

## EDITORIAL

## Vigilância Sanitária e Sociedade: a ousadia de um debate

### Editores

André Luís Gemal

Isabella Fernandes Delgado

Ana Julia Calazans Duarte

Com o lançamento do primeiro número da revista **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência e Tecnologia**, neste mês de fevereiro e na perspectiva de publicarmos o próximo em maio de 2013, esperamos iniciar um longo percurso para a difusão da produção científica em vigilância sanitária. Esta iniciativa busca fortalecer o campo de conhecimento da saúde coletiva, com o olhar multi e interdisciplinar, característico da vigilância sanitária.

Esse espírito - associado à busca de qualidade, legitimidade, diálogo e abrangência, que são características que marcam nossa política editorial - norteia a publicação da revista. Além de debates, teremos artigos científicos, relatos de experiências e resenhas de livros recentemente publicados, sempre com o objetivo de buscar atender ao interesse daqueles que trabalham e pesquisam vigilância sanitária ou seus temas correlatos.

Estamos satisfeitos com a composição do primeiro número, que traz um artigo de debate sobre os agrotóxicos e a discussão de como a saúde deve se colocar na avaliação toxicológica que fundamenta a liberação de uso desses produtos no país. Qual a perspectiva que queremos nas novas regulamentações que tendem a ser publicadas? Agronegócio ou saúde? Um tema atual e mobilizador. A troca de opiniões sobre este tema continuará no segundo número.

A divulgação prévia dos artigos, denominada *ahead of print*, que vem se expandindo na comunidade acadêmica, é um recurso que a **Vigilância Sanitária em Debate** vai incorporar. Nessa situação, já havíamos divulgado o artigo "Visão complexa para uma forma complexa de agir", o segundo da revista. Nele os autores mostram que coexistem hoje várias formas de se pensar a produção de conhecimento e que a forma com que se organiza essa produção tem muito a ver com a própria organização da sociedade, da economia e do trabalho.

Dando continuidade, os textos seguintes buscam ampliar o conhecimento em campos diversos. Um, sobre o uso de medicamentos antineoplásicos em clínicas veterinárias e a discussão sobre risco ao trabalhador em saúde, apontando para a necessidade de um aumento da fiscalização e conscientização dos profissionais. Outro, sobre sequenciamento molecular de cepas causadoras de meningite, mostra a necessidade de monitoramento dos novos casos e a atenção aos aspectos epidemiológicos da doença.

Mais temas da modernidade que o primeiro número traz dizem respeito aos organismos geneticamente modificados (OGM) e sua interface com aspectos regulatórios, além de questões relacionadas a irregularidades sanitárias e suas implicações na saúde pública.

O último artigo deste número descreve o desenvolvimento de uma nova metodologia analítica para um determinado insumo farmacêutico, visando assim facilitar o monitoramento pós-mercado da qualidade do medicamento em questão. Optamos por fechar o primeiro número com este artigo como forma de homenagem à instituição que edita a revista, o INCQS, um instituto federal com laboratórios voltados para a vigilância sanitária.

Muitas das reflexões contidas nesse primeiro número indicam a necessidade de aprofundamento dos temas. Entendemos que podem ser alicerce para outras produções, principalmente por traçarem perspectiva do novo, seja no âmbito das regulamentações, das políticas públicas ou na estruturação do sistema nacional.

A diversidade mostrada neste número sinaliza ainda para uma das características da vigilância sanitária: o conhecimento técnico-científico contemporâneo associado a questões do risco sanitário e as repercussões na sociedade. Esperamos estar contribuindo, com a nossa revista, para levantarmos de forma organizada, sistematizada e referenciada academicamente temas diversos, colaborando para que o saber seja a base para a tomada de decisão na prevenção e gerenciamento do risco e proteção à população.



Agradecemos aos autores dos artigos enviados pela confiança depositada. Especialmente para aqueles que tiveram seus textos analisados e selecionados para o primeiro número. Desejamos sucesso e que venham nos presentear com muitos outros. Vocês são uma das razões da nossa vontade de colocar na rede esta revista!

Agradecemos, ainda, aos inúmeros pareceristas que confiaram no nosso desejo e dedicaram seu precioso tempo profissional para colaborar com a **Vigilância Sanitária em Debate**. Ao corpo editorial, ainda reduzido, mas que, após esse lançamento, terá da nossa parte um esforço preferencial para ser ampliado, inclusive trazendo nomes de pesquisadores de outros países, parceiros de nosso trabalho. Contamos com vocês e com todos os leitores para amplificar o nosso trabalho. Agradecemos a equipe do INCQS e aos parceiros da Fiocruz, ao Núcleo de Educação, Pesquisa e Conhecimento da Anvisa, que desde o início estiveram conosco ou colaboraram nas suas especificidades. Aos amigos que sempre nos estimularam a vencer as dificuldades. À direção do Instituto, que sempre apoiou a ideia e contribuiu financeiramente para que o projeto caminhasse. Finalmente, ao pequeno núcleo de colaboradores no INCQS, a equipe da **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência e Tecnologia** que, motivados e competentes, tornaram este trabalho possível.

**DEBATE**

## The Brazilian hazard-based cut-off criteria for pesticide registration: a critical appraisal

### Critérios de exclusão baseados em perigo adotados no Brasil para registro de pesticidas: Uma avaliação crítica

Francisco J R  
Paumgarten

*Escola Nacional de Saúde  
Pública Sergio Arouca, Fun-  
dação Oswaldo Cruz (ENSP/  
FIOCRUZ), Rio de Janeiro,  
RJ, Brasil  
paum@ensp.fiocruz.br*

#### ABSTRACT

Brazil, the world's top consumer of agricultural pesticides, adopts a unique hazard-based cut-off approach to pesticide registration. Cut-off criteria for mutagenicity, carcinogenicity, teratogenicity, hormonal disturbances and damage to reproductive organs were introduced by the Pesticide Law enacted in 1989. As far as health is concerned, law enforcement is additionally regulated by rules issued by the federal health authority (National Agency for Health Surveillance - ANVISA). Contrasting to the European Union's hazard-based cut-off criteria for pesticides, Brazilian rules do not make an exception for "negligible" exposures. Moreover, Brazilian regulations have shortcomings (e.g. no reference to relevance of Mode of Action to humans) that make cut-off criteria difficult to be put into effect. The deficiencies of regulations and difficulties to consistently apply the hazard-based cut-off criteria are appraised in this article. Adoption of a risk assessment approach or cut-off criteria based on classification into the Globally Harmonized System's hazard categories 1A and 1B is suggested.

**KEYWORDS:** Risk assessment; Hormonal disturbances; Teratogenicity; Carcinogenicity; Mutagenicity

#### RESUMO

O Brasil, líder mundial do consumo de agro-químicos, adota uma singular abordagem para registro de agrotóxicos que é baseada em critérios de exclusão quanto à periculosidade. Critérios de exclusão para mutagenicidade, carcinogenicidade, teratogenicidade, distúrbios hormonais e dano a órgãos reprodutivos foram introduzidos pela Lei de Agrotóxicos promulgada em 1989. Em relação à saúde, a aplicação da lei é também regulada por portarias publicadas pela autoridade sanitária federal (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA). Em contraste com os critérios de exclusão baseados na periculosidade que a União Européia usa para agrotóxicos, a regulamentação brasileira não faz exceção para exposições insignificantes. Além disso, a regulamentação brasileira apresenta deficiências (e.g., não faz menção à relevância do modo de ação para seres humanos) que tornam difícil a aplicação dos critérios de exclusão. As falhas dos regulamentos e as dificuldades para aplicar consistentemente os critérios de exclusão baseados na periculosidade são examinados neste artigo. Sugere-se a adoção da avaliação de risco ou de critérios de exclusão baseados na classificação quanto a periculosidade (categorias 1A e 1B) do Sistema Harmonizado Globalmente.

**PALAVRAS-CHAVE:** Avaliação de risco; Distúrbios hormonais; Teratogenicidade; Carcinogenicidade; Mutagenicidade



## Introduction

The notion that the magnitude of a toxic reaction depends on the amount of substance to which someone is exposed - or that “*the dose makes the poison*” - is a cornerstone principle of toxicological science. A direct corollary of this principle is the idea that there should always be a dose (exposure level) below which no toxicity occurs. Both notions are conveyed by the famous maxim “*All things are poison and nothing is without poison; only the dose makes a thing not a poison*” (“*Alle Dinge sind Gift und nichts ist ohne Gift; allein die dosis machts, dass ein Ding kein Gift sei.*”), enunciated by Paracelsus almost five centuries ago<sup>1</sup>. It should be highlighted that Paracelsus used the negative (“*...the dose makes a thing not a poison*”) instead of the affirmative form (“*...the dose makes a thing a poison*”) to convey his ideas<sup>1,2</sup>. Taking a top-down view of dose/exposure-toxic effect relationships, as modern toxicologists do for risk assessment, Paracelsus seemed to be far ahead of his time<sup>2</sup>.

To assess the risk of a chemical substance, today's toxicologists use data from animal and human studies to identify the hazard and uncover dose/exposure - toxic response relationships. The risk assessment process provides a rational basis for interventions (including regulatory decisions) aimed at protecting the population from health hazards posed by thousands of natural and man-made chemicals we have to live with in our increasingly technology-driven society<sup>2,3</sup>.

### Pesticide toxicity, hazard and risk

Although hazard and risk are terms commonly used by toxicologists and public health scientists, the distinction between them is not always clearly understood by non-experts.

*Hazard* is a source of potential harm or adverse health effect on someone that may or may not occur depending on certain conditions. Sometimes, however, the word hazard is employed to refer to the harm or adverse health effect produced rather than to its source. For instance, although a chemical carcinogen is generally considered a hazard, or a hazardous agent, its effect - cancer - might be at times called a hazard as well.

Risk, on the other hand, is a probabilistic concept. As far as toxicity is concerned, risk is the chance or probability that a person or animal will experience an adverse health effect if exposed (under certain conditions) to a chemical.

Therefore, while *hazard* is something or a set of circumstances that can potentially harm a person's health, *risk* is the likelihood (or probability) that a person will be harmed by a particular hazard.

The likelihood of developing an illness or getting injured after being exposed to a chemical agent depends on the level of exposure (actually, the internal dose received) as well as

on some other factors. For instance, if exposure to a toxic substance is negligible, so is the health risk associated with it. A less hazardous chemical, on the other side, may pose a significant health risk if anticipated levels of exposure in real world scenarios are high<sup>2,3</sup>.

In Brazil - since 2008 the world's top consumer of agricultural pesticides - hazard-based cut-off criteria are adopted for pesticide registration. Only if active ingredients and other ingredients pass cut-off criteria for mutagenicity, carcinogenicity, teratogenicity, damage to reproductive organs and hormonal effects, are their risks subsequently assessed for risk management purposes, such as establishing an acceptable daily intake and imposing restrictions on use. The Brazilian hazard-based approach to pesticide registration is a unique example among the world's most important regulatory scenarios. This article critically appraises potential usefulness and disadvantages of adopting such unique hazard-based cut-off criteria, and technical difficulties in consistently applying them.

### Legal and regulatory framework for pesticide registration in Brazil

According to Brazilian Pesticide Law (Federal Law No 7.802, July 11<sup>th</sup>, 1989) “*...pesticides, their ingredients and the like ...shall only be manufactured, exported, imported, commercialized and used, if previously registered by a federal agency in accordance with the guidelines and requirements of health, environment and agriculture federal authorities*”<sup>4</sup>. The law also establishes that (Art. 3<sup>rd</sup> § 6): “*...it is forbidden to register pesticides, their ingredients and related products...*” “*b) for which there is no antidote or effective treatment in Brazil*”, “*c) that have teratogenic, carcinogenic or mutagenic properties revealed by updated results from experiments conducted by the scientific community*”, “*d) that produce hormonal disturbances and damage to reproductive organs, as demonstrated by updated procedures and experiments of the scientific community*”<sup>4</sup>.

The executive Decree No 4.074 (January 4<sup>th</sup>, 2002), which regulates the enforcement of Pesticide Law, additionally states (Art 31<sup>st</sup>) that “*...studies on mutagenesis, carcinogenesis and teratogenesis, performed in at least two animal species, should be conducted in accordance with criteria accepted by recognized national or international technical-scientific institutions*”, and also clarifies what is to be considered a mutagenic compound: a substance “*...able to induce mutations, noted in at least two tests, one to detect gene mutations, carried out also with the use of metabolic activation, and the other to detect chromosome mutations*”<sup>5</sup>.

A regulation issued by *Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde* (SNVS-MS - National Secretariat of Sanitary Surveillance of the Ministry of Health,

<sup>1</sup> Paracelsus was a pseudonym adopted by Theophrastus Phillipus Auroleus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), an irreverent Swiss-German physician who mocked at the ideas - shared by most of his contemporaries - on the treatment of illnesses based on statements made by Galen, Avicenna and other classic authors. The Paracelsus maxim cited in this article is found in one of his works: The Third Defense (“Die dritte Defension”).



regulation no. 3, January 16<sup>th</sup>, 1992) provides additional information on what is to be considered a “carcinogenic” or a “teratogenic” substance, or yet a substance with “hormonal actions”, for putting into effect the Pesticide Law’s hazard-based cut-off criteria<sup>6,ii</sup>. The aforementioned health authority regulation states that:

*“1.3.2 To evaluate the carcinogenicity of pesticides, criteria used by the International Agency for Research on Cancer (IARC) and the World Health Organization (WHO) will be adopted, and substances will be considered as carcinogenic if there is: a) scientific evidence based on valid epidemiological studies of human carcinogenicity, .... b) scientific evidence based on valid data of carcinogenicity in at least two laboratory animal species, showing increased incidences of malignant tumors : - of the same type at a determined body site or organ; - in different tests, preferably using different routes of administration and several doses; - at unusual degrees with reference to incidence, site, type of tumors, or age at which it appears. The evidence is strengthened if there is a direct relationship between number of animals bearing tumors and increase in dose. It should be understood as an unusual degree a statistically significant difference compared to control group animals”<sup>6</sup>.*

*“1.3.4 A pesticide is to be considered teratogenic when there is scientific evidence of teratogenesis based on valid data in humans or in studies (undertaken) with at least two laboratory animal species. Tests on teratogenicity should include a dose high enough to produce maternal toxicity and a low dose with no effect on the dam or on the offspring”<sup>6</sup>.*

*“1.3.5 A pesticide is to be considered as having hormonal action which prevents it to be registered, when the no observed adverse effect level remains undetermined in experiments conducted with laboratory animals or in humans, (when) the hormonal change occurs at all tested doses and when the effect is not reversible upon discontinuation of administration, or exposure to the substance”<sup>6</sup>.*

Endocrine disruption is one of the most controversial issues of modern toxicology and this topic and related matters, such as low dose effects and non-monotonic dose response curves, have been on the stage during the last two decades<sup>9</sup>. The starting point of this long and heated debate was the Wingspread Conference held in Racine, Wisconsin, USA, in 1991, during which the term endocrine disruptor was coined<sup>9</sup>. It is an astonishing fact that the cut-off criterion for “hormonal actions” was introduced by the Pesticide Law two years before the Wingspread conference. It is also amazing

that health authority rules issued in January 1992<sup>6</sup> clearly stated that a substance would trigger the cut-off for hormonal action if the “no observed effect level remains undetermined in experiments”, which is consistent with the idea of “low dose effects”, one of today’s most controversial topics in toxicology.

Recently, the Brazilian regulatory agency (ANVISA) announced its plan to undertake an extensive revision of SNVS regulation no. 3, which was introduced nearly 20 years ago. Actually, a draft proposal of a new regulation is currently on the table for public comments<sup>10</sup>. According to this draft proposal, which has undergone a public consultation, hazard-based cut-off criteria for pesticide approval for commercialization and use, particularly those regarding teratogenicity, mutagenicity and hormonal actions, would become far more restrictive.

On the cut-off criterion for teratogenicity, for instance, the draft proposal (Chapter III, Art 38) states: “A pesticide is to be considered teratogenic when there is scientific evidence of teratogenesis based on valid data in humans or in at least one laboratory animal species”<sup>10</sup>.

The new criterion for characterizing a pesticide compound as mutagenic (Art 39) is also more stringent: “A pesticide is to be considered mutagenic when there is scientific evidence (along this line) based on results from at least one in vivo study on the induction of chromosome aberrations”<sup>10</sup>. Therefore, in both cases (teratogenicity and mutagenicity) positive results of a test on a single animal species are considered to be sufficient for preventing registration, without any additional comment on whether or not the mode of action in these cases is relevant to humans. It is noteworthy that, as far as the mutagenicity cut-off criterion is concerned, the new regulation proposed by ANVISA (in its Art. 39) comes into conflict with the Government Decree No. 4.074 (Art. 31), a higher ranking law, which clearly states that a pesticide is to be considered as mutagenic when it is “..able to induce mutations, noted in at least two tests, one to detect gene mutations, carried out also with the use of metabolic activation, and the other to detect chromosome mutations”<sup>5</sup>.

Nonetheless, if the new rules proposed by ANVISA are put into effect, the most draconian cut-off criterion for pesticide registration will be that for substances suspected of having hormonal actions or causing injury to reproductive organs. According to article 41 of ANVISA’s draft proposal, “A pesticide is to be considered as causing hormonal disturbances and/or damage to reproductive system (organs) if the adverse effects, irrespective of being reversible or not upon discontinuation of substance administration or exposure, are demonstrated by valid data”<sup>10</sup>. Although the term “adverse effect” is used in the aforementioned statement, what is to be interpreted as “adversity” for characterizing an endocrine and/or reproductive hazard is not entirely clear. It should be noted that

<sup>ii</sup> The Brazilian regulatory agency, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA - National Agency for Health Surveillance), was established in 1999 (Law 9.782, January 26th, 1999)<sup>7</sup>. Until then, the Secretariat of Sanitary Surveillance - with far less resources and staff than today’s agency - was the Department of the Ministry of Health responsible for enforcing the Brazilian Health Surveillance Law (Law 6.360, September 23rd, 1976) at federal level. ANVISA’s duties include, but are not limited to, regulating and approving for sale: drugs, medical devices, food products, pesticides, tobacco, cosmetics and other consumer products<sup>8</sup>.



transient changes of hormone levels are produced by stressors and by a number of stimuli and physiological conditions. They may result from adaptive (homeostatic) alterations of the organism and are not necessarily harmful. Moreover, “*hormonal disturbances and/or damage to reproductive system*” at times occur secondarily to other target organ effects, particularly if they give rise to severe systemic alterations. Since no reference is made to the context in which the “adverse effect” occurs (e.g., dose level and selectiveness towards endocrine/reproductive systems), a plain and uncritical enforcement of the foregoing new regulation statement (Art. 41)<sup>10</sup> may prevent registration of a number of pesticides the primary toxic targets of which are organs other than those of endocrine and/or reproductive systems.

### Consequences of hazard taking precedence over risk in decision-making

Since the likelihood that a person will be harmed by a particular hazard depends upon exposure (and some other conditions), in principle, risk (probability) and not hazard (potential to harm) should be used for guiding public health interventions. A great contribution along this line was the systematization of the risk assessment process by the US National Academy of Sciences (NAS) in the early 1980s<sup>11</sup>. Therefore, when the Brazilian parliament passed the Pesticide Law in 1989<sup>4</sup>, a systematized approach to risk assessment was already available and was being used worldwide to support regulatory decisions on chemicals. Although the word “risk” (“*risco*”) appears a couple of times in the law (e.g., “health and environmental risks”), it remains obscure whether it was used to refer to risk or hazard, a confusion that is often made by non-experts. At any rate, it is unclear why legislators ignored “risk assessment”, a systematic, scientifically-based, and more rational approach to decision-making than the adopted hazard-based cut-off criteria.

It is more or less obvious that pesticides that pass the hazard-based cut-off criteria established by the law may pose a higher health risk than those that failed to do it. A number of relevant health hazards are outside the set of hazards for which cut-off criteria were introduced. More importantly, however, is that, depending on the level of exposure, a slightly to moderately hazardous chemical may turn out to be a significant health risk, and vice versa, i.e., a very hazardous substance may turn out to be a negligible risk to people’s health.

