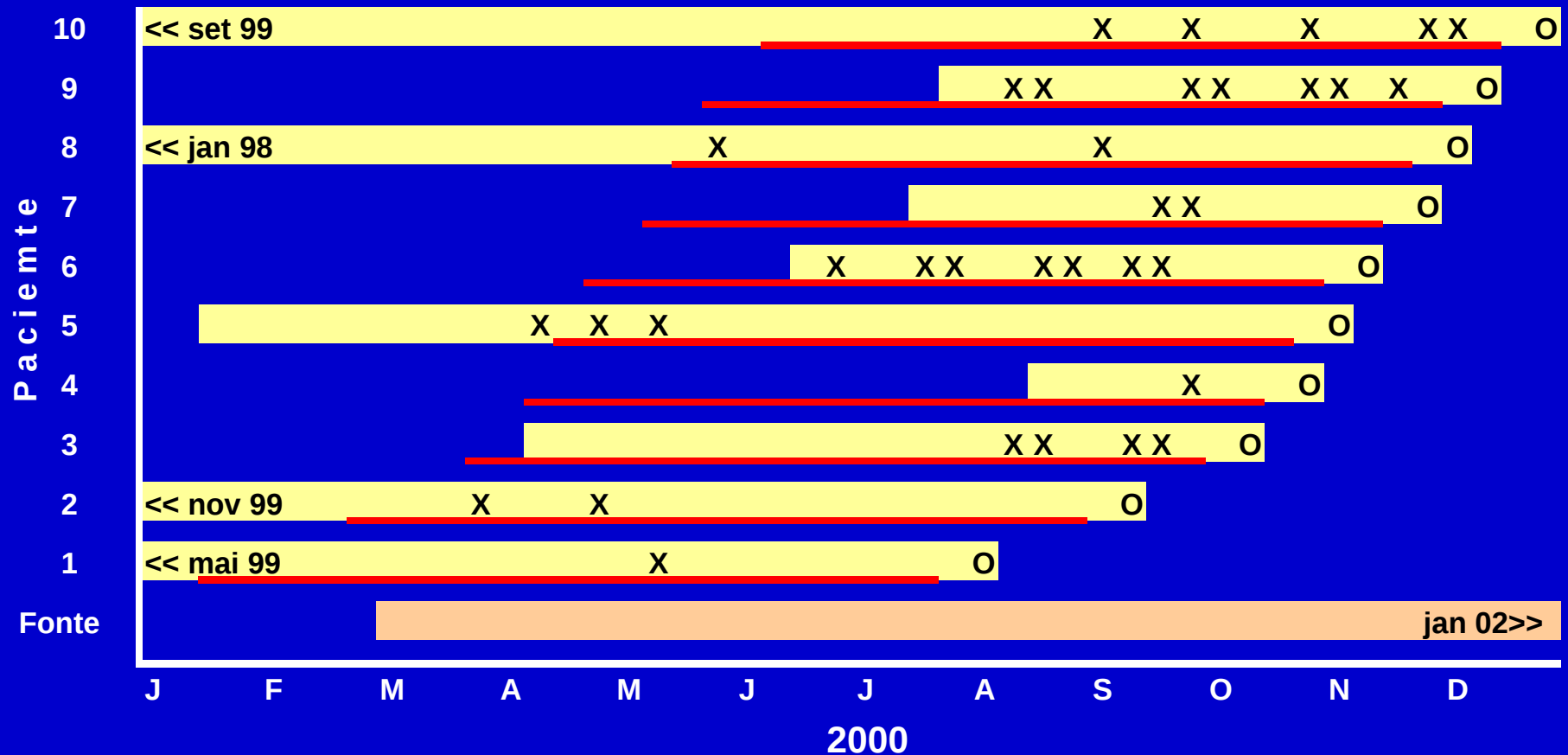
Descrição dos Casos

- Estudo de coorte
- Informação dos questionários
- Revisão de prontuários médicos (todos os 367 prontuários!!!)
- Epidemiologia descritiva
 - Descrição de casos e não-casos
- Epidemiologia analítica
 - Análise de fatores de risco