Some supporters of the current hazard-based cut-off criteria for pesticide registration have argued that this would never happen in Brazil because ANVISA subsequently undertakes a risk assessment for the substances that passed the initial cut-off criteria based purely on hazard. According to them, Brazil’s unique regulatory approach would in fact offer greater protection against harmful effects of pesticides on people’s health because, after excluding the substances that potentially cause some important adverse effects (regardless of their risks), exposure would be taken into account for

risk management of the remaining ones. This is a misleading argument because it omits an important fact regarding our society’s dependence on the use of pesticides and how their market is regulated. Pesticides are needed for agriculture, to control insect-borne diseases, to exterminate domestic and urban pests, to protect wood from termites, and so on. If a particular pesticide is removed from the market (or not registered in the country) another product inevitably takes its place to fulfill existing agricultural or other needs. Therefore, a pre-selection based on hazard limits the number of substances available for a further selection based on risk and for choosing the best health risk management alternatives. Owing to this fact, a hazard-based selection, irrespective of whether it is followed by a risk assessment approach or not, is a bad option. To accomplish their mission to protect people’s health against harmful effects caused by pesticides, regulators have to keep one eye on the risk and the other on society’s need for a particular pesticide and alternatives.

Besides not consistently excluding the pesticide compounds that pose the highest health risks, hazard-based cut-off criteria are also difficult to implement. The Brazilian current regulations have a number of shortcomings that make implementation of hazard-based cut-off criteria even more difficult, error-prone and unpredictable.

### Some additional shortcomings of Brazilian hazard-based cut-off criteria

No remark on the relevance of Mode of Action to humans. As far as human health is concerned, the extent to which animal data can be extrapolated to humans is a key question for using them to put into effect a hazard-based cut-off criterion for pesticide registration<sup>2</sup>. There are many examples of substances that are carcinogenic or teratogenic to laboratory rodents but not to humans due to species-specific modes of action. The artificial sweetener saccharin and d-limonene, a monoterpene found in a variety of plant essential oils (e.g. citrus peel oil), are examples of rat bladder and kidney carcinogens, respectively, that were shown not to cause cancer in humans<sup>12,13</sup>.

The chronic treatment of male rats with high doses of d-limonene produced an increased occurrence of tubular cell hyperplasia, adenomas and adenocarcinomas of the kidney<sup>12</sup>. Similar harmful effects were not observed in female rats or in male and female mice. Further investigations demonstrated that d-limonene<sup>1,2-oxide</sup>, a metabolite of d-limonene, binds to a protein ( $\alpha_{2u}$ -globulin), leading to a progressive accumulation of “*d-limonene1,2-oxide*+ $\alpha_{2u}$ -globulin” complex within the tubular cells (as hyaline droplets) that evolves to cause tubular cell death, which in turn stimulates a compensatory cell proliferation (restorative hyperplasia) that eventually results in renal tumors<sup>12</sup>. Since humans and mice (and female rats) do not synthesize appreciable amounts of  $\alpha_{2u}$ -globulin or similar proteins, d-limonene nephropathy and renal cancers do not occur in these species (and gender)<sup>12</sup>.



Some rodent studies, including a two-generation experiment in rats, showed that sodium saccharin caused a statistically significant increase in bladder tumors in F<sub>1</sub>-generation animals, a carcinogenic effect that was greater in males than in females<sup>13</sup>. It was also found that chronic treatment with sodium saccharin induced a hyperplastic response that apparently is needed for the development of epithelial bladder tumors in treated rats. Several nicely designed experiments by Samuel Cohen and coworkers indicated that hyperplasia was secondary to mild cytotoxicity in the superficial layers of the bladder epithelium. Injury to epithelial cells was caused by formation of a cytotoxic calcium-phosphate containing precipitate in the urine after administration of high doses of sodium saccharin<sup>13</sup>. A further long-term (beginning at birth and continuing throughout life) exposure of monkeys to saccharin found no indication of increased urothelial cells proliferation or tumors and no evidence of formation of a calcium phosphate-containing urinary precipitate<sup>13</sup>. The difference between species was attributed to a much lower concentration (a 100 to 1000-fold difference) of protein in the primate urine compared to the rat and mouse urine. Additionally, rat and mouse urine is much more concentrated than primate urine<sup>13</sup>.

In both cases, further mechanistic studies have clearly demonstrated that the mode of action by which d-limonene and saccharin caused cancer in rats does not occur in humans and non-human primates. There are a number of other examples of substances that produce carcinogenic effects in rodents by a mode of action that is unlikely to occur in humans. The other way around is also true. Owing to interspecies differences, a human carcinogen may remain undetected by studies conducted in laboratory rodents.

The uncertainty regarding possible interspecies differences also holds true for teratogenicity, mutagenicity and hormonal actions. Thalidomide, for instance, is a potent human (and non-human primate) teratogen, but causes no birth defects in rats and is only a weak teratogen in rabbits<sup>14</sup>. Phenobarbital and aspirin, to cite only two of many examples, are teratogenic to rats but apparently not to humans (both are among the medicines that are most often used by pregnant women; therefore, clinical information is available regarding human prenatal exposure).

At any rate, whenever feasible, kinetic similarities/dissimilarities between test species and humans should be investigated to strengthen the predictive value of in vivo animal tests for teratogenicity, mutagenicity, carcinogenicity and hormonal actions.

The law, decree and current health authority rules on the hazard-based cut-off criteria make no comment on the relevance, to humans, of modes of action of adverse effects (cancer, birth defects/malformations, hormonal actions) in the test species. The new regulation proposed by ANVISA states that a pesticide is to be considered as carcinogenic if there is “...evidence (of carcinogenicity) in at least one experimental animal species, with a mode of action relevant to humans, or a mode of action not elucidated”<sup>10</sup>. Regarding teratogenicity,

mutagenicity and hormonal actions, however, there is no word about the relevance, to humans, of the mode of action in the test species<sup>10</sup>. The proposed new regulation would greatly benefit if a phrase such as “*unless the mode of action in the laboratory animal species under consideration is demonstrated not to be relevant to humans*” were introduced for all cases in which regulatory decisions are based on experimental data.

### Unsuitability of using teratogenicity as a cut-off criterion

Another weakness of the Pesticide Law<sup>4</sup> is that *teratogenicity* and not *developmental toxicity* was the outcome selected for application of a cut-off criterion. Although there have been inconsistencies in the use of the term, strictly speaking, “teratogenicity” refers to the ability to induce structural abnormalities (malformations) or dysmorphologies, also referred to as birth defects<sup>15</sup>. Teratogens, therefore, are biological (e.g., viruses, parasites, bacteria), chemical (e.g., drugs, environmental pollutants) or physical agents (e.g., radiation, hyperthermia) that cause malformations in developing embryos or fetuses. An increased occurrence of structural anomalies, however, is only one of several possible manifestations of adverse effects on prenatal development. In addition to a higher incidence of malformations, embryo and or fetus deaths, prenatal growth retardation (giving rise to “small for gestation age babies”) and functional disorders (some of which appear and are detected only after birth) may also occur as a result of mothers’ exposure to chemical, biological and physical agents during pregnancy. In summary, teratogenicity is a focus that is narrower than developmental toxicity and excludes a number of possible outcomes of chemical-induced harm to embryos and/or fetuses.

Furthermore, in rodent and rabbit fetuses at term, it is often difficult to distinguish malformations from (structure) deviations from the normal other than malformations (e.g., variations, retardations). The foregoing problem was addressed in a series of international workshops on harmonization of terminology and classificatory terms in developmental toxicology that were held in Berlin, Germany between 1995 and 2011<sup>16,17</sup>. During the second Berlin workshop, a consensus was achieved to put forward a scheme of classification for fetal abnormalities that consists of only two categories: “malformation and variation”, which were then defined as follows: 1) *Malformation*: “a permanent structural change that is likely to adversely affect the survival or health of the species under investigation”. 2) *Variation*: “a change that occurs within the normal population under investigation and is unlikely to adversely affect survival or health. This change might include a delay in growth or morphogenesis that has otherwise followed a normal pattern of development”<sup>16</sup>. In the subsequent five workshops, discussions among experts from academia, regulatory agencies and industries focused on a number of fetal (structural) observations that did not fit readily into one of the two categories (“grey zone anomalies”),



and for which there has been no consensus whether they are to be classified as malformations or variations. The lack of agreement on the classification of “grey zone anomalies” has been ascribed mainly to insufficient knowledge of their consequences for health and survival after birth<sup>17</sup>.

Since it has been agreed upon that teratogenicity is the ability to increase the incidence of malformations (but not the enhancement of variations only), occurrence of grey zone anomalies often leads to conflicting conclusions as to whether the substance is teratogenic (to the species under investigation) or not.

Another difficulty in consistently applying a cut-off criterion to teratogenicity is the still standing controversy on the interpretation of fetal anomalies found only at maternally toxic dose levels. Some researchers think that increases in the occurrence of fetal anomalies, noted only at doses which are overtly toxic to the dams, are likely to be effects secondary to changes of maternal homeostasis and thus should not be taken as evidence of “developmental toxicity” or “teratogenicity”<sup>18,19</sup>. Other experts, including the author of this article, think that developmental toxicity is developmental toxicity irrespective of being maternally mediated or not<sup>18</sup>. At any rate, it is questionable to classify (label) a chemical as a teratogen (and developmental toxicant) if it increases the incidence of malformations (and or variations) only at unrealistically high doses (at which severe maternal toxicity is also noted).

Along this line, to avoid misinterpretations of results from developmental toxicity studies on environmental chemicals, Erminio Giavini and Elena Menegola have recently suggested that the upper limit of tested dose range should be “*the maximum dose unable to produce maternal toxic effects extrapolated by previous short term toxicity studies*”<sup>19</sup>. Guidelines for developmental toxicity studies generally require that the highest dose(s) should induce some signs of maternal toxicity. The OECD guideline 414 (Prenatal Developmental Toxicity Study), for instance, states that: “*the highest dose should be chosen with the aim to induce some developmental and/or maternal toxicity (clinical signs or a decrease in body weight) but not death or severe suffering*”<sup>20</sup>. Although Brazilian regulation (SVS No. 3, 1992) requires testing “*...a dose high enough to produce maternal toxicity...*”, it makes no recommendation on the upper limit of tested dose range based on severity of maternal toxic effects<sup>6</sup>.

Finally, it should be stressed that both controversial matters (i.e., to distinguish malformations from variations and the role of maternal toxicity) are less critical issues if a risk assessment rather than a hazard-based approach is adopted for decision-making on pesticide registration.

### EU hazard-based criteria for labeling and registration of pesticides

As aforementioned, the Brazilian hazard-based cut-off criteria for pesticide registration are unique in the world. In the US, the Environmental Protection Agency (EPA) adopts a

risk assessment approach to regulatory decision-making on pesticides. A hazard-based cut-off approach is employed for pesticide labeling and placing on the market in the EU<sup>21</sup>. There are, however, marked differences between the cut-off criteria that have been adopted in Brazil since 1989, and those introduced in the European Union in 2009. The differences between Brazilian and European Union cut-off criteria are summarized in Table 1.

The EU Directive 91/414, concerning the placing of plant protection products (pesticides) on the market, which entered into force on July 15<sup>th</sup>, 1991, stipulated that active substances contained in pesticide products must be assessed regarding possible risks for humans and animals<sup>22</sup>. More recently, the Plant Protection Products Regulation (EC) No. 1107/2009 introduced a hazard-based approach to regulatory decisions<sup>21</sup>. According to this regulation, “*An active substance, safener or synergist shall only be approved if ... it is not or has not to be classified as ...mutagen category 1A or 1B,...carcinogen category 1A or 1B ...\*, ..is not considered to have endocrine disrupting properties that may cause adverse effects in humans ...\*;. ...\* unless ... exposure of humans is negligible*”<sup>21</sup>.

The EU, therefore, has recently moved from using risk assessment to adopting hazard-based cut-off criteria to place pesticides on the market. Nonetheless, contrasting to Brazil, where cut-off criteria are based purely on health hazards, cut-off criteria adopted by the EU also take into account whether or not anticipated human exposures are negligible (*unless ... exposure of humans is negligible*). By a negligible exposure it is meant (Regulation (EC) 1107/2009) that “*...the product would be used in closed systems or in other conditions excluding contact with humans and that residues of the active substance, safener or synergist concerned in food and feed do not exceed the default value set in accordance with point (b) of Article 18(1) of Regulation (EC) No 396/2005 (European Council 2005), which is 0.01 mg/kg food*”<sup>21</sup>. More pragmatic and better scientifically-based definitions of “negligible exposure” have also been suggested, such as using the concepts of margin of exposure (MOE) or threshold of toxicological concern (TTC)<sup>23,24,25</sup>.

It is of note that EU cut-off criteria take advantage of hazard categories described in the “*Guidance on Classification, Labelling and Packing (CLP) of substances and mixtures*” (Regulation (EC) No 1272/2008),<sup>26</sup> which are essentially the same of the United Nations’ “*Globally Harmonised System of Classification and Labeling of Chemicals*” (GHS)<sup>27</sup>. CLP/GHS classification scheme categories 1A (known) and 1B (presumed) are for known or presumed human mutagens, carcinogens, and reproductive toxicants<sup>26,27</sup>. Classification into category 1A is largely based on evidence obtained directly from humans, while allocation to category 1B is based on data from animal studies. In both cases the strength of evidence is taken into account for classificatory purposes. Chemicals for which there is “some” evidence are put into Category 2 (suspected human toxicant) while those chemicals that epidemiological studies



Table 1. Comparison of Brazilian current rules, and changes proposed by ANVISA (draft proposal), with European Union rules for triggering hazard based cut-off criteria for placing pesticides on the market.

Level of Exposure	Brazilian rules		European (EU) rules
	Current rules (1992)	Draft Proposal rules (2011)	
Level of Exposure	No mention to exposure	No mention to exposure	Not applicable if exposure of humans is negligible
Mode of action (MOA)	(Ir)relevance of MOA to humans not considered	(Ir)relevance of MOA to humans not considered <sup>5</sup>	Not applicable if MOA is shown not to be relevant to humans
Mutagenicity	Positive in at least two tests, gene mutation in vitro and in vivo clastogenicity	Positive in at least one in vivo test for induction of chromosome aberrations	CLP/GHS categories 1A (known) or 1B (presumed) human mutagen
Carcinogenicity	Evidence in humans and or positive in at least two species, dose-effect relationship strengthens the evidence	Evidence in humans and or in at least 2 species, and or in at least one species with a MOA either relevant to humans or not elucidated yet. <sup>5</sup>	CLP/GHS categories 1A (known) or 1B (presumed) human carcinogen
Teratogenicity	Evidence in humans or positive in at least two species. The highest dose tested should be maternally toxic. No comment on the interpretation of fetal malformations found only in the presence of maternal toxicity.	Evidence in humans or positive in at least one species	No specific cut-off criterion
Toxicity to reproduction	No cut-off criterion	No cut-off criterion	CLP/GHS categories 1A (known) or 1B (presumed) human reproductive toxicant
Hormonal actions or endocrine disrupting effects	Applicable only to irreversible hormonal changes (all tested doses) and if NOAEL remains undetermined	Applicable also to reversible hormonal changes; what is to be considered an adverse effect is unclear	Applicable if pesticide has endocrine disrupting properties that may cause adverse effects in humans

<sup>5</sup> Only for carcinogenicity draft proposal rules make a remark on the relevance of the MOA to humans. The rule, however, is not entirely clear. As written (in Portuguese) the reader may misinterpret that a positive result in two animal species would trigger the cut-off for carcinogenicity even if, for both species, the MOA is shown not to be relevant to humans. The text should be rephrased to make it clearer that cut-off shall not be triggered if MOA is demonstrated not to be relevant to humans.

have proved to be not hazardous to humans, and those that have not been studied yet remain unclassified<sup>26,27</sup>. It is of note that allocation to hazard category 2 does not prevent a pesticide from being placed on the market according to EU cut-off criteria<sup>21</sup>. The CLP/GHS classification scheme also takes into consideration other facts depending on the particular hazard category. For instance, presumed human reproductive toxicants (category 1B) should exhibit “... clear evidence of an adverse effect....in the absence of other toxic effects,... or (that) adverse effect is considered not to be a secondary non-specific consequence...”<sup>26,27</sup>. Moreover, relevance of mode of action to humans is also addressed (if “mechanistic information raises doubt about relevance for humans, classification in Category 2 may be more appropriate.”)<sup>26,27</sup>.

Although still being basically a hazard-based cut-off approach, the EU decision-making process on pesticides incorporates elements of risk assessment, i.e., the idea that if exposure is very low (“negligible exposure”) the substance will pose no health risk. What is to be considered a “negligible exposure”, without previously assessing the risk of the substance under consideration, however, is a debatable topic and thus a weakness of the EU approach compared to the risk assessment process adopted by the US EPA.

At any rate, compared to the EU approach based on CLP/GHS classification (hazard categories 1A and 1B), the hazard-based cut-off approach currently adopted in Brazil has plenty of deficiencies and is a worse option if the goal is to put into effect regulatory decisions on pesticides aimed at protecting public health.

### Concluding remarks

Hazard-based cut-off criteria do not take into account the “level of exposure”. Since the likelihood of being harmed by a chemical substance depends on exposure, approaches based only on hazard do not provide a rational basis for regulatory decisions. For guiding regulatory decisions on chemicals, health risk (probability to harm) should always take precedence over hazard (potential to harm).

Brazil adopts hazard-based cut-off criteria (mutagenicity, carcinogenicity, teratogenicity, hormonal actions) for pesticide registration<sup>4</sup>. Contrasting to the EU cut-off criteria for plant protection products that exempt “negligible” exposures<sup>21</sup>, the Brazilian cut-off criteria are based purely on hazard, i.e., they do not take exposure into account. Additionally, a number of shortcomings (e.g. no clear reference to the strength of evidence and to the relevance of the Mode of



Action to humans) of the Pesticide Law and health authority regulations make the Brazilian cut-off criteria difficult to be consistently implemented. A draft proposal of a new regulation on pesticides has been recently published by ANVISA and is on the table to receive criticisms and comments<sup>10</sup>. As a rule, the proposed changes are not based on sound toxicological science principles and make implementation of cut-off criteria far more restrictive. This particularly holds true for proposed new rules to put into effect cut-off criteria for teratogenicity and hormonal actions. According to the draft proposal, “*evidence of teratogenesis in at least one laboratory animal*” would trigger the cut-off criterion<sup>10</sup>. No remark is made, however, on exemption if the mode of action is shown not to be relevant to humans. The proposed rules for triggering a cut-off criterion for hormonal actions are even more drastic. ANVISA proposes that any hormonal disturbance, irrespective of being reversible or irreversible upon treatment discontinuation, would trigger the cut-off criterion for hormonal action<sup>10</sup>. Again no remark is made on relevance to humans. It also remains unclear what is to be considered an adverse effect resulting from a reversible hormonal disturbance.

Brazil has become the world’s largest consumer of agricultural pesticides and there has been growing concern about the adverse health consequences of uncontrolled and careless use of such products in some rural areas. The time has come to move from cut-off criteria based purely on hazard to risk assessment, which is a more rational, reliable, flawless, and effective approach to health risk management purposes. Any amendment to a Federal law (Pesticide Law), however, has to be discussed and approved by the parliament before being enforced. A cut-off approach based primarily on hazard but also incorporating “negligible exposure” as an exemption - as adopted by EU - is an alternative that does not require changing the Pesticide Law. It can be put into effect by a lower ranking regulation issued by the health authority (ANVISA). Along this line, Brazil would also greatly benefit from taking advantage of GHS hazard categories 1A and 1B<sup>27</sup> as cut-off criteria for mutagenicity and carcinogenicity. The potential to induce malformations (“teratogenicity”) is part of a more comprehensive GHS category (“toxicity for reproduction”) and thus it is needed to redefine 1A and 1B categories for this particular hazard-based cut-off criterion. As far as hormonal actions are concerned, however, the current rules (SNVS regulation No. 3, January 16<sup>th</sup>, 1992)<sup>6</sup> make more sense than those proposed by ANVISA in January 2011<sup>10</sup>. According to the current rules, a cut-off for hormonal actions is triggered if “no observed adverse effect levels remains undetermined” and “the effect is not reversible” upon discontinuation of exposure, whereas the proposed new rules do not make an exception to the existence of an experimentally determined NOAEL (no observed adverse effect level) and triggers the cut-off even if hormonal changes are reversible. Reversible hormonal alterations are not necessarily harmful and experimentally derived NOAELs are reliable tools that can be used by regulators to manage health risks. As reminds us one

of the most fundamental concepts of the modern science of toxicology, foreseen by Paracelsus nearly 500 years ago, the dose (exposure) “*makes a substance not a poison*”.

### Acknowledgments

The author is the recipient of a research fellowship from the Brazilian National Research Council - CNPq. A research project on Risk Assessment of Chemical Substances is currently supported by an INOVA-ENSP grant given to the Laboratory of Environmental Toxicology, Department of Biological Sciences of the National School of Public Health-FIOCRUZ.

### References

1. Deichmann WB, Henschler D, Holmstedt B, Keil G. What is there that is not a poison? A study of the Third Defense by Paracelsus. *Archives of Toxicology*. 1986; 58: 207-13.
2. Paumgartten FJR. Risk Assessment for Chemical Substances: The Link between Toxicology and Public Health. *Cadernos de Saúde Pública*. 1993; 9(4): 439-47.
3. Paustenbach DJ. Important recent advances in the practice of health risk assessment: Implications for the 1990’s. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 1989; 10: 204-43.
4. Brasil. Lei n° 7.802, de 11 de Julho de 1989. Dispõe sobre agrotóxicos, seus componentes e afins. *Diário Oficial da União*. 12 jul. 1989.
5. Brasil. Decreto n° 4.074, de 4 de Janeiro de 2002. Regulamenta a Lei No 7.802. *Diário Oficial da União*. 8 jan. 2002.
6. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria n° 03, de 16 de Janeiro de 1992. Diretrizes e exigências referentes à autorização de registro, renovação de registro e extensão de uso de produtos agrotóxicos e afins. *Diário Oficial da União*. 4 fev. 2011. Disponível em: [www.anvisa.gov.br/legis/portarias/03\\_92.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/03_92.htm).
7. Brasil. Lei n° 9.782, de 26 de Janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 27 jan. 1999; Seção 1:1-6.
8. Brasil. Lei n° 6.360 de 23 de Setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária. *Diário Oficial da União*. 24 set. 1976; Seção 1: 12647.
9. Paumgartten FJR. Adverse health consequences of environmental exposure to “Endocrine Disruptors”. *Annual Review of Biomedical Sciences*. 2003; 5: 45-55.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Consulta Pública n° 02, de 25 de Janeiro de 2011. Proposta de Regulamento Técnico, para critérios e exigências para avaliação toxicológica de agrotóxicos, componentes e afins. *Diário Oficial da União*. 28 jan 2011; Seção 1: 80.
11. National Academy of Sciences (US). Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process. Washington, DC: National Academy Press; 1983.
12. Whysner J, Williams GM. D-limonene mechanistic data and risk assessment: absolute species-specific cytotoxicity,



- enhanced cell proliferation, and tumor promotion. *Pharmacol Ther.* 1996; 71(1-2): 127-36.
13. Takayama S, Sieber SM, Adamson RH, Thorgeirsson UP, Dalgard DW, Arnold LL, Cano M, Eklund S, Cohen SM. Long-term feeding of sodium saccharin to nonhuman primates: implications for urinary tract cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90(1): 19-25.
  14. Brent RL. Utilization of animal studies to determine the effects and human risks of environmental toxicants (drugs, chemicals, and physical agents). *Pediatrics.* 2004; 113(4 Suppl): 84-95.
  15. Black DL, Marks TA. Inconsistent use of terminology in animal developmental toxicology studies: a discussion. *Teratology.* 1986; 33(3): 333-8.
  16. Chahoud I, Buschmann J, Clark R, Druga A, Falke H, Faqi A, Hansen E, Heinrich-Hirsch B, Hellwig J, Lingk W, Parkinson M, Paumgartten FJ, Pfeil R, Platzek T, Scialli AR, Seed J, Stahlmann R, Ulbrich B, Wu X, Yasuda M, Younes M, Solecki R. Classification terms in developmental toxicology: need for harmonisation. Report of the Second Workshop on the Terminology in Developmental Toxicology Berlin, 27-28 August 1998. *Reprod Toxicol.* 1999; 13(1): 77-82.
  17. Paumgartten F, Solecki R, Buschmann J, Clark R, Grote K, Rauch M, Chahoud I. Harmonization of terminology in developmental toxicology: the quest for a more precise description and a harmonized classification of fetal observations. *Reprod Toxicol.* 2009; 27(1) 8-13.
  18. Paumgartten FJ. Influence of maternal toxicity on the outcome of developmental toxicity studies. *J Toxicol Environ Health A.* 2010; 73(13-14): 944-51.
  19. Giavini E, Menegola E. The problem of maternal toxicity in developmental toxicity studies. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2012; 62(3):568-70.
  20. Organization for Economic Co-operation and Development. Prenatal Developmental Toxicity Study. Paris: OECD; 2001 (OECD Guideline for Testing of Chemicals No. 414). Disponível em: [www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects).
  21. European Union. Regulation (EC) n° 1107/2009 of the European Parliament and the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC. Official Journal of the European Union. 2009 Nov. 24; 52(L309): 1-50.
  22. European Commission. Council Directive 91/414/EEC of 15 July 1991 concerning the placing of plant protection products on the market. Brussels: European Commission; 1991. Disponível em: [http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/legal\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/legal_en.htm)
  23. Barlow S, Schlatter J. Risk assessment of carcinogens in food. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010; 243(2): 180-90.
  24. Pratt I, Barlow S, Kleiner J, Larsen J C. The influence of thresholds on the risk assessment of carcinogens in food. *Mutat Res.* 2009; 678(2): 113-117.
  25. Kroes R, Kleiner J, Renwick A. The threshold of toxicological concern concept in risk assessment. *Toxicol Sci.* 2005; 86(2), 226-230.
  26. European Chemicals Agency. Guidance on the Application of the CLP Criteria. Guidance to Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures. Helsinki: ECHA; 2009. Disponível em: <http://echa.europa.eu>
  27. United Nations, Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). 4th ed. New York: United Nations; 2011. (ST/SG/AC.10/30/Rev.4).

Data de recebimento: 3/7/2012

Data de aceite: 24/9/2012

ARTIGO

## Visão complexa para uma forma complexa de agir Complex vision for a complex form of action

**Maria Cecília de Souza  
Minayo**

*Centro Latino-Americano  
de Estudos de Violência e  
Saúde Jorge Careli, Escola  
Nacional de Saúde Pública  
Sergio Arouca, Fundação  
Oswaldo Cruz (ENSP/FIO-  
CRUZ), Rio de Janeiro, RJ,  
Brasil  
cecilia@claves.fiocruz.br*

**José Júlio Martins  
Tórres**

*Universidade de Fortaleza  
(UNIFOR), Fortaleza, CE,  
Brasil  
juliotorres@unifor.br*

### RESUMO

Este artigo contém uma introdução à abordagem científica denominada “pensamento complexo”, complementa a visão tradicional e racionalista da ciência, oriunda do século XVII. Os autores mostram que coexistem hoje várias formas de se pensar a produção de conhecimento. Evidenciam também que a forma com que se organiza essa produção tem muito a ver com a própria organização da sociedade, da economia e do trabalho. Por exemplo, a ciência tradicional se desenvolveu a partir da lógica da revolução industrial. Já o pensamento complexo é fruto tanto das transformações sociais como de descobertas científicas atuais e relevantes na Física, na Matemática, na Biologia, na Cibernética e nas Ciências Sociais. O texto termina mostrando que a visão complexa da ciência é fundamental para transformar as formas de pensar e de agir em saúde, particularmente, para a vigilância sanitária, para a formação de pessoas e para a gestão dos serviços.

**PALAVRAS-CHAVE:** Pensamento científico; Teoria da Complexidade; Ciência tradicional; Racionalismo

### ABSTRACT

This article contains an introduction to the scientific approach called “complex thought” that complements the traditional view of science and rationalism, coming from the seventeenth century. The authors show that coexist today several ways of thinking about knowledge production. Also show that the way that production is organized has a lot to do with the very organization of society, economy and labor. For example, the rationalist science has developed from traditional logic of the industrial revolution. Already, complex thinking is fruit of contemporary social changes and relevant scientific discoveries in physics, mathematics, biology, cybernetics and social sciences. The text ends by showing that the complex view of science is essential to transform the ways of thinking and acting on health, particularly for surveillance, to train people and for the management of services.

**KEYWORDS:** Scientific thought; Theory of complexity; Traditional science; Rationalism



## Introdução

O vocabulário científico atual cada vez mais vem incorporando termos como interdisciplinaridade, multidisciplinaridade, transdisciplinaridade, interprofissionalidade, multiprofissionalidade, interfaces e interrelações, indicando a busca por conhecimentos, análises e ações menos pontuais e menos unívocas, que mostrem os fenômenos em suas várias dimensões e conexões. Essa busca tem a ver com vários tipos e níveis de transformações: mudanças econômicas, políticas e sociais trazidas na esteira da revolução no mundo da informação e da comunicação; compressão da noção de tempo e espaço; e certo mal-estar em relação à ciência parcelizada que tomou corpo a partir do século XVII, no contexto da modernidade industrial. Tais movimentos transformadores vêm criando uma nova visão a que se costuma denominar “pensamento complexo”, corroborada por várias teorias em desenvolvimento nos campos da Física, da Biologia, da Cibernética e das Ciências Sociais e Humanas. Também no âmbito da produção científica e da prática da Vigilância Sanitária essa necessidade vem se impondo, uma vez que a Vigilância Sanitária é um campo de observação e de atuação que só pode ser eficaz se articular adequadamente conhecimentos da Biologia, da Farmacologia, da Química, das Ciências Sociais e da Administração.

Abordagens complexas seriam impensáveis no âmbito do racionalismo científico, embora a junção ou a articulação de saberes sempre tenha ocorrido na prática de pesquisa, ainda que não de forma epistemologicamente reconhecida. Até hoje, e em geral, os cientistas tradicionais tendem a desqualificar as novas formas de pensamento, aferrados que estão ao paradigma do século XVII. Na atualidade, o desenvolvimento econômico e social que incorpora mais de 60% de conhecimento científico e tecnológico - e esse percentual vem se intensificando no século XXI - exige combinações de disciplinas e intercessão com outras formas de saber, um desafio que foi gestado no seio da própria ciência tradicional.

Os termos para se referir ao pensamento complexo são vários: “teoria dos sistemas complexos”<sup>1</sup>; “teoria dos sistemas dinâmicos”<sup>2</sup>; “teoria das estruturas dissipativas”<sup>3,4</sup>; “teoria da complexidade e de auto-organização dos seres vivos”<sup>5</sup>; “redes autopoieticas”<sup>6</sup>; e “sistemas sociais autopoieticos”<sup>7</sup>. Muitos dos cientistas que criaram esses conceitos dentro da Física, da Química, da Biologia, da Cibernética e das Ciências Sociais e Humanas ultrapassaram os limites de suas disciplinas e desenvolveram um pensamento filosófico que fundamenta suas propostas.

Dois pontos precisam ficar claros nesta introdução: (1) o pensamento complexo não é uma negação da ideia de disciplina. É importante lembrar que o conhecimento científico tradicional, fundado na divisão disciplinar, propiciou e continua a propiciar progressos importantes para a ciência e para a sociedade. O que se aborda aqui é que até o desenvolvimento disciplinar pode ser pensado de forma complexa, de modo a integrar (e não a repelir) as inter-relações dentro do próprio

campo e com outros saberes, como é caso da articulação entre filosofia, arte e mundo da vida<sup>8</sup>. Na verdade, qualquer abordagem disciplinar, embora marcada por uma racionalidade simplificadora, sempre teve uma constituição complexa, seja quando confronta técnicas, empiria, relação com o contexto, papel da imaginação e racionalidade da verificação, seja quando observa sua contingência dentro do contexto histórico e social em que é desenvolvida<sup>9</sup>; (2) há muitas formas de se observar a complexidade de um fenômeno como, por exemplo, quando se realiza a triangulação de técnicas, de métodos e de conceitos. E, igualmente, é importante ressaltar que a interdisciplinaridade gera um saber mais complexo que o da unidisciplinaridade, pois trabalha com múltiplas intercessões do conhecimento:

*“a ciência é intrinsecamente, historicamente, sociologicamente, eticamente complexa. (...) É dessa complexidade que se desviam os cientistas burocratizados ou formados de acordo com as formas clássicas de pensamento (...) que não conseguem conceber que existam disciplinas que possam se coordenar em volta de uma concepção organizadora comum” (p. 8)<sup>9</sup>.*

No entanto, a maioria dos autores referenciais citados ressaltam a importância de ir além das disciplinas e da combinação entre elas, quando estão marcadas pela lógica da racionalidade tradicional.

Este texto é despretensioso. Visa apenas a uma introdução ao tema e tem caráter reflexivo. Apresenta-se uma exposição das principais características da ciência tradicional, do pensamento complexo e das possibilidades de aplicação dessa forma de pensar e atuar, na formação de pessoas e de gestores na área da saúde. Como quase tudo que tem sido produzido sobre as teorias dos sistemas complexos, este artigo se apoia em várias produções anteriores e se propõe a introduzir a abordagem a partir de alguns argumentos de autores seminais, como Bertalanffy, 1972<sup>1</sup>; Prigogine, Stengers, 1996<sup>3</sup>; Prigogine, 2003<sup>4</sup>; Atlan, 1979<sup>5</sup>; e Luhmann, 2006<sup>7</sup>.

## Método

Este é um artigo teórico que faz uma leitura direcionada a partir de trabalhos de alguns pensadores, sobre a teoria dos sistemas complexos, em complemento aos princípios da ciência tradicional. Ele será dividido em três partes: rápida descrição da visão mecanicista-mercadológica de mundo; avanço dos estudos dos sistemas complexos; e questões sobre como pensar a formação de pessoas e a gestão a partir dessa “nova ciência”. O termo “nova ciência” é aqui entendido não como o nascimento de uma disciplina e, sim, como uma forma diferenciada de se abordar a realidade e de se atuar sobre ela. Conforme Luhmann (2006)<sup>7</sup>, a teoria dos sistemas complexos é importante para se observar e se descrever a realidade. E poder-se-ia completar: também é fundamental para se mudarem as práticas sociais.

São os seguintes os principais autores mencionados nesta argumentação:



(1) Karl Ludwig Von Bertalanffy, um biólogo nascido na Áustria em 1901 e que desenvolveu estudos sobre a Teoria Geral dos Sistemas (1972), nos Estados Unidos, a partir de 1920. Esse autor faz uma crítica contundente à visão cartesiana do mundo e à visão fragmentada da ciência. Toda a sua concepção é de que existe uma relação sistêmica e de estrutura hierárquica nos seres vivos de forma que a base são os átomos e as moléculas, enquanto o topo são as organizações sociais e políticas. Existe uma interação entre elas, mas as últimas nunca podem ser reduzidas às primeiras.

(2) Ilya Prigogine, um químico-filósofo que nasceu em Moscou em 1917 e viveu na Bélgica, onde faleceu em 2003. Recebeu o Prêmio Nobel por seus estudos em termodinâmica de processos reversíveis e pela formulação da teoria das estruturas dissipativas. Seu trabalho faz uma ponte entre as ciências naturais e as ciências sociais, entre a teoria dos sistemas e a termodinâmica. Desenvolveu conceitos importantes para a teoria da complexidade, como o indeterminismo dos sistemas não lineares, o problema da incerteza, da instabilidade, da auto-organização e da autorregulação dos sistemas vivos.

(3) Henri Atlan, biólogo molecular e filósofo, nasceu na Argélia em 1933 e ainda trabalha como Professor e Pesquisador da École de Hautes Études em Sciences Sociales de Paris. Tem vários trabalhos sobre os sistemas complexos de auto-organização dos seres vivos. Seus estudos contemplam desde o comportamento das células até as sociedades humanas.

(4) Edgar Morin, nasceu na França em 1921, é antropólogo, sociólogo e filósofo, continua como Professor emérito do Centre National de la Recherche Scientifique em Paris e tornou-se um grande pensador da teoria da complexidade para as áreas de Ciências Sociais e Humanas.

(5) Niklas Luhmann, nasceu na Alemanha em 1927 e lá morreu em 1998, sendo considerado um dos mais importantes representantes da Sociologia alemã, junto com Habermas (1987)<sup>9</sup>. Luhmann elaborou um tipo específico de teoria e método para analisar a sociedade como um sistema autopoiético. Sua contribuição mais significativa é a renovação da teoria dos sistemas, baseada numa mudança paradigmática fundamental: passar da distinção do todo e das partes para a distinção de sistema e entorno, tendo como referência o conceito de complexidade. A relevância desse conceito se faz presente em diversas partes de sua teoria.

## Discussão

Para Castells (1999)<sup>10</sup>, a humanidade está passando por uma mudança de época, saindo do industrialismo e entrando no tempo do informacionalismo, no qual passam a predominar a informação, o conhecimento e a comunicação. De acordo com Silva, Peláez e Romero (2001)<sup>11</sup>, existem três visões de mundo em conflito no contexto da atual mudança de época: visão mecanicista de mundo, visão econômica de mundo e visão holística de mundo.

### 1. Visão mecanicista de mundo

Desde o século XVII, a metáfora mecanicista tem sido dominante para o entendimento da natureza, da sociedade e das organizações. O marco conceitual dessa visão de mundo – o racionalismo científico – concebeu uma realidade objetiva e governada por leis físicas e matemáticas exatas. Para isso muito contribuíram as teorias de Descartes (que viveu entre 1596 e 1650) e as teorias de Newton (1645-1727), que legitimaram o mecanicismo e validaram suas implicações: linearidade, monocausalidade, determinismo, reducionismo e imediatismo. A Física newtoniana se ligam as ideias de universo determinista e a redução dos objetos de conhecimento a causas últimas. Descartes, por sua vez, propugnou o desenvolvimento de uma matemática universal, capaz de unificar os diferentes campos do conhecimento, sob o argumento de que tudo poderia ser derivado de causas primeiras<sup>12</sup>. A ordem matemática corresponderia à ordem natural das coisas com suas leis simples, imutáveis e universais.

É importante assinalar que a visão mecanicista da ciência e do mundo corresponde, historicamente, à revolução e ao desenvolvimento do capitalismo industrial em que se privilegiavam (e na maioria dos casos ainda se privilegia) a produção em massa, a divisão espacial do trabalho, a uniformidade e a padronização dos produtos, a organização vertical dos processos e dos trabalhadores, a divisão de trabalho parcelizada, a especialização das tarefas, a rigidez organizativa e o consumo de massa. Esse modo de produção ocorreu *pari passu* com o desenvolvimento do Estado-Nação, regulador da produção e do trabalho e, sobretudo na Europa, promotor do bem-estar social. Por conta disso, a tecnociência passou a ser um fator de transformação para aumentar a eficiência produtiva, levando à especialização científica, descontextualizada e desvinculada dos valores humanos, gerando uma “ciência para a eficiência”<sup>11</sup>.

Dentro da concepção mecanicista da ciência sempre foram importantes alguns pressupostos: (1) admitir para as coisas somente causas que sejam verdadeiras, observáveis e bastem para explicar os fenômenos; (2) aos efeitos naturais de fenômenos da mesma espécie correspondem as mesmas causas; (3) o universo é ordenado e harmônico, podendo ser descrito por leis elegantes e simples, sendo a simplicidade ontológica o princípio básico dessa epistemologia; (4) o exercício investigativo consiste na pura representação da matéria, não devendo existir nenhum desnível substancial entre o pensamento e a realidade. Descartes (1980)<sup>12</sup> argumentava que há uma medida exata das coisas a ser conferida por meio das seguintes regras básicas: (1) verificar se existem evidências reais e indubitáveis acerca do fenômeno a ser pesquisado; (2) dividi-lo ao máximo em suas unidades mais simples para estudá-las por parte; (3) agrupar novamente as unidades estudadas em um todo verdadeiro; e (4) enumerar todas as conclusões e princípios utilizados, a fim de se manter a ordem do pensamento.

Como consequência da concepção mecanicista, aconteceu uma fragmentação da ciência que se subdividiu numa infinidade



de campos de conhecimento e disciplinas e se tornou cada vez mais especializada e mais surda ao senso comum e ao mundo da vida (Habermas, 1987)<sup>8</sup>. Da mesma forma, a pretensa objetividade científica gerou um fechamento disciplinar dos parâmetros internos de fidedignidade e autonomia, acompanhados por uma indiferença generalizada em relação a critérios éticos e morais, pois, dentro dessa visão valores são vistos separados dos fatos e obstáculos a serem superados na construção de uma ciência neutra. Morin (2003)<sup>13</sup> comenta que o divórcio da razão e emoção - simbolizado no divórcio da ciência e da arte, da filosofia e do mundo da vida - é o maior responsável pelo distanciamento da ética em pesquisa.