Casos com Data de Doença Aguda* (n=56)



Visitas à Clínica dos Primeiros 10 Casos



O Data provável de doença aguda

X Visita concomitante com paciente fonte

Seguimento antes doença aguda

Período de incubação HCV

Formulação de Hipóteses

- Fatores intrínsecos dos pacientes
 - Sexo, idade, diagnóstico inicial, etc
- Fatores extrínsecos
 - Exposição a medicamentos, soluções, etc
- Falhas no controle de infecção
 - Desrespeito às normas de controle de infecção
- Transmissão de profissional para pacientes

Testagem de Hipóteses

- **Análise de variáveis dentro do estudo de coorte**
- **Variáveis associadas à infecção**
 - **Sexo**
 - **Número de visitas à clínica**
 - **Presença de cateter venoso central (CVC)**
 - **Diagnóstico inicial (câncer vs. não-câncer)**
 - **Recebimento de injeções subcutâneas**
 - **Recebimento de infusões de solução salina**

Cateter Venoso Central (CVC)

CVC	Casos	Não-casos
Presente	83 (84%)	32 (12%)
Ausente	16 (16%)	236 (88%)
Total	99 (100%)	268 (100%)

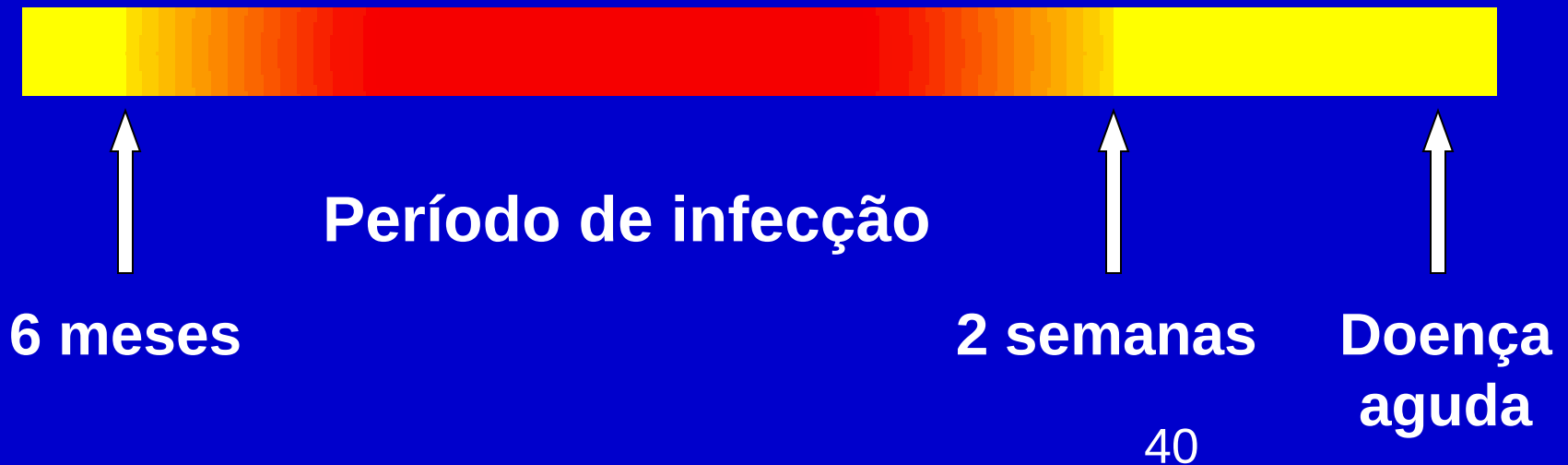
Risco relativo = 11.4
Intervalo de confiança : 7.0–18.5

Estudo Caso-Controle

- **Análise de fatores de risco mais aprofundada**
- **Casos (n=56)**
 - 56 casos com data de doença aguda
- **Controles (n=56)**
 - 1 controle por caso
 - Selecionados dentre os não-casos da clínica

Variáveis Analisadas

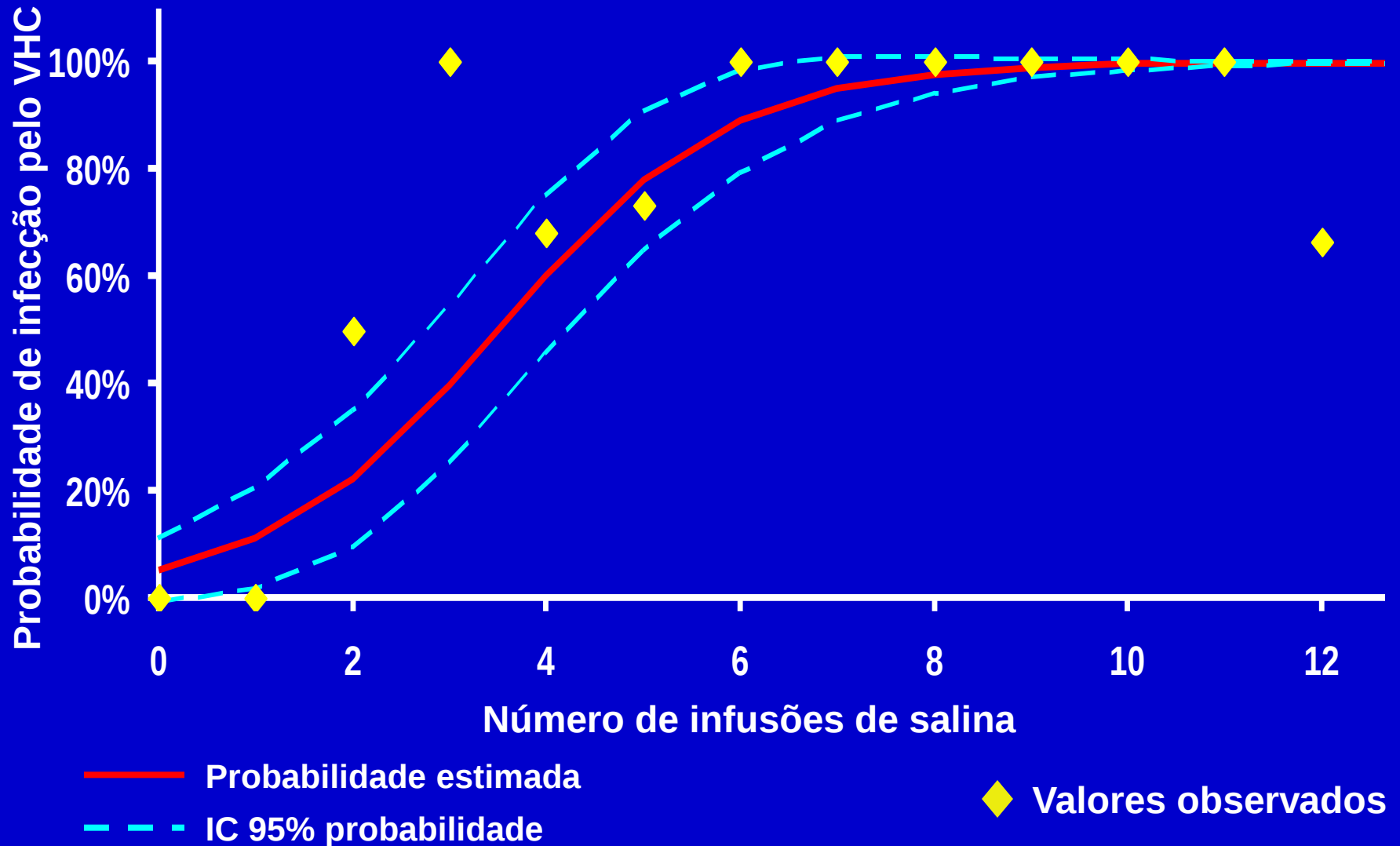
- Sexo, idade, presença de CVC, diagnóstico de base, número de visitas à clínica
- Número de infusões de solução salina
- Exposição a injeções subcutâneas