A visão mecanicista de mundo afetou profundamente todas as áreas de conhecimento e foi corroborada pelo desenvolvimento tecnológico por ela propiciado e pela filosofia positivista, que tomou corpo no século XIX, através de pensadores importantes, como Augusto Comte (1980)<sup>14</sup>, cujas obras, entre as quais "Plano de trabalhos científicos para reorganizar a sociedade" (publicada em 1822) e "Curso de Filosofia Positiva", (publicada em 1830), foram divulgadas na Europa e em várias partes do mundo. Seu ideário se expressou não apenas na prática científica como também na ação social. No Brasil a filosofia positivista influenciou as ideias dos primeiros republicanos e o lema "Ordem e Progresso", escrito na bandeira nacional, é fruto dessa ideologia.

Em resumo, o pensamento mecanicista se configura a partir de premissas como: ordem das coisas, regularidades e leis universais, tendo apenas a matemática como base de qualquer conhecimento e de qualquer possibilidade de sistematização do real. A máquina e o relógio são as metáforas perfeitas dessa cosmovisão que teve sustentação histórica no desenvolvimento industrial marcado pelos processos de produção rígidos, cronometrados, parcelizados e hierarquizados.

## 2. Visão econômica de mundo

No final dos anos 1970, com a revolução econômica apoiada na Tecnologia da Informação, uma nova versão para a visão mecanicista de mundo tornou-se patente. A metáfora da máquina foi substituída pela do mercado, fazendo surgir a visão econômica de mundo. Além do capital tangível, passou a existir o capital intangível representado pela informação. As organizações continuaram funcionando como máquinas, mas relacionando-se como provedoras do mercado global. As pessoas passaram a ser consideradas como "capital humano", ou seja, como um fator de produção, ou como "capital intelectual", ou seja, como mercadoria.

Aprofundou-se a visão segundo a qual o mundo passou a ser considerado como um grande mercado sem sociedades - no qual as transações comerciais prevalecem sobre as relações sociais - constituído por investidores, provedores, produtores, processadores, competidores, vendedores e consumidores, numa contínua luta pela sobrevivência. A tecnociência passou a ser concebida e utilizada como provedora de processos, produtos e serviços para aumentar a competitividade, seguindo uma racionalidade econômica cada vez mais dirigida

para o lucro, tornando-se assim um tipo de "ciência para a acumulação" (Silva, Peláez, Romero, p. 9)<sup>11</sup>.

A visão mecanicista e a visão econômica têm características muito semelhantes e se complementam. Na realidade poder-se-ia dizer que a primeira está a serviço da segunda, ou seja, a visão mecanicista está a serviço do mercado. Por isso, neste trabalho essas duas visões passam a ser integradas com o nome de visão mecanicista-mercadológica de mundo.

## 3. Visão complexa para pensar os objetos científicos e para agir

A visão de mundo a que Silva, Peláez, Romero (2001)<sup>11</sup> denominaram "holística", neste trabalho será chamada de visão complexa de mundo, por conta das teorias que lhe dão suporte.

Desde os primeiros anos do século XX, mais particularmente nos últimos decênios, o paradigma da ordem, da simetria, da regularidade, da adequação do intelecto às coisas entrou em crise. Isso se deve, em grande parte, à inadequação dessa forma de pensamento às mudanças que vêm ocorrendo na sociedade como um todo, incluindo-se o campo científico. Da mesma forma que a visão mecanicista-mercadológica de mundo está vinculada ao desenvolvimento social e econômico da revolução industrial e da revolução econômica, o pensamento complexo se associa às mudanças da chamada "terceira revolução", ou seja, às transformações na área da comunicação e da informação que acabaram por provocar uma compressão do tempo e do espaço (Harvey, 2001)<sup>15</sup>, e também ao surgimento de estudos sobre a Teoria do Caos (Briggs, Peat, 2000<sup>16</sup>; Gleick, 1989<sup>17</sup>; Lorenz, 1996<sup>18</sup>), a Teoria dos Fractais (Mandelbrot, 1983<sup>19</sup>; Zimmerman, Hurst, 1993<sup>20</sup>), a Teoria das Catástrofes (Thom, 1989)<sup>21</sup> e a Lógica *Fuzzy* (Kosko, 1995)<sup>22</sup>, dentre outras. Esse conjunto de formas de pensamento leva o nome de Teoria da Complexidade, segundo a qual a realidade é considerada composta de múltiplas dimensões interconectadas em que tudo está tecido junto, embora cada coisa tenha sua distinção.

Nesse universo contemporâneo, a que muitos denominam "pós-industrial" (Kumar, 1997)<sup>23</sup>, "pós-moderno" (Kumar, 1997<sup>23</sup>; Harvey, 2001<sup>15</sup>), "sociedade da informação" (Castells, 1999)<sup>10</sup>, "modernidade reflexiva" (Giddens, 1997)<sup>24</sup>, "modernidade líquida" (Bauman, 2001)<sup>25</sup>, "hipermodernidade" (Lipovetsky, 2004)<sup>26</sup>, vem ocorrendo um turbilhão de inovações que vai desde as formas e os meios de produção material até as construções mentais e simbólicas que enredam os indivíduos. Não apenas a ciência vem tomando outro rumo como o modo de produção tradicional deu lugar, no capitalismo contemporâneo, a termos como: integração espacial, simultaneidade de tempo-espaço, organização horizontal, redução da porosidade do tempo, foco em inovações, flexibilidade na organização do trabalho, investimento no trabalhador multifuncional e com corresponsabilidade pela produção e individualização do consumo, dentre outros.

Esse movimento voltado para um pensamento social e científico mais complexo e dinâmico teve vários prenúncios, pois foi a própria ciência tradicional quem o provocou, passando a ser, recursivamente, desafiada por ele "como incitamento para pensar (...) como desafio inevitável que o real lança ao espírito



(...) pois a ambição da complexidade é reatar articulações que são destruídas pelos cortes entre disciplinas, entre categorias cognitivas e entre tipos de conhecimento” (p.137-138)<sup>13</sup>. No entanto, mesmo sendo capaz de observar e descrever as muitas conexões nos fenômenos e entre eles, o pensamento complexo não é totalitário. Ao contrário, ele é, ao mesmo tempo em que compreende a multidimensionalidade dos processos e dos sistemas, uma consciência da incompletude e da incerteza que os regem (Prigogine, Stengers, 1996<sup>3</sup>, Prigogine, 2003<sup>4</sup>; Luhmann, 2006<sup>7</sup>).

No campo científico, muitos estudiosos consideram que a primeira mudança importante no paradigma tradicional data de 1905 com a publicação de três artigos de Albert Einstein: o primeiro, sobre o movimento browniano, provando matematicamente a existência do átomo a partir do movimento caótico de grãos de pólen sobre um líquido; o segundo, explicando o efeito fotoelétrico e demonstrando que a luz não é somente onda, mas também partículas; o terceiro, lançando a teoria da relatividade, alterando a visão sobre espaço e tempo. Ora, como lembra Boaventura Santos (2000)<sup>27</sup>, referindo-se à Teoria Geral da Relatividade de Einstein, não havendo simultaneidade universal, o tempo e o espaço absolutos (tal como concebido por Newton) deixam de existir. No entanto, o trabalho de Einstein não desqualificou a física newtoniana; complementou-a e relativizou-a, evidenciando que não existe apenas uma perspectiva para se explicar a realidade.

A segunda grande mudança veio com a Física Quântica (Nóbrega, 1996),<sup>28</sup> que demonstrou haver no interior dos átomos muito mais espaço vazio do que matéria, e que a matéria não existe somente em pontos físicos determinados. O “princípio da incerteza”, formulado por Werner Heisenberg em 1930, evidenciou que a realidade é imprecisa e imprevisível, uma vez que a matéria não tem consistência em si. O que lhe dá corpo são as conexões entre os componentes, ou seja, seus relacionamentos. Os estudos de Física Quântica evidenciaram também que o observador faz parte da realidade observada e que esta emerge do relacionamento entre o sujeito observador, a observação e o objeto ou fato observado.

A terceira grande mudança ocorreu com a decodificação do DNA por James Watson e Francis Crick em 1953 (Ferreira, 2003)<sup>29</sup>, segundo os quais o que impulsiona o universo é a informação que corre em todas as manifestações das formas de vida. Ou seja, a matéria, a energia e os relacionamentos no universo são, respectivamente, meios de armazenamento, de transporte e de multiplicação de dados para a geração de novas informações. E mais, da informação se gera matéria, energia, relacionamentos, mais informação e conhecimento.

A quarta e última grande mudança do século XX foi o surgimento do que se convencionou chamar de Teoria da Complexidade, que na realidade é um complexo de teorias surgidas a partir de meados dos anos 1960, das quais se destacam a Teoria do Caos, Teoria dos Fractais, Teoria das catástrofes e Lógica *Fuzzy*.

Em suas várias formas, a Teoria da Complexidade veio mostrar a interdependência essencial de todos os fenômenos

ou o que Fritjof Capra (1996)<sup>30</sup> chama de Visão Ecológica Profunda. Segundo ele, todos os seres vivos estão encaixados nos processos cíclicos da natureza. O ser humano constitui um finíssimo fio dessa rede universal, a que ele denomina “Teia da Vida”. Capra ressalta que a mais óbvia característica de qualquer rede é a sua não linearidade e a dialógica que substitui a visão de hierarquia das teorias científicas tradicionais. A realidade, do ponto de vista da teoria da complexidade, é definida, essencialmente, pelos relacionamentos e pela dinâmica dos processos. Cada ser vivo está relacionado, afetado e é afetado pelas ações e pelas reações de todos os demais.

As palavras-chave das várias teorias dos sistemas complexos são (1) comunicação, interação e interdependência e interconexão (Morin, 2003)<sup>13</sup>; (2) visão perspectivista, o que inclui a possibilidade de múltiplas interpretações e exclui a ideia de verdade única (Morin, 2003<sup>13</sup>; Prigogine, Stengers, 1996<sup>3</sup>; Prigogine, 2003<sup>4</sup>); (3) senso de historicidade, o que é ressaltado por Prigogine quando chama atenção para o que denomina “seta do tempo” (2003), indicando o movimento e a provisoriade dos seres vivos que se constituem como sistemas autônomos, em rede e em interação, sendo passíveis de fazer escolhas e seguir vários caminhos de possibilidade no decorrer de sua existência; (4) hierarquia sistemática que, na perspectiva de Bertalanffy (1972)<sup>1</sup>, deve ser entendida a partir da ideia de um sistema global dos seres vivos, organizados dos menos complexos (moléculas e células) até os mais complexos (sistemas sociais e políticos). Por exemplo, os seres humanos podem ser descritos nos diversos âmbitos em que eles se exprimem, do molecular ao político, através das diferentes leis específicas a cada âmbito investigado e por disciplinas que vão da biofísica às ciências humanas e sociais, de forma a integrar as descobertas relativas a cada âmbito com as do âmbito mais abrangente (Atlan, 1979<sup>9</sup>; Alessandrowics, 2009<sup>31</sup>; Minayo, 2011<sup>32</sup>); (5) auto-organização e autorregulação, uma vez que novas estruturas podem emergir da própria dinâmica dos elementos que as conformam. Por isso, o significado dos processos dinâmicos dos seres vivos não constitui uma propriedade deles, mas é resultante da interação entre eles e seus próprios elementos, bem como entre eles e seu contexto (Atlan, 1979<sup>9</sup>; Alessandrowics, 2009<sup>31</sup>).

No desenvolvimento de sua teoria geral de sistemas, Bertalanffy (1972)<sup>1</sup> recusou a ideia de disciplinas e ressaltou o sentido de totalidades constituídas no interior da organização dos fenômenos. Mas, esse autor recomendou que a compreensão dos sistemas vivos e complexos precisa ser alcançada sem a redução dos fenômenos, sem a transferência ingênua dos conceitos, sem transposição de modelos de uma área para outra e sem buscar semelhanças superficiais. O que se deve buscar é a visão interativa de um fenômeno formado por estruturas e elementos que se comunicam e se retroalimentam.

Num resumo dos principais elementos que conformam a teoria da complexidade, Morin (2000)<sup>9</sup> faz um convite a caminhar numa avenida com várias pistas de sinalização, que aqui são descritas, com o intuito de colaborar para que o pesquisador e o gestor contrastem a visão simplificadora com um olhar mais complexo:



1. Existe uma irredutibilidade do acaso e da desordem no universo, na existência de todos os seres vivos e nos processos sociais e humanos. Existe uma relação complementar entre ordem, desordem e organização. O princípio da ordem a partir da desordem significa que fenômenos ordenados podem nascer de uma agitação ou turbulência e que acaso e desordem não são um mal, pois contribuem para novas formas de auto-organização. Essa ideia se opõe ao sentido determinista com que se pensava o mundo, a sociedade e a verdade científica.
2. Existe uma união, uma relação entre o que é universal e o que é singular nos seres vivos. A vida, da qual todos compartilham, tem sua expressão singular num átomo, numa molécula, numa célula, num indivíduo, conformando, ao mesmo tempo, um “sistema” que reúne todos os elementos e culmina na complexidade dos processos sociais e políticos.
3. Existe complexidade em todos os sistemas vivos. Qualquer organização constitui uma unidade e simultaneamente uma multiplicidade, e a unidade não se dissolve no todo, mas o contém. Nesse sentido, o todo é ao mesmo tempo mais e menos que as partes. Mais, porque ele faz surgir qualidades que não existiriam sem a organização. Menos, porque cada parte tem sua singularidade e especificidade que não é somada quando se observa o todo.
4. Vigência do princípio hologramático. Num holograma, a imagem física, que contém cor, relevo e presença, depende do fato de que cada um dos seus pontos contenha o conjunto da informação do todo que ele representa: por exemplo, cada célula humana inclui a informação genética de uma pessoa, assim como o todo da sociedade está presente no indivíduo.
5. A organização dos seres vivos ocorre de maneira recursiva, como num efeito de reciprocidade. Ou seja, os efeitos das ações provocam novos efeitos e novas ações, numa dinâmica já descrita no século XVII por Pascal: “sendo todas as coisas causadas e causadoras, ajudadas e ajudantes, mediata e imediatamente, e todas se relacionando por um vínculo natural e insensível que ligas as mais afastadas e mais diferentes, creio ser tão impossível conhecer as partes sem conhecer o todo como conhecer o todo sem conhecer particularmente as partes” (Pascal, 2005, frase nº 73)<sup>33</sup>. Isso ocorre em todas as organizações dos seres vivos. Por exemplo, uma sociedade é produzida pelas interações entre os indivíduos, que, por sua vez, organizam a sociedade, desfazendo as antigas noções de causa-efeito lineares.
6. Crise dos conceitos delimitados e claros, numa ruptura com a ideia cartesiana de clareza e distinção das ideias como sinônimo de verdade, e problemas científicos com as demarcações absolutas que separam sujeito, objeto e ambiente.
7. Valorização do observador a de sua observação na produção científica, de maneira a integrar a forma com que ele observa na concepção do problema e no estudo dos resultados que pesquisa. Nesse sentido, diz Morin: “a teoria, qualquer que ela seja e trate do que tratar, deve relatar o que torna possível a sua produção. E se ela não pode relatá-lo, deve saber que esse problema permanece em aberto” (2000, 145)<sup>9</sup>, pois a ciência se desenvolve não só por causa do que há nela de científico, como também através daquilo que há nela de não científico e do erro.
8. Inclusão dos paradoxos e das contradições na observação dos fenômenos. Na ciência clássica a contradição era o alarme quanto a um erro científico. Na perspectiva do pensamento complexo, a contradição se integra de forma complementar ao conjunto das informações.  
Morin (2000)<sup>9</sup> assinala que a complexidade chega como um nevoeiro, como uma confusão, como uma incerteza. Portanto, ela é um obstáculo e um desafio. No caso das análises sociológicas (ou de saúde pública), é importante chamar atenção para a necessidade de se compreender o sistema social e o sistema psíquico de forma integrada, assim como todo o ambiente que o influencia e é influenciado por ele. Luhmann (2006)<sup>7</sup> apresenta a necessidade de se “reduzir” o campo de observação, não no sentido de dividi-lo em partes, como no caso da ciência mecanicista, mas para vê-lo em suas interconexões, interações e recursividade específicas.  
Nessa visão de mundo, a tecnociência é um processo facilitador de mudança e desenvolvimento, a partir de um compromisso com a totalidade, levando em consideração o contexto de sua aplicação e as implicações dessa aplicação, gerando uma “ciência com consciência, para a sociedade e para a vida no Planeta” (Silva, Peláez, Romero; 2001, p.11)<sup>11</sup>.

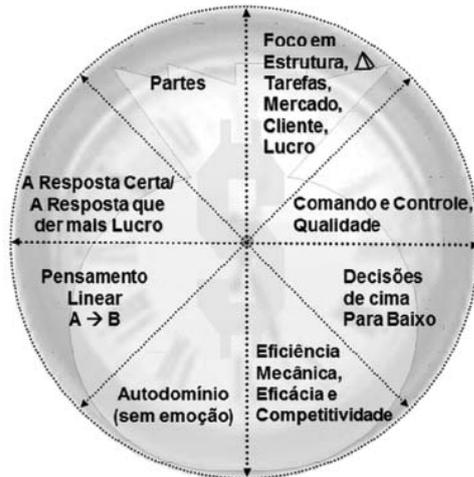
### Derivações para a formação de pessoas e para a gestão

Dentro da conceituação tradicional de ciência e de organização social, calcada na visão mecanicista-mercado lógica de mundo, o foco da formação das pessoas está no investimento na sua capacidade para exercer tarefas e se integrar de forma obediente a determinada função dentro da estrutura em que se insere. Por sua vez, a instituição na qual o sujeito trabalha é estruturada hierarquicamente em unidades distintas e organizada em conformidade com o conjunto de tarefas específicas executadas em cada uma. As expressões “recursos humanos”, “capital humano” e “capital intelectual” também vêm desse tipo de visão de mundo, para se referirem a pessoas e profissionais, contados como elementos a serem preparados e adequados para o manejo das máquinas e para “tocar os serviços” a serviço do mercado e do lucro, e não como co-criadores dos objetos e dos processos com os quais trabalham e em intercessão com os quais crescem e ampliam sua inteligência e capacidade.



O conceito de gestão está associado à busca de maior produção e produtividade sob os ditames da racionalização: eficiência mecânica, controle, predição e quantificação. Busca-se, com isso, o maior retorno econômico, sob as leis do mercado, tendo o lucro como critério para a tomada de decisão.

Figura 1. Visão mecanicista-mercadológica de mundo



Elaborada a partir de ideias apresentadas por Silva, Peláez, Romero (2001)<sup>11</sup> e de Ellinor, Gerard (1998)<sup>34</sup>.

Uma imagem dessa forma de pensar e de organizar se encontra na figura que segue (Figura 1).

Por sua vez, para que os resultados previstos sejam obtidos, os líderes são revestidos de poder de comando e controle e se consideram o cérebro da organização, passando a controlar também a qualidade. As demais pessoas devem fazer o que lhes for mandado. Com o comando e o controle exercidos no topo, o processo decisório funciona de cima para baixo em todos os níveis da hierarquia da organização.

Sair-se bem no mundo mecanicista significa ter a eficiência da máquina para conseguir eficácia, num esquema de competitividade e não de cooperação. O investimento é feito apenas nas pessoas que se sobressaem porque têm autodomínio de suas emoções, ou seja, agem como máquinas. Os acontecimentos são vistos simplesmente numa relação estrita de causa e efeito, seguindo um pensamento linear, imediato e voltado para o lucro. Os dados são analisados e são feitas projeções proporcionais para resultados futuros. Busca-se sempre a resposta certa ("the best way") para os problemas, como se existisse somente uma, ou a que dá mais lucro. E tudo deve ser determinado objetivamente. Assim ocorre, porque as organizações são concebidas como um conjunto de partes (centros de custo e centros de resultado) cada vez mais subdivididas para serem hierarquicamente controladas. Por exemplo, quando se detecta que algo não está funcionando bem, localiza-se a parte com problema, que é substituída, eliminada ou, quando ela é imprescindível, investe-se nela para que se reintegre de forma a não trair os princípios hierárquicos.

Entretanto, os principais pensadores citados (Atlan, 1979<sup>5</sup>; Bertalanffy, 1972<sup>1</sup>; Morin, 2000<sup>13</sup>; Prigogine, 2003<sup>4</sup>) neste texto

argumentam que para se alcançar uma visão complexa dos fenômenos é preciso realizar mudanças na visão de mundo do sujeito cognoscente – seja ele do campo acadêmico, seja um profissional ou um gestor –, de forma a retirá-lo da zona de conforto do saber parcelizado e da resposta causa-efeito. Assim, entende-se que no âmbito das organizações é importante sair do paradigma reducionista que trata as pessoas como recursos ou como capital, isolando os talentos humanos em níveis hierárquicos. Uma organização é complexa em todos os seus âmbitos e, nela, cada colaborador tem o seu valor, porque cada um sabe onde e como as coisas estão acontecendo na prática. Em todas as áreas e, em particular, do ponto de vista educacional e organizacional, é importante deixar que as propriedades e valores emergentes e potenciais do todo, das partes e dos relacionamentos entre as partes e entre estas e o todo possam se manifestar.

Nesse sentido, na visão complexa de mundo o foco está no propósito, no relacionamento e no processo, privilegiando o investimento nas pessoas como os talentos humanos com imaginação e capazes de pensar e de criar além do seu conhecimento e experiências prévias. Por sua vez, a organização na qual o sujeito trabalha é estruturada como uma rede fractal autocatalítica, favorecendo um processo responsivo complexo (Stacey, 2002)<sup>35</sup>, distante do equilíbrio e autoestruturante (Prigogine, 2003)<sup>4</sup>, autopoietico (Maturana, Varela, 2001)<sup>6</sup> e caórdico (Hock, 2001)<sup>36</sup>, facilitando a mudança e o desenvolvimento. Para Stacey (2002)<sup>35</sup>, a atenção deve ser direcionada para ações e políticas de mudança organizacional no sentido de favorecer a criação de padrões de relacionamento entre pessoas que propiciem o aprendizado e a criação de processos.

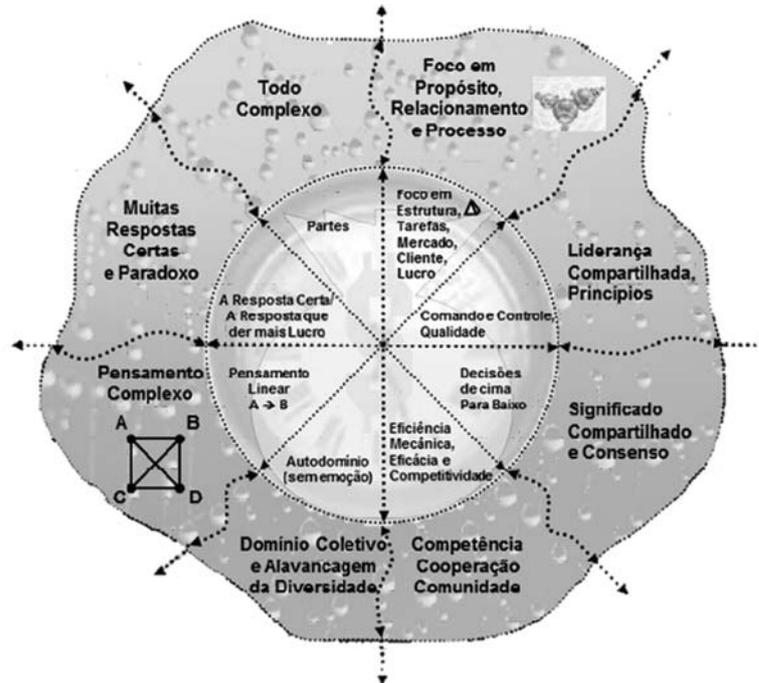
Dentro dessa visão, o conceito de gestão está, portanto, associado à melhoria dos relacionamentos na sociedade sob a compreensão do significado de qualidade de vida. Essa visão diferenciada se pode observar no desenho que segue (Figura 2).

Quando se quer promover a criatividade e a co-evolução nas organizações há que sair de uma estrutura de comando-controle para uma liderança compartilhada e mediada pelo diálogo. Nela se exerce outro tipo de poder, um poder que é mais apropriado para o novo paradigma: poder como influência de outros. As organizações que se movem a partir da teoria dos sistemas complexos substituem a ideia de hierarquia de poder por rede de poder que inclui os mais diferentes participantes. Em lugar da eficiência mecânica e da competitividade – como a exacerbação da competição limitante e destruidora –, entram em cena a competência, a cooperação e o senso de comunidade.

Está provado pelos sistemas pós-fordistas, como é caso do toyotismo (Minayo, 2011)<sup>32</sup>, que, até do ponto de vista capitalista, uma gestão flexível e com interação recursiva e colaborativa funciona muito melhor para o aumento da produção, da produtividade e da qualidade dos produtos. Dentro da concepção de gestão pelo método da complexidade, foge-se à ideia de apenas uma resposta certa e aceita-se que podem existir muitos retornos plausíveis, até paradoxais, contraditórios e complementares que devem ser bem-vindos



Figura 2. Visão complexa de mundo complementando a visão mecanicista-mercadológica de mundo



Elaborada a partir de ideias apresentadas por Silva, Peláez, Romero (2001)<sup>11</sup>, Ellinor, Gerard (1998)<sup>34</sup> e Hock (2001)<sup>33</sup>.

e estimulados. Nesse sentido, ordem, desordem e auto-organização circulam dentro de uma mesma órbita da dinâmica do desenvolvimento organizacional. Os próprios processos e as mudanças são atratores que geram mais complexidade: um movimento puxa outro e o retroalimenta. Cada mudança leva a uma nova perspectiva, pois, como todos os seres vivos, os humanos têm uma capacidade ilimitada para criar novas conexões e significados a partir dos processos caóticos. Essa visão complementa os processos estratégicos frequentemente projetados para reduzir a incerteza e diminuir a complexidade nas organizações. O trabalho de Prigogine e Stengers (1996)<sup>3</sup> mostra que sistemas não podem evoluir - gerar novos padrões - em estados de equilíbrio ou próximos do equilíbrio. E as organizações são tanto mais efetivas e eficazes quanto mais houver sintonia entre a sua razão social, os valores comuns internalizados pelos funcionários que as compõem e representam e as necessidades e aspirações dos atores externos que conformam o ambiente a quem elas servem.

Existe um sentido ético e de corresponsabilidade nesse modelo, seja do ponto de vista organizacional, seja do científico, o que poderá propiciar a um gestor com uma visão complexa de mundo maior possibilidade de ajudar a criar e a utilizar novos processos de gestão que propiciem um desenvolvimento mais adequado dos seus colaboradores e, como consequência, de toda a organização.

## Conclusões

Neste texto, não houve intenção de fazer uma relação direta entre as perspectivas teóricas sobre os sistemas complexos e a prática da vigilância sanitária. Apenas, buscou-

se introduzir uma reflexão que pudesse ser apreciada pelos leitores e devidamente aprofundada pela contribuição de autores seminais e seus divulgadores. Apesar de fugir à aplicabilidade, considera-se que os conceitos da chamada nova ciência podem e devem ser apropriados pelos estudos e pelas práticas da vigilância sanitária, pois eles não só ajudam a pensar e a descrever os complexos processos de articulação interdisciplinar, como o entrosamento das ações programáticas com as necessidades do mundo da vida. A vigilância sanitária em seu nobre escopo de zelar pela saúde da população brasileira não deveria ser nem autoritária nem apenas prescritiva: uma nova forma de poder em rede e em intercomunicação poderia tornar mais ricos os processos e as realizações dos que nela atuam. Ao contrário, o maior veneno que poderia ser inoculado nos pesquisadores e profissionais dessa área seria fazê-los acreditar na sua impotência para tomar rumos mais ousados em suas práticas. Finaliza-se com um incentivo a mais para sua reflexão dessa "Carta às gerações futuras", do grande cientista Prigogine (2000)<sup>37</sup>, em que ele chama atenção para o papel individual dos que apostam nas mudanças e no poder coletivo que se dirige no mesmo sentido:

*Cabe às futuras gerações criar flutuações que determinarão o rumo do evento correspondente à chegada da sociedade da informação. Minha mensagem às futuras gerações, portanto, é de que todos os dados ainda não foram lançados e que o caminho a ser percorrido depois da bifurcação ainda não foi escolhido. Estamos em um período de flutuação no qual as ações individuais continuam a ser essenciais. (...) para a ciência, não existe um evento único, e isso conduziu*



*à ideia de que múltiplos universos podem existir. Por outro lado, o homem é até agora a única criatura viva consciente do espantoso universo que o criou e que ele, por sua vez, pode alterar. A condição humana consiste em aprender a lidar com essa ambiguidade. Minha esperança é de que as futuras gerações aprendam a conviver com o espanto e com a ambiguidade (...) o mundo está em construção e todos podem participar dela (p. 6)<sup>37</sup>.*

## Referências

- Bertalanffy LK. Teoria geral dos sistemas. Petrópolis: Editora Vozes; 1972.
- Birkhoff G. Dynamical Systems. New York: Ed. American Mathematical Society Books; 1927.
- Prigogine I, Stengers E. O Fim das Certezas: tempo, caos e as leis da natureza. São Paulo: UNESP; 1996.
- Prigogine I. O fim da certeza. In: Mendes C, Larreta E, organizadores. Representação e complexidade. Rio de Janeiro: Editora Garamond; 2003. p. 47-68.
- Atlan H. Entre le cristal et la fumée: essai sur l'organisation du vivant. Paris: Seuil; 1979.
- Maturana HR, Varela FJ. A árvore do conhecimento: as bases biológicas da compreensão humana. Tradução de Humberto Mariotti e Lia Diskin. São Paulo: Palas Athena; 2001.
- Luhmann N. System as difference. Organization. 2006;13(1):37-57.
- Habermas J. Teoría de la acción comunicativa. I. Madrid: Editorial Taurus; 1987.
- Morin EA. Ciência com consciência. Lisboa: Publicações Europa-América; 2000.
- Castells M. A sociedade em rede: a era da informação: economia, sociedade e cultura. São Paulo: Editora Paz e Terra; 1999.
- Silva JS, Peláez JC, Romero JC. La cuestión institucional: de la vulnerabilidad a la sostenibilidad institucional en el contexto del cambio de época. San José, Costa Rica: Proyecto ISNAR "Nuevo Paradigma"; 2001.
- Descartes R. René Descartes. São Paulo: Editora Abril; 1980. (Coleção os Pensadores).
- Morin EA. A necessidade de um pensamento complexo. In: Mendes C, Larreta E, organizadores. Representação e complexidade. Rio de Janeiro: Editora Garamond; 2003. p. 69-78.
- Comte A. Augusto Comte. São Paulo: Editora Abril; 1980. (Coleção os Pensadores)
- Harvey D. A condição pós-moderna. 10ª ed. São Paulo: Editora Loyola; 2001.
- Briggs J, Peat FD. A sabedoria do caos: sete lições que vão mudar a sua vida. Rio de Janeiro: Campus; 2000.
- Gleick J. Caos: a criação de uma nova ciência. Rio de Janeiro: Campus; 1989.
- Lorenz EN. A essência do caos. Brasília: Universidade de Brasília; 1996.
- Mandelbrot BB. The fractal geometry of nature. New York: Freeman; 1983.
- Zimmerman BJ, Hurst DK. Breaking the boundaries: the fractal organization. Journal of Management Inquiry 1993; 2(4): 334-355.
- Thom R. Structural stability and morphogenesis: an outline of a general theory of models. [s.l.]: Addison-Wesley Pub; 1989.
- Kosko B. Pensamiento borroso: La nueva ciencia de la lógica borrosa. Barcelona: Grijalbo/Mondadori; 1995.
- Kunar K. Da sociedade pós-industrial à sociedade pós-moderna. Rio de Janeiro: Editora Zahar; 1995.
- Giddens A. A vida em uma sociedade pós-tradicional. In: Beck U, Giddens A, Lash S, organizadores. Modernização reflexiva: política, tradição e estética na ordem social moderna. São Paulo: Editora Unesp; 1997. p. 73-135.
- Bauman Z. Modernidade líquida. Rio de Janeiro: Jorge Zahar Editora; 2001.
- Lipovetsky G. Os tempos hipermodernos. São Paulo: Editora Barcarrola; 2004.
- Santos BS. Introdução a uma ciência pós-moderna. Rio de Janeiro: Editora Graal; 1989.
- Nóbrega C. Em busca da empresa quântica. Rio de Janeiro: Ediouro; 1996.
- Ferreira R. Watson & Crack: A história da descoberta do DNA. São Paulo: Odisseus; 2003.
- Capra F. A teia da vida: uma nova compreensão científica dos sistemas vivos. São Paulo: Cultrix; 1996.
- Alessandrowics AMC. Participação e integração: o ponto de vista das teorias de auto-organização. Ciência e Saúde Coletiva. 2009; 14(Supl.10): 1609-1618.
- Minayo MCS. Da inteligência parcial ao pensamento complexo: desafios da ciência e da sociedade contemporânea. Política & Sociedade. 2011; 10(19): 41-56.
- Pascal B. Pensamentos. São Paulo: Paideia; 2005.
- Ellinor L, Gerard G. Diálogo: redescobrimo o poder transformador da conversa. São Paulo: Futura; 1998.
- Stacey RD. Complex responsive process in organization: learning and knowledge creation. London: Routledge; 2002.
- Hock D. Nascimento da era caórdica. São Paulo: Cultrix; 2001.
- Prigogine I. Carta às futuras gerações. Folha de São Paulo. 2000 jan 30; p. 4-7. (Caderno Mais).

**Contribuição dos autores:** ambos os autores trabalharam igualmente na concepção do artigo e no seu desenvolvimento.

Data de recebimento: 24/9/2012

Data de aceite: 3/10/2012

## ARTIGO

# The 2010 Meningococcal outbreak in Bahia, Brazil, was caused by 2 different STs belonging to Clonal Complex ST-103

## O surto de meningite meningocócica de 2010 na Bahia foi causado por dois ST diferentes pertencentes ao Complexo Clonal ST-103

### Ivano de Filippis

*Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

### Rita de Cássia

#### Vilasboas Silva

*Laboratório Central de Saúde Pública Profº Gonçalo Moniz (LACEN-BA), Salvador, BA, Brasil*

### Márcia Falcão

#### Modesto Ungar de Sá

*Laboratório Central de Saúde Pública Profº Gonçalo Moniz (LACEN-BA), Salvador, BA, Brasil*

### Guilherme Gonçalves

#### Sardinha

*Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

### Soraia M. Cordeiro

*Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz (CPqGM/FIOCRUZ), Salvador, BA, Brasil*

## ABSTRACT

An outbreak of meningococcal disease in the North-East (NE) region of Brazil with eleven cases and seven deaths was reported in 2009. From the eleven cases, five serogroup C meningococcal strains were isolated, four were classified as belonging to the hypervirulent clonal complex ST-103 (cc103) and one strain was not associated with any clonal complex. DNA sequencing of the genes encoding outer membrane proteins PorA and FetA showed genotype P1.5-1,10-1,36-2;F3-9 for all five strains. cc103 was first detected in the southern region of Brazil in 2007, but not associated with outbreaks. MLST analysis detected three new STs among the isolates, showing the ongoing evolution of cc103 and the need of monitoring its spread in the population.

**KEYWORDS:** *Neisseria meningitidis*; Meningococcal disease; Hypervirulent clone; Clonal complex; Meningococcal outbreak

## RESUMO

Um surto de doença meningocócica foi detectado em 2009 no estado da Bahia (NE) com onze casos confirmados e sete óbitos. A partir do material coletado dos onze casos foi possível isolar cinco cepas de meningococos do sorogrupo C, sendo quatro pertencentes ao complexo clonal hipervirulento ST-103 (cc103), enquanto que uma cepa não foi associada a nenhum complexo clonal. O sequenciamento dos genes codificantes das proteínas de membrana PorA e FetA resultou no genótipo P1.5-1,10-1,36-2;F3-9 para todas as cepas. O cc103 foi isolado pela primeira vez na região sul do Brasil em 2007, mas não de um surto. A análise por MLST detectou a presença de três novos STs entre os isolados, o que mostra a contínua evolução do clone cc103 e a necessidade do monitoramento de seu avanço na população susceptível.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Neisseria meningitidis*; Doença Meningocócica; Clone Hipervirulento; Complexo Clonal; Surto de meningite meningocócica



## Introduction

*Neisseria meningitidis* exists in endemic-epidemic cycles in Brazil with an annual average of 3,500 cases, an incidence of 2.2 cases per 100,000 population, and cycles of localized outbreaks every 2-5 years, with smaller peaks. National case fatality ratios (CFR) vary from 15% to 20%. In 2009, 2,514 cases and 514 deaths were reported in Brazil through the national meningitis surveillance system. From 1990 to 2006, serogroup B was the most prevalent in Brazil. However, during the last four years, the number of cases caused by serogroup C has increased and surpassed the number of serogroup B cases in some Brazilian states<sup>1-5</sup>.

The second geographical region most affected by meningococcal disease (MD) in Brazil, after the Southeast, is the Northeast, where 479 cases were reported in 2009, with 99 deaths. One of the most affected states of this region is Bahia (BA) where an outbreak of MD was detected in December 2009. In this state, the number of deaths caused by MD increased 52% during the first months of 2010, compared with the same period of 2009, when 193 cases with 49 deaths were reported. During this period, more than 68% of MD cases were caused by serogroup C meningococci. According to the Ministry of Health (MoH) a confirmed case of MD is defined as a suspected case with positive culture or positive antigen detection, clinically compatible illness with or close contact with a laboratory-confirmed case.

Our study documents a localized outbreak in Porto Seguro, a city in Bahia, visited by thousands of young adults and teens during its hot summer season (December – March). In 2009, eleven cases of MD were confirmed, with nine cases in two weeks of October. A total of seven deaths were reported (CFR=63.6%) caused by serogroup C meningococci with an incidence of 9.8 cases per 100.000 inhabitants. It is noteworthy that the extremely high CFR reported here may also be caused in part by inaccurate medical procedures, particularly when managing acute disease such as MD – which requires medical staff to take precise and rapid actions.

All nine cases detected in October occurred among persons who attended a social event and were, therefore, epidemiologically linked. The incidence of MD among the most affected age groups was as follows: 15-19 and 20-29 years old with 24.9 and 15.7/100.00 respectively (see Table). The average number of cases in Porto Seguro from 2004 to 2008 was five, with one death reported. The high incidence of meningococcal disease among adolescents and young adults observed here is consistent with the age distribution during outbreaks, when incidence is increased in these age groups.

## Methods

Five meningococcal isolates were received at the Laboratory of Reference Microorganisms, INCQS/FIOCRUZ, from the Central Reference Laboratory of Bahia (LACEN-BA), isolated from five of the eleven patients with confirmed MD. Clinical samples from the other six cases failed to recover any bacterial strain and the case was classified as MD based on

clinical symptoms and epidemiological link to the other cases. After growth in GC chocolate agar (BD, Franklin Lakes, New Jersey, USA) at 37°C in a 5% CO<sub>2</sub> atmosphere for 24 hours, cells were picked from agar plates for DNA extraction and purification using the 'Dneasy Tissue Kit' (Qiagen, Hilden, Germany), according to the manufacturer's instructions. Purified DNA samples were stored at 4°C prior to PCR. The isolates were confirmed as *Neisseria meningitidis* by *nspA*-PCR<sup>6</sup>, freeze-dried and deposited in the Meningococcal Culture Collection of the Laboratory of Reference Microorganisms at the INCQS-FIOCRUZ.

PCR amplification and nucleotide sequence determination of the meningococcal *porA* and *fetA* genes were performed as previously described<sup>7,8</sup>. Nucleotide sequences encoding the defined PorA variable epitopes, VR1 and VR2, identified by querying the PorA VR sequence database located at <http://neisseria.org/nm/typing/pora/>. PorA VR3 variants were determined by querying the *Neisseria meningitidis* PorA VR3 database located at <http://exon.niaid.nih.gov/meningitidis/index.html><sup>9</sup>. The amino acid sequence variants determined for the FetA VR were also identified by database interrogation at <http://neisseria.org/nm/typing/feta/>. The amplification and sequencing protocol used for MLST analysis are described in the MLST web site at <http://pubmlst.org/neisseria/>.