Resultados do Caso-Control

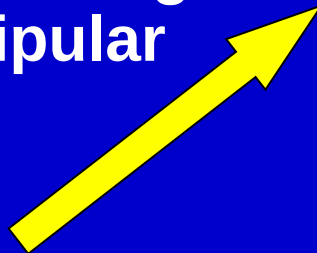
Variável	OR ajustado	IC 95%	p
Sexo	2,7	0,7–10,3	0,2
Câncer vs. não-câncer	1,2	0,1–14,3	0,9
Visitas à clínica	0,9	0,7–1,2	0,7
Presença de CVC	2,8	0,4–18,3	0,3
Infusões de salina	2,1	1,3–3,2	0,001
Injeções subcut.	2,6	0,2–30,4	0,4

Resultados do Caso-Control

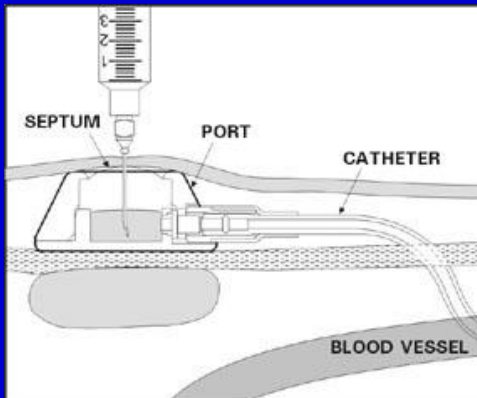


Mecanismo de Transmissão

Reuso de seringas
após manipular
CVC



Contaminação de
bolsa de solução
salina



Solução para lavagem de
cateter de outros pacientes

Comunicação

- Campanhas de informação
 - Pacientes
 - Público em geral
 - Comunidade científica
- Apresentações em congressos
- Publicações em revistas científicas

Pacientes e Público em Geral

- Participação nas reuniões do grupo de apoio aos pacientes
- ‘Hotline’ sobre hepatite
- Fóruns públicos
 - Investigação
 - Informação sobre hepatite C e riscos

Fórunn Públícos



Comunidade Científica

ARTICLE

An Outbreak of Hepatitis C Virus Infections among Outpatients at a Hematology/Oncology Clinic

Alexandre Macedo de Oliveira, MD, MSc; Kathryn L. White, RN, BSN; Dennis P. Leschinsky, BS; Brady D. Beecham, BS; Tara M. Vogt, PhD; Ronald L. Moolenaar, MD, MPH; Joseph F. Perz, DrPH; and Thomas J. Safraneck, MD

Background: Approximately 2.7 million persons in the United States have chronic hepatitis C virus (HCV) infection. Health care-associated HCV transmission can occur if aseptic technique is not followed. The authors suspected a health care-associated HCV outbreak after the report of 4 HCV infections among patients at the same hematology/oncology clinic.

Objective: To determine the extent and mechanism of HCV transmission among clinic patients.

Design: Epidemiologic analysis through

Setting: Hematology/oncology clinic in

Participants: Patients who visited the through December 2001.

Measurements: HCV infection status, and clinic-associated exposures. Bivariate regression were used to identify risk factor

Results: Of 613 clinic patients contacted HCV testing. The authors documented

who lacked previous evidence of HCV infection; all had begun treatment at the clinic before July 2001. Hepatitis C virus genotype 3a was present in all 95 genotyped samples and presumably originated from a patient with chronic hepatitis C who began treatment in March 2000. Infection with HCV was statistically significantly associated with receipt of saline flushes ($P < 0.001$). Shared saline bags were probably contaminated when syringes used to draw blood from venous catheters were reused to with-



ELSEVIER

Journal of Clinical Virology 35 (2006) 21–25



www.elsevier.com/locate/jcv

Sensitivity of second-generation enzyme immunoassay for detection of hepatitis C virus infection among oncology patients