The seven genes analyzed were *abcZ* (putative ABC transporter), *adk* (adenylate kinase), *aroE* (shikimate dehydrogenase), *fumC* (fumarate hydratase), *gdh* (G6P-dehydrogenase), *pdhC* (pyruvate dehydrogenase subunit), and *pgm* (phosphoglucomutase). The amplicons were sequenced on both strands using an automatic sequencer, the ABI PRISM 3730 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, California, USA). For MLST analysis, sequences of the seven housekeeping genes mentioned above were determined and properly trimmed to the right length for allele determination. Allele numbers for each locus were assigned by querying each sequence to the PubMLST database. Allelic profile queries were then carried out for ST and clonal complex determination. Strains for which the allelic profile query did not match to a known ST where submitted to the MLST database and a new ST number was assigned by the MLST database curator. A clonal complex is a group containing more than five isolates for which four or more alleles are shared with the alleles from the central founder strain of the complex<sup>10</sup>.

## Results and Discussion

Five strains were recovered from the eleven confirmed cases. These strains were analyzed by MLST and *porA/fetA* genotypes were determined by DNA sequencing. Three new sequence types were identified within the five strains: ST-8435 (n=1), ST-8436 (n=3) and ST-9464 (n=1). Sequence types ST-8435 and ST-8436 were classified within the ST-103 clonal complex, while one strain characterized as ST-9464 was not associated with any known clonal complex; all the isolates showed the same alleles of ST-103 at four loci, but the strain designated



Table: Characteristics of patients and meningococcal isolates of the Porto Seguro outbreak in Bahia, Brazil

Case no.	Sex	Age	Disease	Outcome	ST/CC	PorA	FetA
P3475	F	29y	M+M	DE	8435/ST-103	5-1,10-1,36-2	F3-9
P3476	M	18y	M	DI	8436/ST-103	5-1,10-1,36-2	F3-9
P3477	M	26y	M+M	DI	9464/---	5-1,10-1,36-2	F3-9
P3478	F	25y	M+M	DE	8436/ST-103	5-1,10-1,36-2	F3-9
P3479	M	39y	M+M	DE	8436/ST-103	5-1,10-1,36-2	F3-9
2342	M	6y	M	DI	U	U	U
3996	F	3y	M	DE	U	U	U
5051	M	23y	M+M	DE	U	U	U
5052	M	15y	M+M	DE	U	U	U
5322	F	33y	M+M	U	U	U	U
5203	M	17y	M+M	DE	U	U	U

M=meningococemia; M+M= meningococemia and meningitis; DE=death; DI=discharged; U=unknown

as ST-9464 had a different allele at the *pdhC* locus of the MLST scheme. All five strains shared the same *porA* and *fetA* genotypes and were designated as P1.5-1,10-1,36-2 and F3-9 respectively (see Table).

Since we could not recover any other strain from the remaining six cases, we can state that at least 36% of the isolates were cc103, but this number could be higher. An ongoing study, with isolates from other cities of the same state, shows that the most prevalent clonal complex among serogroup C strains in BA during the last ten years has been cc103, with 39% of the isolates, followed by cc11, with 15%.

Strains of the ST-103 clonal complex have been isolated in several European countries, USA, Canada and Cuba. In Brazil, strains belonging to cc103 were detected in the southern region<sup>3, 4, 11</sup> – at first, associated with an epidemic in 2000<sup>2</sup>. The emergence of MD, associated with cc103, in the southern region in 2008 has contributed to the continued high incidence of the disease in that state as recently reported<sup>4</sup>. A recent study described the same outbreak in Bahia being caused by ST-3780 cc103<sup>12</sup>. This ST was first detected in 2003 and 2004, with three strains in Pernambuco – a state adjacent to Bahia, where this outbreak was reported.

Another strain belonging to ST-3780 was reported in 2005 in the South region of Brazil. These four isolates are described in the MLST database. Although isolates could only be obtained from five of the 11 cases, the identification of a single PorA, FetA and clonal complex from the cases with available data suggests a clonal outbreak. The hypervirulent nature of this clone is demonstrated by the high case fatality rates. Only one strain, out of four belonging to cc103, was not associated with a fatal outcome. The change of the epidemiology of MD observed in Bahia could be associated with the hypervirulent feature of clone ST-103, already documented elsewhere.

An important feature of the strains analyzed is the outer membrane protein (OMP) genotype pattern of *porA* and *fetA*. None of the cc103 strains previously reported in Brazil showed

the same OMP genotypes described here. These findings suggest the introduction of a new clone, with a possible change in its epidemiology with respect to the OMP pattern, reinforcing the importance of molecular characterization of MD cases, in order to monitor the spread of these lineages and to establish control measures for the disease.

In addition, the identification of a strain belonging to a different ST, which could not be associated with any known hypervirulent clonal complex, suggest a possible evolution event of strains associated with cc103. This may be seen as a possible expansion of ST-103, forming a new clone. Several nucleotide substitutions in the *pdhC* gene of isolate P3477 (ST-9464) changed its allele to 247, when compared to *pdhC* of ST-8435 and ST-8436, both classified as allele 18.

To halt the spread of the disease, regional health authorities in Bahia began a mass vaccination campaign against *N. meningitidis* C in February 2010, using a serogroup C polysaccharide conjugate vaccine. After the vaccination campaign in Bahia, the MoH decided to introduce the meningococcal C conjugate vaccine into the National Immunization Program, vaccinating all children aged two and younger.

### Acknowledgments

The authors are grateful to the *Plataforma Genomica de Sequenciamento de DNA/PDTIS-FIOCRUZ*. This study made use of the *Neisseria Multilocus Sequence Typing* web site (<http://pubmlst.org/neisseria/>) and the *Neisseria meningitidis* PorA VR3 database (<http://exon.niaid.nih.gov/meningitidis/index.html>). Financial support was provided by INCQS/FIOCRUZ and FAPERJ APQ1 - 171.176/2006.

### Ethics Statement

This study was granted exemption by the Research Ethics Committee at the Central Laboratory of Bahia, which received the samples from different municipal hospitals throughout the state. Samples were anonymized for purposes of this analysis.



## References

1. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis, Coordenação de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória e Imuno preveníveis [Internet]. Meningite por Meningococo – Casos Confirmados por UF e Região Brasil, 2000-2010. Brasília: Ministério da Saúde. [atualizada em 2011 Ago 25; acesso em 2011 Dez 20]; [aproximadamente 2 p.]. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/tabela\\_dm\\_para\\_site\\_08\\_11.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/tabela_dm_para_site_08_11.pdf)>.
2. de Lemos AP, Yara TY, Gorla MC, de Paiva MV, de Souza AL, Gonçalves MI, *et al.* Clonal distribution of invasive *Neisseria meningitidis* serogroup C strains circulating from 1976 to 2005 in greater Sao Paulo, Brazil. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(4):1266-73.
3. Weidlich L, Baethgen LF, Mayer LW, Moraes C, Klein CC, Nunes LS, *et al.* High prevalence of *Neisseria meningitidis* hypervirulent lineages and emergence of W135:P1.5,2:ST-11 clone in Southern Brazil. *J Infect.* 2008; 57(4):324-31.
4. Baethgen LF, Weidlich L, Moraes C, Klein C, Nunes LS, Cafrune PI, *et al.* Epidemiology of meningococcal disease in southern Brazil from 1995 to 2003, and molecular characterization of *Neisseria meningitidis* using multilocus sequence typing. *Trop Med Int Health.* 2008; 13(1):31-40.
5. Gabastou JM, Agudelo CI, Brandileone MC, Castañeda E, de Lemos AP, Di Fabio JL, *et al.* Characterization of invasive isolates of *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *N. meningitidis* in Latin America and the Caribbean: SIREVA II, 2000-2005. *Rev Panam Salud Publica.* 2008; 24(1):1-15.
6. de Filippis I, do Nascimento CR, Clementino MB, Sereno AB, Rebelo C, Souza NN, *et al.* Rapid detection of *Neisseria meningitidis* in cerebrospinal fluid by one-step polymerase chain reaction of the *nspA* gene. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005; 51(2):85-90.
7. Suker J, Feavers IM, Achtman M, Morelli G, Wang JF, Maiden MC. The *porA* gene in serogroup A meningococci: evolutionary stability and mechanism of genetic variation. *Mol Microbiol.* 2004; 12(2):253-65.
8. Thompson EA, Feavers IM, Maiden MC. Antigenic diversity of meningococcal enterobactin receptor FetA, a vaccine component. *Microbiology.* 2003; 149 (Pt 7):1849-58.
9. de Filippis I, Gopalan V, Huyen Y. PorA VR3 Typing Database: A web-based resource for the determination of PorA VR3 alleles of *Neisseria meningitidis*. *Infect Genet Evol.* 2011; Jan;11(1):248-9.
10. Jolley KA, Kalmusova J, Feil EJ, Gupta S, Musilek M, Kriz P, *et al.* Carried meningococci in the Czech Republic: a diverse recombining population. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(12):4492-8.
11. de Filippis I, Vicente AC. Multilocus sequence typing and repetitive element-based polymerase chain reaction analysis of *Neisseria meningitidis* isolates in Brazil reveal the emergence of 11 new sequence types genetically related to the ST-32 and ST-41/44 complexes and high prevalence of strains related to hypervirulent lineages. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005; 53(3):161-7.
12. Gorla MC, de Lemos AP, Quaresma M, Vilasboas R, Marques O, de Sá MU, *et al.* Phenotypic and molecular characterization of serogroup C *Neisseria meningitidis* associated with an outbreak in Bahia, Brazil. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012; Feb;30(2):56-9.

Data de recebimento: 10/9/2012

Data de aceite: 9/11/2012

ARTIGO

## Análise do debate sobre alimentos transgênicos no Congresso Nacional Analysis of debate on GM food in Brazil Nacional Congress

**Maria Clara Coelho  
Camara**

*Fundação Carlos Chagas  
Filho de Amparo à Pesquisa  
do Estado do Rio de Janeiro  
(FAPERJ), Rio de Janeiro,  
RJ, Brasil  
mclaracc@gmail.com*

**Maria Cristina  
Rodrigues Guilam**

*Escola Nacional de Saúde  
Pública Sergio Arouca, Fun-  
dação Oswaldo Cruz (ENSP/  
FIOCRUZ), Rio de Janeiro,  
RJ, Brasil*

**Rubens Onofre Nodari**

*Universidade Federal de  
Santa Catarina (UFSC),  
Florianópolis, SC, Brasil*

### RESUMO

Este estudo teve o objetivo de analisar o debate sobre os alimentos geneticamente modificados no Congresso Nacional. Para tanto, como objeto de estudo, recorreu-se aos discursos dos senadores e deputados no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2008, disponíveis nos sites do Senado Federal e da Câmara dos Deputados. Tais discursos foram metodologicamente trabalhados pela técnica de Análise de Conteúdo, modalidade análise temática, que busca os núcleos de sentidos dos textos. Como principais resultados, observa-se que questões como a ausência de bases científicas para tomada de decisões, as competências da CTNBio, os interesses econômicos na adoção dos transgênicos e a junção dos debates sobre células-tronco e Organismos Geneticamente Modificados (OGMs) numa mesma lei são temas recorrentes nos discursos. Conclui-se que tal tema gera, entre os parlamentares, polêmica semelhante àquela identificada na população em geral, incluindo a comunidade científica, o que contribui para a permanência de um alto grau de incerteza quanto à utilização dos OGMs.

**PALAVRAS CHAVE:** Organismo Geneticamente Modificado; Câmara dos Deputados; Senado Federal; Transgênicos

### ABSTRACT

This study aimed to analyze the debate over genetically modified foods in Senate and House of Representatives. Therefore, as an object of study, we used the speeches of Senators and Representatives from January 2003 to December 2008, available on the websites of the Senate and House of Representatives. Such speeches were methodologically worked for Content Analysis technique, form thematic analysis, which seeks the cores senses of texts. As main results, issues like the lack of scientific basis for decision-making, prerogatives of CTNBio, the economic interests in the adoption of transgenic products and the joint debate on stem cells and GM in the same law, were recurring themes in the discourses. We conclude that this issue generates, among parliamentarians, controversy similar to that identified in the general population, including the scientific community, which contributes to the persistence of a high degree of uncertainty about the use of GMOs

**KEYWORDS:** Genetically Modified Organism; House of Representatives; Senate; Transgenic



## Introdução

O consumo e cultivo de alimentos geneticamente modificados (transgênicos) é um tema amplamente discutido pela comunidade científica que coloca em pauta questões relativas às consequências, ou não, dessa utilização para a saúde da população, para a subsistência da agricultura e para a biodiversidade do meio ambiente. Diante disso, há o grande espectro de opiniões e estudos de interesses diversos, e muitas vezes conflitantes, que intensificam a controvérsia em torno da produção, comercialização e consumo desses alimentos<sup>1</sup>. Destaca-se, no entanto, que faz parte da construção científica a presença de incertezas e diversidades de opiniões. Essas não são questões negativas. As incertezas são inerentes aos fenômenos ou às teorias. Mas é exatamente nessa característica que viceja o avanço da ciência quando tenta diminuir tais incertezas. Na discussão dos alimentos provenientes de organismos transgênicos, a ressalva a essa variedade científica consiste nos interesses que conduzem certas pesquisas. No entanto, negar a existência de incertezas e não procurar diminuí-las indica um estado de obscurantismo científico.

Existem duas linhas de argumentação acerca desse assunto. Entre os que sustentam a defesa da tecnologia dos transgênicos encontram-se a necessidade de aumentar a produção de alimentos a baixo custo e a redução do uso de agrotóxicos<sup>2</sup>. Outros argumentos incluem a possibilidade de produzir alimentos nutracêuticos ou mesmo medicamentos em plantas transgênicas. Entre os argumentos contrários, tem-se justamente o oposto: a inexistência da necessidade de aumento da produção de alimentos (e sim sua melhor distribuição), além das situações de riscos ao meio ambiente pelo aumento do uso de agrotóxicos e a contaminação das plantações silvestres pelos genes transgênicos<sup>1,3</sup>. Com isso, configura-se uma polêmica multifacetária, que se expressa não só na comunidade científica, mas a população como um todo, e que envolve, ainda, aspectos econômicos, sociais, ambientais e, especialmente, políticos.

A atuação do Governo Federal Brasileiro tem sido fortemente questionada por diversos setores da sociedade, pela comunidade científica, Organizações Não Governamentais, instituições públicas e privadas. No Brasil, o Congresso Nacional (CN) é a instituição responsável por exercer o poder legislativo na esfera federal e tem como principal atividade legislar e fiscalizar os demais Poderes: Executivo e Judiciário<sup>4</sup>. Instituído desde a Constituição de 1891, o CN é composto por duas Casas: a Câmara dos Deputados (CD), representação imediata da população, e o Senado Federal (SF), casa que representa os Estados e o Distrito Federal<sup>5,6</sup>.

Uma Ação Direta de Inconstitucionalidade (ADI 3526)<sup>7</sup> proposta no Supremo pelo procurador-geral da República Claudio Fonteles, ainda não julgada até o momento (novembro de 2012), contesta mais de 20 dispositivos da Lei de Biossegurança (Lei nº 11.105/05) que estabelecem normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam Organismos

Geneticamente Modificados (OGMs) e seus derivados. O foco da ADI é a competência atribuída à Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), em relação aos transgênicos. Pela lei atual, para a qual é solicitada a impugnação, cabe à comissão “deliberar, em última e definitiva instância, sobre os casos em que a atividade é potencial ou efetivamente causadora de degradação ambiental, bem como sobre a necessidade de licenciamento ambiental”.

Tendo em vista as responsabilidades do CN para com a sociedade, o objetivo deste artigo é analisar como o debate em torno dos alimentos transgênicos ocorreu no CN. Parte-se do pressuposto de que os discursos dos parlamentares refletem as diferentes posições presentes na sociedade e na comunidade científica em relação aos transgênicos.

Para realização deste estudo foram reunidos e analisados os discursos proferidos por senadores e deputados sobre os alimentos transgênicos, no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2008, sendo este nosso objeto de pesquisa. Os discursos estão disponíveis, para acesso público, nos respectivos sites das Casas ([www.camara.gov.br](http://www.camara.gov.br) e [www.senado.gov.br](http://www.senado.gov.br)), através de transcrições integrais, e as palavras-chave utilizadas para a captação desse material foram transgênico(s) e Organismos Geneticamente Modificados (OGMs). Esse intervalo de tempo foi considerado representativo, uma vez que engloba momentos importantes e composições políticas diferentes (processo de discussão da lei de biossegurança e os dois mandados do presidente Luis Inácio Lula da Silva). Cabe destacar que o presente artigo é parte da tese de doutorado da autora principal.

Para esses textos utilizou-se a técnica de Análise de Conteúdo, modalidade análise temática<sup>8</sup>. O conteúdo dos textos reunidos foi exaustivamente analisado, o que permitiu a identificação da abordagem do tema transgênico, pelos parlamentares, em dois momentos políticos específicos: a construção da nova lei de biossegurança e a edição de importantes medidas provisórias sobre o assunto.

## Transgênicos no Congresso Nacional

Os descritores utilizados [transgênico(s) e OGM(s)] permitiram a localização de 929 discursos, sendo 819 proferidos por deputados e 110 por senadores. Dos 929 discursos inicialmente identificados, 42 (4,5%) não abordam o tema transgênicos, apesar de terem surgido com o uso dos descritores supracitados e, conseqüentemente, foram excluídos do estudo. Há uma diferença quantitativa significativa na produção de discursos entre as Casas, o que é esperado, uma vez que existem mais deputados do que senadores.

A maioria dos discursos foi proferida nos anos de 2003, 2004 e 2005, correspondendo a 22,7%, 34,7% e 26,5%, respectivamente, evidenciando uma discussão menos intensa nos anos de 2006, 2007 e 2008, o que não representa, no entanto, uma redução na polêmica entre os brasileiros. Destaca-se que o ano de 2003 foi marcado pela votação de importantes medidas provisórias e pelo início da discussão da



nova lei de biossegurança, cujo debate persistiu pelos anos de 2004 e 2005. Essa redução na discussão era esperada, uma vez que a nova Lei de Biossegurança foi aprovada em 2005, ou seja, os parlamentares concentraram seus discursos para embasar a criação dessa Lei.

Constatou-se maior frequência de discursos por parte de políticos do Partido dos Trabalhadores (PT - 23,8%), seguido do Partido do Movimento Democrático Brasileiro (PMDB - 13,3%) e do Partido da Frente Liberal (atual Partido Democrático - DEM) (PFL - 12%).

Cabe ressaltar, ainda, que o estado do Rio Grande do Sul foi o mais representado nos debates sobre OGMs (20,9%), seguido pelos estados de São Paulo (11,9%) e do Paraná (9,5%). A Região Sul do País sempre foi palco de discussões intensas sobre os transgênicos, em decorrência de dois acontecimentos marcantes: a declaração do estado do Paraná de ser um “estado livre dos transgênicos” e o Rio Grande do Sul ser o local em que houve a primeira plantação ilegal de sementes geneticamente modificadas<sup>9</sup>.

Sobre o posicionamento dos políticos a respeito dos OGMs, 40,2% dos discursos não explicitaram claramente uma posição, 35,5% foram favoráveis a essa tecnologia e 23,5% contrários. Menos de 1% dos discursos apresentou uma posição ambígua diante do assunto.

Para melhor compreensão e discussão dos temas, os discursos foram agrupados segundo dois momentos políticos distintos (a elaboração da nova lei de biossegurança e a edição de Medidas Provisórias sobre Transgênicos), buscando, com isso, apresentar e discutir como a polêmica foi abordada pelos parlamentares nesses momentos. Cabe relatar que os dois períodos políticos foram escolhidos por concentrarem o maior volume de discursos e por representarem os principais acontecimentos, no que se refere aos transgênicos, no período de 2003 a 2008, no campo da produção legislativa.

### 1 - Nova Lei de Biossegurança

A primeira lei que regulamentou a produção e utilização dos OGMs foi a Lei nº 8.974, de 1995. De 1995 a 2003 o País manteve uma postura contrária ao plantio de OGMs. Com a constante pressão do cenário nacional e internacional, houve a necessidade de elaborar uma nova lei, mais abrangente que a anterior, especificando claramente a posição do Brasil e as normas para a produção, consumo e fiscalização. Neste artigo discutiremos somente a nova lei, uma vez que o período estipulado pelo artigo não incorpora discussões anteriores a 2003.