Alexandre Macedo de Oliveira^{a,b,*}, Kathryn L. White^b, Brady D. Beecham^b,
Dennis P. Leschinsky^b, Brett P. Foley^b, Janel Dockter^c,
Cristina Giachetti^c, Thomas J. Safraneck^b

^a Epidemic Intelligence Service, State Branch, Division of Applied Public Health Training, Epidemiology Program Office, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd, Atlanta, GA 30333, USA

^b Nebraska Health and Human Services System, Lincoln, Nebraska, 301 Centennial Mall South, Lincoln, NE 68509, USA

^c Gen-Probe Incorporated, 10210 Genetic Center Drive, San Diego, CA 92121, USA

Received 19 January 2005; received in revised form 14 March 2005; accepted 21 March 2005

Minha Avaliação Pessoal

Sucessos

- Comunicação com pacientes
- Clínica de aconselhamento e testagem
- Campanhas educativas
- Parcerias com comunidade

Minha Avaliação Pessoal

Oportunidade de melhoria

- Liberação de resultados
- Aconselhamento pós-teste
- Comunicação com pacientes

Investigação de Surto

- Verificar diagnóstico
- Confirmar surto
- Identificar e contar casos
 - Criar definição de caso
- Orientar casos no tempo e espaço
- Formular e testar hipóteses
- Planejar análises adicionais
- Implementar e avaliar medidas de controle
- Iniciar ou reforçar vigilância epidemiológica
- Disseminar achados

Lições Aprendidas

- Ser organizado e técnico
- Manter a calma
- Reconhecer a importância da logística
- Trabalhar em equipe
- Ter flexibilidade para lidar com eventos inesperados e com a mídia
- Manter o foco na saúde da população
- Fazer o melhor dentro das possibilidades

Conclusões

- Surto de hepatite C em serviço de saúde ambulatorial relacionado à contaminação de bolsas de salina
- Desrespeito às normas de controle de infecção em serviço de saúde ambulatorial
- Demora na detecção do surto
- Menor sensibilidade do ELISA para VHC em pacientes oncológicos

Medidas de Prevenção

- Respeitar normas de controle de infecção em serviços de saúde ambulatoriais
- Preferir frascos de dose única, em caso de uso de frascos multidoses, manipulá-los em áreas centralizadas
- Aprimorar vigilância epidemiológica de hepatite C
- Usar combinação de testes diagnósticos para VHC em pacientes oncológicos

Evolução dos Casos

- 33 pacientes tratados para hepatite C, 28 com resposta viral sustentada
- 2 casos de cirurgia por sangramento de varizes de esôfago
- 1 transplante hepático, óbito em maio de 2010
- 17 óbitos, 11 por conta da doença de base
- 89 processos legais, US\$ 16 milhões em indenizações

Impacto do Surto

- **Dono clínica**
 - Deixou os EUA em agosto de 2002
 - Renunciou à sua licença médica
- **Enfermeira**
 - Renunciou à sua licença profissional
- **Criação da HONOReform**