A tramitação e a promulgação da nova lei de biossegurança (Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005) desencadeou um intenso debate sobre os OGMs no Congresso Nacional. Antes de discutir o conteúdo da nova lei, que regulamenta o cultivo e consumo dos OGMs no Brasil, assim como normatiza o uso de células-tronco, faz-se necessário explicar o processo de sua tramitação. Seu Projeto de Lei de Biossegurança (PL nº 2.401) foi apresentado pelo Poder Executivo em outubro de 2003, necessitando de apreciação do Legislativo, conforme

determina a Constituição Federal de 1988. Inicialmente o Projeto foi para apreciação da Câmara dos Deputados, onde foi escolhido um relator para o Projeto, cujo parecer foi votado em Plenário. Após ser aprovado na Câmara, o PL seguiu para o Senado Federal, onde outro relator foi nomeado, o qual decidiu apresentar substitutivo ao texto original, o que desencadeou o retorno do Projeto à Câmara para uma segunda votação. Após essa segunda votação, o texto foi encaminhado ao Presidente, que sancionou a Lei. Ressalta-se que o foco principal desse artigo é a abordagem feita pelos parlamentares às questões relativas à transgenia. Apesar de a Lei 11.105 incorporar também a discussão sobre células-tronco, esta não será trabalhada neste artigo, embora seja mencionada em alguns momentos ao longo do texto.

O início da tramitação na Câmara dos Deputados teve como relator o Deputado Aldo Rebelo (PCdoB/SP). Seu parecer desencadeou intensa discussão, uma vez que introduziu a temática das pesquisas com células-tronco embrionárias e determinou as competências da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) sobre a utilização do OGM. Criada em 1995, a CTNBio é integrante do Ministério da Ciência e Tecnologia, sendo uma instância colegiada multidisciplinar de caráter consultivo e deliberativo. Sua principal função é “prestar apoio técnico e de assessoramento ao Governo Federal na formulação da Política Nacional de Biossegurança de OGMs e seus derivados, bem como no estabelecimento de normas técnicas de segurança e de pareceres técnicos referentes à autorização para atividade que envolvam pesquisas e uso comercial de OGMs e seus derivados”<sup>10</sup>.

O parecer que efetivamente foi votado no plenário da CD foi o do Deputado Renildo Calheiros, pois o primeiro relator, por motivos políticos, afastou-se da Casa. O parecer do Deputado Calheiros retirou do relatório do Deputado Rabelo as pesquisas com células-tronco embrionárias; restringiu as autorizações da CTNBio a pesquisas com OGMs; determinou que o Conselho Nacional de Biossegurança seria a última instância no que tange às liberações comerciais de OGMs e o IBAMA avaliaria a necessidade de licenciamento ambiental e do Estudo de Impacto Ambiental (EIA). Enfatiza-se que o PL nº 2.401, apresentado pelo Poder Executivo na Câmara dos Deputados, abordava somente a normatização dos transgênicos. A introdução da discussão sobre o uso das células-tronco foi uma alteração feita pelo primeiro relator do projeto na Câmara.

Apesar da proibição de pesquisas com células-tronco, introduzida pelo parecer do Deputado Calheiros, pode-se observar que as discussões sobre essas pesquisas permaneceram e predominaram, o que manteve “disfarçado” o real objetivo da Lei, que era a regulamentação dos organismos transgênicos no País<sup>11</sup>.

Segundo Taglialegna et al<sup>11</sup> o parecer do Deputado Renildo Calheiros foi favorável à posição dos ambientalistas e contrário aos interesses da bancada ruralista, pois reduz os poderes iniciais propostos para a CTNBio e proibiu o uso com células-tronco.



A divergência de posições sobre transgênicos e células-tronco na Câmara dos Deputados pode ser exemplificada pelos trechos dos discursos apresentados a seguir. Os deputados que defendem a utilização dos transgênicos utilizam argumentos baseados em falta de conhecimentos científicos, defesa de interesses nacionais e avanços econômicos: *“De modo simples, poderíamos resumir esta polêmica assim: pesquisadores defendem os transgênicos, ambientalistas defendem produtos orgânicos. A diferença é que, para entender a tese dos defensores dos transgênicos, é preciso um pouco de conhecimento de biologia. Para assumir a postura dos que são do contra, basta ter medo, basta ter introjetado que natural é melhor”* (DEPUTADO DARCÍSIO PERONDI - PMDB/RS, 27/02/2003). *“A incompreensão dos ambientalistas é infundada, porque o projeto de biossegurança não rasga os dispositivos constitucionais nem o arcabouço que define e defende o meio ambiente. Muito pelo contrário. Ele o protege e o preserva”* (DEPUTADO FRANCISCO TURRA - PP/RS, 05/10/2004). *“(…) os ambientalistas, os quais - repito - não se baseiam em teorias românticas, mas científicas”* (DEPUTADO DELEY - PV/RJ, 07/07/2004). *“Não é que os ruralistas — e me incluo nesse grupo — sejam maldosos ou queiram decretar o fim dos tempos e, a partir do plantio de soja transgênica, de mamão transgênico, batatinha transgênica, amendoim transgênico, estejam realmente promovendo o apocalipse no mundo ou no Brasil. Não é isso. Queremos realmente que haja o aproveitamento econômico”* (DEPUTADO CONFÚCIO MOURA - PMDB/RO, 25/09/2003).

Já a condenação da liberação dos transgênicos é feita pelos deputados através de argumentos como a falta de estudos de longo prazo, as incertezas da utilização desses produtos e, principalmente, os interesses econômicos que permeiam tal discussão, conforme se pode observar no discurso a seguir: *“Não podemos, porém, aceitar que por trás desse belo discurso estejam pesquisadores ligados às grandes multinacionais ou mesmo a ruralistas que querem liberar de qualquer forma os transgênicos no País”* (DEPUTADO DR. ROSINHA - PT/PR, 29/01/2004).

No Senado Federal, o Projeto [agora designado Projeto de Lei da Câmara (PLC) nº 9 de 2004] passou por três comissões, que o analisaram conjuntamente e designaram o Senador Ney Suassuna (PMDB/PB) como relator.

No início da tramitação no Senado, a Comissão de Educação apresentou um requerimento para que o Projeto passasse também por ela, sendo o Senador Osmar Dias (PDT/PR) o relator. O parecer do Senador Osmar Dias autorizava as pesquisas com células-tronco embrionárias e concedeu maiores poderes à CTNBio. Segundo esse relatório, a CTNBio passaria a ter competência para decidir sobre liberações comerciais de OGMs. Em caso de divergência com outras instituições, o Conselho Nacional de Biossegurança (CNBS) seria convocado.

O parecer do Senador Ney Suassuna, relator das três comissões iniciais, apresentava algumas diferenças comparativamente ao parecer do Senador Osmar Dias. Destaca-se que a definição dos poderes da CTNBio no processo de

liberação do uso de OGMs foi o ponto de intensas discussões no Congresso Nacional: *“Vejam a subversão de hierarquia nesse projeto do Senado. O ‘Conselho’ de 11 Ministros de Estado se submete à CTNBio, órgão vinculado ao Ministério da Ciência e Tecnologia. E essa inversão de valores está presente em dois outros momentos, que queremos corrigir nos destaques. O primeiro diz que a decisão da CTNBio vincula todos os órgãos do Governo, e o segundo, que a CTNBio delibera, em última e definitiva instância, sobre a necessidade do licenciamento ambiental. É um verdadeiro absurdo!”* (DEPUTADO JOÃO ALFREDO - PT/CE, 02/03/2005). *“Quero informar a nossa posição totalmente contrária às modificações feitas no Senado, as quais dão superpoderes à CTNBio e retiram do Ministério do Meio Ambiente a possibilidade de interferir diretamente para garantir a avaliação correta do impacto ambiental das pesquisas com transgênicos”* (DEPUTADA LUCIANA GENRO - SEM PARTIDO/RS, 02/03/2005).

Após negociações entre os dois pareceres dos senadores, permaneceu como relatório final o de autoria do Senador Ney Suassuna, com algumas inserções do parecer do Senador Osmar Dias, destacando-se as competências do CNBS, que passaria a analisar processos de liberação de transgênicos por ele avocados ou aqueles fruto de recursos impetrados pelos demais órgãos de registro e fiscalização. Ressalta-se que durante a tramitação desse Projeto no Senado Federal foram apresentadas 20 emendas em Plenário, o que levou o Senado a aprovar o PL com alterações<sup>12</sup>.

Quando retornou à Câmara dos Deputados para uma segunda apreciação, o novo relator foi o Deputado Darcísio Perondi (PMDB/RS). Designado em substituição ao Deputado Renildo Calheiros, o novo relator proferiu seu voto pouco depois de passados 15 minutos. Nesse segundo momento de votação, todo o debate focou-se, novamente, na questão da utilização das células-tronco embrionárias, desviando, como ocorreu na primeira votação, o objetivo principal, que era regulamentar o uso de organismos transgênicos no Brasil. Essa união, desde o início, foi considerada, pelos críticos à transgenia, como uma estratégia política para facilitar a aprovação dos transgênicos<sup>11</sup>. Sobre a união de assuntos tão distintos, comenta-se: *“A Lei de Biossegurança que se pretende aprovar coloca na mesma cesta dois ovos distintos e que mereceriam tratamentos e discussões diferenciados. Dessa forma, seria mais apropriado, antes de tudo, que esses dois assuntos fossem tratados em projetos diferentes, pois ambos envolvem argumentações de natureza distinta”* (SENADOR MOZARILDO CAVALCANTI - PPS/RR, 12/03/2004).

No dia 02/03/2005, o texto do Senado foi votado no Plenário da Câmara e aprovado de forma integral. Em seguida, o projeto foi para a sanção do Presidente, tornado, em 24 de março de 2005, a nova lei de biossegurança, de nº 11.105.

Toda essa discussão/polêmica, que não só permeou a Lei de Biossegurança, mas que envolve toda a discussão dos transgênicos, tem origem, principalmente, na presença de dois grupos antagônicos: os críticos e os defensores da tecnologia da transgenia. Esses grupos são claramente



identificados nos discursos dos parlamentares. Segundo esses discursos, o grupo crítico aos OGMs é composto por aqueles que defendem um processo de liberação com mais cautela, com a aplicação do chamado Princípio da Precaução e com decisão baseada em avaliação de risco de base científica. Os parlamentares que retratam o grupo dos defensores apoiam uma simplificação do processo de liberação dos produtos transgênicos, não preconizando aspectos relacionados com a avaliação de risco para a saúde da população e o meio ambiente<sup>12</sup>, já que acreditam que os transgenes trazem benefícios e avanço tecnológico.

Cabe destacar, no entanto, que o Princípio da Precaução foi defendido por alguns parlamentares e resguardado no texto final da Lei de Biossegurança, uma vez que foi designado um órgão federal, a CTNBio, com a competência de avaliar a necessidade, ou não, de estudos de impacto ambiental. Porém, o cerne da discussão, levantada pelos deputados e senadores, está nos interesses que permeiam a avaliação dessa comissão, uma vez que tal instância não observou o Princípio da Precaução em liberações passadas, o que será posteriormente apresentado neste trabalho. Cabe destacar que o Princípio da Precaução considera “que, quando existe ameaça de sensível redução ou perda de diversidade biológica, a falta de plena certeza científica não deve ser usada como razão para postergar medidas para evitar ou minimizar essa ameaça”<sup>13</sup>. Além disso, enfatiza-se a demora na aprovação do texto final da lei de biossegurança. O processo legislativo é burocrático e o tema é polêmico, mas foram quase três anos para a aprovação da lei. Essa demora é fruto da intensa divergência de opiniões dentro dos órgãos do governo, o que representa a inquietação da sociedade e da comunidade científica diante dessa nova tecnologia. Além disso, tal demora desencadeou a edição de uma série de medidas provisórias que serão discutidas a seguir.

## 2 - Medidas Provisórias sobre Transgênicos

No âmbito das discussões sobre alimentos transgênicos no Congresso Nacional, houve edição de algumas medidas provisórias (MP). As MPs que originaram discussões no Congresso Nacional foram as MP nº 113 e nº 131, de 2003, a nº 223, de 2004, e a nº 327, de 2007.

Conforme dito, a introdução de sementes transgênicas no Brasil ocorreu de forma ilegal. Inicialmente, até o ano de 2003, o País manteve - no âmbito de seu marco regulatório - uma posição ambígua, uma vez que havia a lei que proibia o cultivo e, no entanto, a soja transgênica foi liberada para plantação. Essa liberação foi suspensa pela justiça, até que fosse aprovada a nova lei. Somando-se a esse fato, a pressão para que o País produzisse tais sementes foi intenso, ao ponto de culminar com o cultivo clandestino de soja transgênica. A principal justificativa para tanto foi a demora na publicação de uma nova lei.

Diante disso, ocorreu a publicação de três Medidas Provisórias autorizando o cultivo das safras de 2003, 2004 e

2005 (MPs nº 113, nº 131, nº 223 e nº 327), até que o Brasil assumisse uma posição legal sobre o tema.

A primeira medida foi a MP nº 113, de 26 de março de 2003, que se refere às normas de comercialização da safra de soja daquele ano. Essa safra foi plantada de forma ilegal, principalmente no Rio Grande do Sul, e seu consumo foi regularizado posteriormente pelo Governo através dessa MP. A edição de tal medida foi abordada pelo CN gerando muitas divergências, uma vez que ela impediu a aplicação de punições a uma ilegalidade, que é o plantio de semente transgênica clandestina vinda da Argentina, a conhecida “Soja Maradona”. Sobre essa MP, o Deputado Edson Duarte afirma que: “... não imaginava chegar a esta Casa e ter de, por medida provisória, assistir a Câmara Federal autorizar este País a consumir soja transgênica, (...), sem que se apresentasse um único estudo que comprove e garanta à população que ela não corre risco” (DEPUTADO EDSON DUARTE - PV/BA, 14/05/2003).

Outra MP que desencadeou uma série de discursos foi a MP nº 131, de 25 de setembro de 2003, que autoriza além da comercialização o plantio de soja GM da safra de 2004, com a utilização de grãos GM colhidos em 2003. Muitos dos discursos ressaltaram a importância dessa MP para tornar o Brasil um país mais competitivo no cenário internacional: “O Presidente Lula, ao editar a Medida Provisória nº 131, certamente olhou para o Brasil de amanhã, porque temos de ser um país competitivo em sua vocação. E, para tanto, temos de utilizar a biotecnologia” (DEPUTADO FRANCISCO TURRA - PP/RS, 12/11/2003).

Outros parlamentares também defenderam a urgência do envio do projeto de lei de biossegurança, pois o País não poderia ser governado por medidas provisórias, como se verificou no discurso: “Depois disso o atual Governo assumiu o compromisso de mandar para esta Casa o projeto de lei de Biossegurança, em junho, e não mandou. O que aconteceu? Iniciou-se o plantio da nova safra. E hoje estamos aqui para realizar operação de bombeiros, para resolver situação criada pelo atraso deste Governo lento em tomar medidas que deveriam ter sido adotadas no momento aprazado” (DEPUTADO ANTONIO CARLOS MENDES THEME - PSDB/SP, 12/11/2003).

Para a safra de 2005, como a Lei de Biossegurança ainda não havia sido aprovada, editou-se mais uma medida provisória, a MP nº 223, de 14 de outubro de 2004. Assim como as outras, essa medida estabelece normas para o plantio e comercialização da produção de soja geneticamente modificada da safra de 2005. Essa medida também foi abordada de forma crítica pelos deputados e senadores: “Essa medida, que autoriza o plantio e a comercialização de soja geneticamente modificada, não passou pelo crivo do licenciamento ambiental nem apresentou Estudos de Impacto Ambiental - EIA/RIMA. Portanto, essa soja não tem autorização para ser plantada e, muito menos, comercializada” (DEPUTADO EDSON DUARTE - PV/BA, 18/10/2004).

Com a edição dessas medidas provisórias, observa-se que os políticos reconhecem que essa não é a forma correta de regularizar o plantio, ao mesmo tempo em que reconhecem



também a demora para a sanção de uma lei devido ao processo burocrático normal e à polêmica do tema.

Por fim, houve a Medida Provisória nº 327, que foi o principal assunto debatido no Congresso Nacional, em ambas as Casas, nos anos de 2006 e 2007. Essa MP foi proposta pela ministra do meio ambiente na época, Marina Silva. Sobre o conteúdo original da MP, seu artigo 1º afirma que “ficam vedados a pesquisa e o cultivo de organismos geneticamente modificados nas terras indígenas e nas áreas de unidades de conservação, exceto nas Áreas de Proteção Ambiental”. Além disso, a MP apresentava as regras de plantio nas áreas que circundavam as unidades de conservação, até a fixação de uma zona de amortecimento e aprovação de seu respectivo plano de manejo. Cabe lembrar que a Lei nº. 11.105 (nova lei de biossegurança) já estava em vigor quando essa MP foi baixada.

A polêmica em torno dessa medida nasce no momento em que são adicionadas emendas, aprovadas pelo relator, que flexibilizaram o rigor do texto original. A primeira alteração autoriza o beneficiamento e a comercialização de fibras de algodoeiros geneticamente modificadas, plantadas ilegalmente em 2006, para resistência ao herbicida glifosato. A segunda emenda refere-se à redução do quorum da CTNBio, necessário para a aprovação da liberação comercial de um OGM, de 2/3 dos representantes (18 membros) para maioria absoluta (14 membros).

O relator da MP nº 327 (posteriormente nomeada de Projeto de Lei de Conversão nº 29), Deputado Paulo Pimenta, proferiu no período pesquisado três discursos sobre a medida, nos quais a defendeu da seguinte forma: “Tenho a convicção de que este projeto de lei de conversão responde de maneira adequada à exigência do País, resguarda questões de natureza ambiental, aposta na nossa tecnologia (...)” (DEPUTADO PAULO PIMENTA – PT/RS, 20/12/2006).

Entretanto, pesquisadores<sup>14</sup> afirmam que entre os perigos ambientais oriundos da utilização de OGM encontra-se a poluição genética (através da transferência horizontal e vertical de genes), efeitos danosos em espécies não alvo, contaminação de solo e água cujas dimensões são imprevisíveis. Outros autores também corroboram com os riscos advindos do cultivo e comercialização de sementes transgênicas, apontando, ainda, os perigos à saúde como resistência a antibióticos, aparecimento de doenças neurológicas, entre outros<sup>2,14-20</sup>.

Assim, a afirmação do deputado sobre o projeto de lei resguardar questões de natureza ambiental não condiz com a opinião de vários cientistas da área. A divergência de opiniões sobre os perigos dos alimentos transgênicos evidencia, além de diferenças no campo científico, os múltiplos conflitos de interesse na área e divergência política.

O mesmo deputado, em outro momento, reafirma sua posição com relação aos transgênicos quando afirma que tais organismos representam o progresso do País, conforme pode ser visto: “Para termos tecnologia independente, conhecimento genuinamente voltado para o interesse nacional, devemos ter um País mais justo, soberano e equilibrado”

(DEPUTADO PAULO PIMENTA – PT/RS, 20/12/2006). Tais afirmações, quando comparadas com o conhecimento científico atual, intensificam ainda mais a polêmica.

Além dos perigos e situações de risco já citados, a segurança alimentar, em termos de disponibilidade de alimentos, também está ameaçada pela utilização de transgênicos, uma vez que a produção de sementes GM é monopólio de, principalmente, cinco empresas transnacionais<sup>21</sup>. A dependência dos agricultores a essas empresas é tal que basta uma deixar de fornecer sua semente GM para que haja realmente falta de alimentos no mundo<sup>20</sup>. Sobre essa dependência, o Deputado Dr. Rosinha (PT) afirma que: “Quando essas empresas avançam na área de alimentos, podem ter certeza de que passarão a dominar todo o sistema, indo da produção de sementes até o produto final, que é vendido ao consumidor. Essas empresas, que dominam o mercado, vão controlar toda a cadeia alimentar do mundo e todos dependerão delas” (DEPUTADO DR. ROSINHA – PT/PR, 21/12/2006).