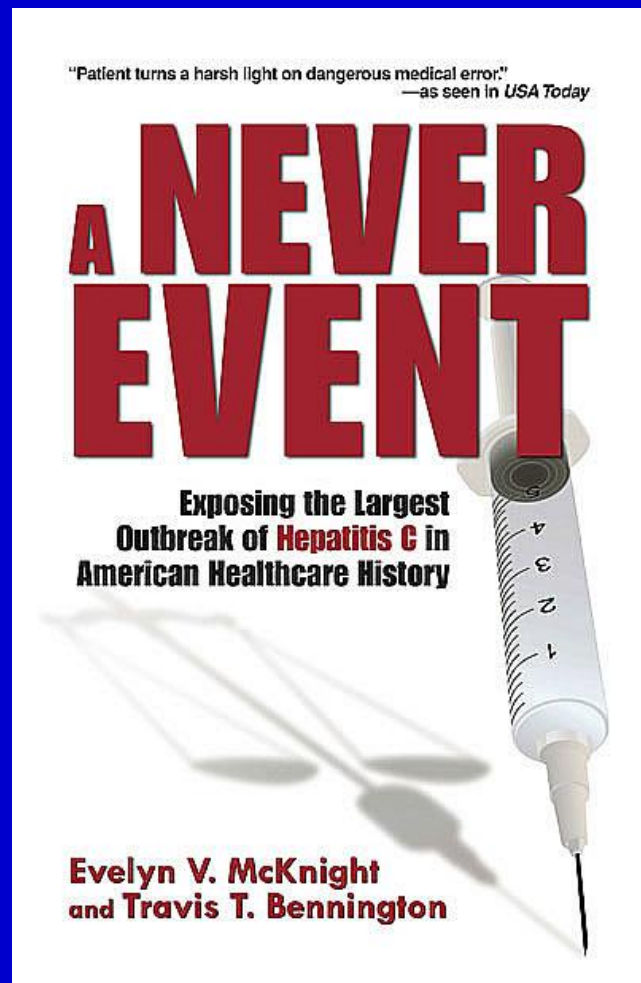
HONOReform

- **Promoção de práticas de injeção seguras**
- **Financiamento de campanhas de educação para o público em geral e profissionais de saúde**
- **Apoio na investigação de surtos**
- **Melhoria na qualidade de atendimento ambulatorial e hospitalar**

HONOReform



HONOReform



**1 ONE NEEDLE,
ONE SYRINGE,
ONLY ONE TIME.**

Safe Injection Practices Coalition
www.ONEandONLYcampaign.org

The One & Only Campaign is a public health campaign aimed at raising awareness among the general public and healthcare providers about safe injection practices.

[Learn More About Our Pilot Sites](#)

The graphic features a large blue number '1' on the left. To its right, the text 'ONE NEEDLE, ONE SYRINGE, ONLY ONE TIME.' is written in blue. Below this, there is a detailed illustration of a medical syringe. Underneath the syringe, the text 'Safe Injection Practices Coalition' and the website 'www.ONEandONLYcampaign.org' are displayed. At the bottom, there is a button with the text 'Learn More About Our Pilot Sites'.

Ponta de um Iceberg

- 620 pacientes infectados com hepatite B e/ou C em 52 surtos nos últimos 11 anos
- Maioria dos surtos em clínicas e serviços ambulatoriais
- Falta de legislação em serviços ambulatoriais
- Desrespeito às normas de controle de infecção

Referências

- An outbreak of hepatitis C virus infections among outpatients as a hematology/oncology clinic. Macedo de Oliveira A et al; Ann Intern Med. 2005 Jun 7;142(11):898-902.
- Sensitivity of a second-generation enzyme immunoassay for detection of hepatitis C virus infection among oncology patients. Macedo de Oliveira A et al; J Clin Virol. 2006 Jan;35(1):21-5.
- Outcomes of a patient-to-patient outbreak of genotype 3a hepatitis C, Mailliard ME et al, Hepatology. 2009 Aug;50(2):361-8.
- www.honoreform.org

Dra. Maria Clara Padoveze



Dra. Rosely Morales



Agradecimentos

Departamento de Saúde do Nebraska

- Kathy White
- Dennis Leschinsky
- Brady Beecham
- Norm Nelson
- Alice Fournell
- Tom Safranek
- Muitos outros

CDC

- Joe Perz
- Tara Vogt
- Beth Bell
- Ronald Moolenaar

Equipe em Fremont

- Testing clinic staff
- Medical community
- Clinic patients

Muito Obrigado

“Wash your hands and say your prayers because germs and Jesus are everywhere.”

“Lavem suas mãos e façam suas preces porque micróbios e Deus estão por toda parte.”

Naomi Judd

malexandre@cdc.gov



Muito Obrigado

“Wash your hands and say your prayers because germs and Jesus are everywhere.”

“Lavem suas mãos e façam suas preces porque micróbios e Deus estão por toda parte.”

Naomi Judd

malexandre@cdc.gov