Ainda sobre a MP, encontraram-se discursos que refletem a preocupação da sociedade com o uso dessas sementes GM, principalmente sobre a redução do quorum da CTNBio e a comercialização da plantação ilegal de algodão de 2006, resultantes de emendas propostas à MP: “A redução do quorum atende às pressões das multinacionais produtoras de sementes transgênicas (...). Ao reduzir para 14, o Congresso Nacional está baixando a guarda de proteção à saúde humana e animal e ao meio ambiente” (DEPUTADO IRAN BARBOSA – PT/SE, 28/02/2007). “(...) por uma emenda à MP, está-se liberando o algodão transgênico, sem que a CTNBio, o órgão técnico, tenha se pronunciado a esse respeito conclusivamente. (...) Estamos legalizando um crime: o plantio ilegal de sementes transgênicas” (DEPUTADO SARNEY FILHO – PV/MA, 20/12/2006).

Em contrapartida, existem deputados e senadores que defendem, assim como o seu relator, a MP e suas emendas, o que pode ser verificado na seguinte afirmação: “(...) a produção de algodão no Brasil, como, aliás, de todos os produtos assemelhados, não pode ser limitada pela lentidão na aprovação de insumos tecnológicos mundialmente aceitos e utilizados por nossos principais concorrentes” (SENADOR DELCÍDIO AMARAL – PT/MS, 23/11/2006).

Depois de uma ampla exposição de opiniões contrárias, de fatos divergentes e ofensas, a MP nº 327, com suas emendas, foi aprovada por 247 votos a favor (70,3%), 103 contra (29,3%) e duas abstenções (0,5%)<sup>22</sup>, convertendo-se na Lei nº 11.460, de 21 de março de 2007.

A prática da tolerância que ocorreu primeiramente com a comercialização da soja ilegal e, posteriormente, com a liberação comercial do plantio de soja RR, sem atestado de ausência de risco ambiental e para a saúde, sem Estudo de Impacto Ambiental e sem Relatório de Impacto no Meio Ambiente<sup>23</sup>, ocorreu mais uma vez. A aprovação dessa MP atesta a tolerância do Congresso Nacional para com ações que ferem a legalidade, algumas delas baseadas no fato consumado.

Por fim, ressaltamos a discussão gerada pela posição do Governador do Estado do Paraná, que em 2004 declarou ser



o estado uma “zona livre dos transgênicos”. Muitos discursos abordaram também as discussões entre o Ministro da Agricultura e o governador do Paraná, e o fechamento, pelo último, do Porto de Paranaguá para produtos transgênicos. *“Essa [reabertura do porto] é uma vitória dos produtores paranaenses, que têm tido prejuízos econômicos muito grandes, causados pelo Governo do Paraná - numa afronta à legislação, proibiu a exportação de soja transgênica pelo Porto de Paranaguá, causando grandes danos não só ao Estado, mas a todo o País”* (DEPUTADO EDUARDO SCIARRA - PFL/PR, 13/09/2005).

Sobre as críticas tecidas ao Governador do Estado do Paraná, um discurso em especial merece destaque. Tal discurso refere-se à declaração “território livre dos transgênicos”. Ao comparar as atitudes do governador de seu Estado em relação à violência urbana e perante os transgênicos, observa-se uma evidente tentativa do Senador Álvaro Dias de minimizar a importância do segundo tema e ridicularizar a posição do governador: *“(.) o Governador do Paraná se coloca como ‘tigrão’ diante dos que produzem e trabalham, mas se coloca como ‘tchutchuca’ diante dos que assaltam, dos que roubam e dos que matam, porque o Paraná se transformou em paraíso para a marginalidade”* (SENADOR ÁLVARO DIAS - PSDB/PR, 11/12/2003) [grifos nossos].

### Considerações finais

Através da análise das falas dos parlamentares, agrupados em dois períodos políticos distintos e intensamente importantes, pode-se concluir que a polêmica em torno de interesses políticos, econômicos e a divergência científica é expressa também no Congresso Nacional.

Reconhecemos, conforme dito, que as incertezas e a diversidade de opinião fazem parte da construção científica. É exatamente através disso que ocorre o avanço da ciência. No entanto, mesmo reconhecendo essa pluralidade de opiniões, observamos a necessidade de mais investimentos em estudos de longa duração e sem conflito de interesses. A questão não é a homogeneidade científica e sim a cautela antes da tomada de decisão. Dessa forma, é fundamental na regulamentação de produtos com consequências irreversíveis para o País, precaução e uma base científica devidamente fundamentada para a tomada de decisões, uma vez que estão em jogo a saúde da população, da biodiversidade e proteção do meio ambiente. Essa importância foi relatada nos discursos dos deputados; a questão principal para a qual chamamos a atenção é pela forma com que cada parlamentar se apropriou desse discurso.

A competitividade internacional do País relacionada à liberação dos transgênicos e às competências da CTNBio também foram temas debatidos nos dois momentos políticos abordados nesse estudo.

No cenário internacional, há uma intensa resistência dos países europeus com relação ao consumo de alimentos geneticamente modificados. Tal resistência emerge, justamente, da existência de poucos estudos de longo prazo

sobre os reais perigos dos OGMs para a saúde e para o meio ambiente. Além disso, os estudos que existem atualmente, e que foram desenvolvidos por entidades europeias, apontam, em sua maioria, para as situações de risco oriundas do consumo desses alimentos. Com isso, se o Brasil mantivesse sua posição inicial de proibir o cultivo de OGMs, sendo um grande produtor de soja convencional, toda sua produção teria um único e potencial comprador, a União Europeia. Esse foi o principal motivo que desencadeou a pressão norte-americana e argentina (dois maiores produtores de soja transgênica) para que o Brasil permitisse o cultivo desses produtos<sup>28</sup>. Ou seja, a União Europeia estava deixando de consumir a soja norte-americana e argentina para consumir a brasileira, que era não transgênica.

Alguns autores<sup>2,9,16,23</sup>, representados nas falas dos deputados e senadores, consideram que a ameaça de perda de mercado e a demora do Brasil em legalizar os transgênicos foram os grandes responsáveis pelo plantio ilegal de soja no País.

Os discursos, em ambos os momentos políticos, também questionam as competências e a autoridade/autonomia da CTNBio. Esse questionamento emerge, pois muitos parlamentares acreditam, com base na postura dessa instituição em autorizações passadas, que seus interesses são basicamente políticos e econômicos e, assim, não resguardam a segurança alimentar e a ameaça que tal consumo representa à saúde pública. Ressalta-se que uma das finalidades da CTNBio é o “estabelecimento de normas técnicas de segurança e pareceres técnicos referentes à proteção da saúde humana, dos organismos vivos e do meio ambiente, para atividades que envolvam a construção, experimentação, cultivo, manipulação, transporte, comercialização, consumo, armazenamento, liberação e descarte de OGMs e derivados”<sup>10</sup>. Logo, apesar de reconhecer o contexto político e econômico no qual a CTNBio está inserida, espera-se que a finalidade de “proteger a saúde humana” seja o principal interesse e oriente todas as ações desse colegiado.

A principal conclusão deste estudo é que a polêmica que existe no campo científico e na sociedade civil organizada é expressa dentro do Congresso Nacional, principalmente dentro de um próprio partido político, quando não há uma opinião consensual sobre os OGMs, exceto nos partidos PSol e PV, nos quais todos os parlamentares tiveram uma única posição, contrária à nova tecnologia.

Conclui-se, também, que a junção de temas tão distintos, células-tronco e transgênicos, numa mesma lei enfraqueceu o debate sobre os transgênicos, tornando-o um assunto secundário. O fato evidencia o jogo de interesses e de relações que encontram expressão no Congresso Nacional e que são identificadas segundo os discursos políticos.

Cabe ressaltar, ainda, que os perigos e as incertezas dos transgênicos nesses dois momentos políticos e a demora para promulgação da lei indicam a ampla discussão entre os parlamentares para a confecção do texto final.

Há 20 anos, os principais perigos ambientais, que atualmente estão sendo constatados, já haviam sido apontados: emergência



de novas pragas e plantas daninhas; um aumento das pragas já existentes por meio da recombinação gênica entre a planta transgênica e outras espécies filogeneticamente relacionadas; a produção de substâncias que são ou poderiam ser tóxicas a organismos não alvos; o efeito disruptivo em comunidades bióticas seguido de contaminação de espécies nativas com características originadas de parentes distantes ou de espécies não relacionadas; origem de substâncias secundárias tóxicas após a degradação incompleta de químicos perigosos; efeito adverso nos processos ecológicos e extravagância de recursos biológicos valiosos<sup>24</sup>.

Perigos à saúde humana estão sendo igualmente constatados, por meio de diversos estudos em animais, e associados com o consumo de alimentos transgênicos, incluindo infertilidade, desregulação imunológica, aceleração da idade celular, desregulação de genes associados com a síntese de colesterol, regulação da insulina, sinalização celular e formação de proteínas e mudanças nos sistemas gastrintestinal, hepático e renal<sup>25,26</sup>.

A principal recomendação deste estudo refere-se ao fato de que, diante desse cenário de incertezas, contradições, falta de cientificidade, “obrigações” e relações políticas de interesse, a melhor postura a ser adotada é a da precaução, para com o meio ambiente e a saúde humana.

## Referências

- Lacey H. A controvérsia sobre os transgênicos: Questões científicas e éticas. São Paulo: Idéias & Letras, 2006.
- Araújo JC de, Mercadante M. Produtos transgênicos na agricultura. 1999. [http://acd.ufrj.br/consumo/leituras/lg\\_cordeiro99.doc](http://acd.ufrj.br/consumo/leituras/lg_cordeiro99.doc). (acessado em 22/nov/2011).
- Cavalli SB. Segurança alimentar: a abordagem dos alimentos transgênicos. Revista de Nutrição 2001; 14 (supl.): 41-46.
- Brasil. Constituição Federal de 05 de outubro de 1988. [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Constituicao/Constitui%C3%A7ao.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constitui%C3%A7ao.htm). (acessado em 22/nov/2011).
- Faria CFS de, Valle JC de F. Legislativo do Brasil. Câmara dos Deputados. Centro de documentação e informação, Brasília, 2006. <http://apache.camara.gov.br/portal/arquivos/Camara/internet/conheca/LegislativoBrasil.pdf>. (acessado em 22/jun/2008).
- Vogel LH, Xavier R, Martins R. O poder legislativo no Brasil, um estado republicano democrático e representativo. Material de apoio para aula sobre o Poder legislativo. <http://apache.camara.gov.br/portal/arquivos/Camara/internet/conheca/poderlegislativo.pdf>. (acessado em 22/mar/2008).
- Brasil, Supremo Tribunal Federal. Ação de Inconstitucionalidade nº3526 de 20 de junho de 2005. [www.ambito-juridico.com.br/pdfsgerados/noticias/1005.pdf](http://www.ambito-juridico.com.br/pdfsgerados/noticias/1005.pdf). (acessado em 09/11/2012)
- Minayo MC de S. O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde. São Paulo: HUCITEC: Rio de Janeiro: Abrasco; 2009.
- Tatiane Schioschet T, Paula N de. Soja transgênica no Brasil: os limites do processo de difusão tecnológica. *Estud.soc. agric*, 2008; 16(1): 27-53.
- Brasil. Lei nº11.105 de 24 de março de 2005. Dispõe sobre as normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados – OGM e dá outras providências. Diário Oficial da União 2005; 28 mar Brasília
- Taglialegna GHF. Grupos de pressão e a tramitação do projeto de lei de biossegurança no Congresso Nacional. Texto para discussão nº28. 2005. [http://www.senado.gov.br/senado/conleg/textos\\_discussao/NOVOS%20TEXTOS/texto28%20-%20Gustavo.pdf](http://www.senado.gov.br/senado/conleg/textos_discussao/NOVOS%20TEXTOS/texto28%20-%20Gustavo.pdf). (acessado em 22/nov/2011).
- Zanoni M; Ferment G. (Org.). Transgênicos para quem? Agricultura, Ciência e Sociedade. Brasília: Ministério do Desenvolvimento Agrário, 2011.
- Magaña-Gómez JA; LA Barca AMCde. Risk assessment of genetically modified crops for nutrition and health. *Nutrition Reviews: Wiley-Blackwell*, Malden 2008; 67(1): 1-16.
- Carbone, BJL. Segurança alimentar e governança para transgênicos: um estudo sobre o ativismo transnacional. [dissertação de mestrado]. Universidade de Campinas, São Paulo, 2009
- Muniz CR et al. Alimentos transgênicos: segurança, riscos alimentares e regulamentações. *B ceppa*. 2003; 21(2): 209-22.
- Ribeiro S. Transgênicos, ameaça para los bebés. Lá Jornada. [site da Internet]. <http://www.rel-uita.org/agricultura/transgenicos/amenaza-a-bebes.htm>. (acessado em 25/ jan/2006).
- Lacey H. Assessing the environmental risks of transgenic crops. *Trans/form/ação*. 2004; 27 (1): 111-131.
- Wolfenbarger LL, Phifer P. “The ecological risks and benefits of genetically engineered plants”. *Science* 2000; 290(5499): 2088 – 2093.
- Almeida JAR de, Mattos ZP de B. Ilusórias sementes. *Ambiente & Sociedade*. 2005; 8(1): 101-20.
- Traavik T, Heinemann J. Genetic Engineering and Omitted Health Research: Still No Answers to Ageing Questions. New York: Third World Network, 2007.
- Pimenta na boca dos outros é transgênico. [www.greenpeace.org.br](http://www.greenpeace.org.br). (acessado em 20/dez/2006).
- Marinho CLC, Minayo-Gomez C. Decisões conflituosas na liberação dos transgênicos no Brasil. São Paulo em Perspectiva. 2004; 18(3): 96-102.
- Tiedje JM. et al “The planned introduction of genetically engineered organisms – Ecological considerations and recommendations. *Ecology*. 1989; 70(2): 298-315.
- Smith JM. Roleta Genética: Riscos Documentados dos Alimentos Transgênicos Sobre a Saúde. São Paulo: João de Barro, 2009.



25. Dean A, Armstrong J. Genetically Modified Foods. 2009. [www.aaemonline.org/gmopost.html](http://www.aaemonline.org/gmopost.html). (acessado em 22/nov/2011).

Data de recebimento: 11/09/2012

Data de aceite: 21/11/2012

**ARTIGO**

## Exposição ocupacional a medicamentos antineoplásicos em clínicas veterinárias no município do Rio de Janeiro

### Occupational risks in the manipulation of antineoplastic in clinical veterinarians in the of Rio de Janeiro city

**Mônica Faria da Silva**

*Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

**Flavio Pinto dos Santos**

*Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

**Ketrine Ferreira da Silva**

*Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

**Marcia Sarpa de Campos Mello**

*Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

**Karen Friedrich**

*Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

### RESUMO

Médicos veterinários estão expostos constantemente a riscos químicos, físicos e biológicos durante a prática de sua profissão. Médicos veterinários, de 78 dos 88 estabelecimentos registrados no Conselho Regional de Medicina Veterinária do Rio de Janeiro e com mais de cinco anos de funcionamento, foram entrevistados sobre o uso de medicamentos antineoplásicos, medidas de proteção individual e efeitos tóxicos associados. A vincristina (100%) é o antineoplásico mais utilizado, seguido da ciclofosfamida (27,02%). Nenhuma das clínicas visitadas possuía capela de fluxo laminar; 58,10% dos profissionais não utilizavam máscaras, 16,20% não usavam luvas e 14,85% nenhum tipo de Equipamento de Proteção Individual (EPI); 30% relataram não conhecer os efeitos tóxicos decorrentes da exposição aos antineoplásicos. A maioria dos entrevistados relatou que, durante a graduação, não recebeu orientação adequada sobre riscos químicos ocupacionais. Ações de vigilância sanitária devem ser tomadas para diminuir os riscos decorrentes da manipulação de medicamentos antineoplásicos em clínicas veterinárias.

**PALAVRAS-CHAVE:** antineoplásicos; riscos ocupacionais; veterinários; segurança

### ABSTRACT

Veterinarians are constantly exposed to chemical physical and biological risks during professional practice. Veterinarians from 78 out of 88 five-year functioning establishments in the city of Rio de Janeiro were interviewed about antineoplastics usage and individual protective measures and the associated toxic effects. As informed, vincristine (100%) is the most widely used anticancer, followed by cyclophosphamide (27.02%). None of the clinics visited had any laminar flow chamber; 58.10% of professionals weren't using masks to manipulate anticancers; 16.20% weren't using gloves and 14.85% weren't using any type of IEP; 30% reported not to be aware of antineoplastics toxicity. Most veterinarians related that during graduation course no proper orientation on occupational chemical risks was provided. Health surveillance measures should be taken in order to decrease risks regarding handling antineoplastic drugs in veterinary clinics.

**KEYWORDS:** antineoplastic; occupational risks; veterinarians; safety



## Introdução

A exposição ocupacional a medicamentos antineoplásicos representa um elevado risco à saúde, principalmente em profissionais que manipulam, preparam ou administram esses medicamentos em laboratórios, hospitais ou clínicas veterinárias<sup>1</sup>. Os médicos veterinários podem ser expostos a esses agentes através de três principais vias de exposição: inalatória, dérmica e oral, embora acidentes com agulhas não devam ser descartados. A inalação se dá através de gotículas, partículas e vapores gerados durante o preparo, e na administração ou limpeza de derrames e dos dejetos dos animais. A exposição cutânea pode ocorrer pelo contato direto com superfícies contaminadas com o próprio medicamento ou excreções dos animais. A exposição oral se dá quando as boas práticas e recomendações básicas de biossegurança não são seguidas, como levar as mãos contaminadas à boca, ingerir alimentos no consultório ou fumar<sup>1</sup>.

Os medicamentos antineoplásicos podem causar efeitos danosos ao sistema reprodutivo, mas também estão associados à formação de câncer. De acordo com sua atuação no organismo, são considerados não seletivos, pois apresentam elevada toxicidade, tanto para células neoplásicas quanto para células sadias<sup>1</sup>. A quimioterapia tem se disseminado nas clínicas veterinárias, dado o aumento do número de casos de câncer em animais, principalmente de pequeno porte. Entretanto, poucos estudos foram encontrados nas bases de dados Medline e Scielo avaliando a exposição a medicamentos antineoplásicos por médicos veterinários<sup>2,3</sup>, sendo que nenhum deles realizado na América Latina.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a possibilidade da exposição ocupacional a medicamentos antineoplásicos nas clínicas veterinárias do município do Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

## Metodologia

Foram visitadas todas as 88 clínicas veterinárias localizadas no Município do Rio de Janeiro, no ano de 2009, que exerciam suas atividades há mais de cinco anos e inscritas no Conselho Regional de Medicina Veterinária do Rio de Janeiro (CRMV-RJ), órgão fiscalizador da classe. Nessas clínicas, o médico veterinário com maior tempo de formação foi selecionado para responder ao questionário. Foram excluídas do estudo as clínicas veterinárias que declararam não utilizar terapia com medicamentos antineoplásicos.

O questionário continha questões relativas à localização da clínica; ao perfil do médico veterinário (idade, sexo e tempo de formação); à utilização, à frequência e à duração do tratamento com quimioterápicos antineoplásicos, identificando QUEM OS MANIPULAVA E/OU ADMINISTRAVA e os tipos de medicamentos utilizados; à existência de local e equipamentos apropriados para o preparo, manipulação e administração de antineoplásicos, incluindo disponibilidade de Equipamento de Proteção Individual (EPI) e Equipamento de Proteção Coletiva (EPC) e de local adequado para descarte de resíduos; à disponibilidade, na clínica, sobre informações e/ou treinamento de biossegurança para utilização de

antineoplásicos; ao conhecimento dos efeitos tóxicos associados à exposição a medicamentos antineoplásicos; às informações obtidas durante o curso de graduação sobre o uso de EPI e EPC; e à ocorrência de acidentes na clínica foi preenchido pelo pesquisador a partir das informações fornecidas pelos médicos veterinários entrevistados.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca/FIOCRUZ (Protocolo de Pesquisa CEP/ENSP – N°08/08 – CAAE: 0012.0.031.000-08). O preenchimento do questionário somente foi realizado após a leitura e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, realizada pelos participantes no momento da visita.

## Resultados

Dentre as 88 clínicas veterinárias registradas no CRMV-RJ, os médicos veterinários de 78 clínicas participaram do estudo. As demais clínicas não participaram do estudo pelos seguintes motivos: em uma, não foram encontrados médicos veterinários no momento da visita; em outras quatro, o médico veterinário presente se recusou a responder o questionário; as cinco clínicas restantes não foram localizadas no endereço fornecido.

Segundo as informações fornecidas, 70 clínicas, ou seja, 90% das participantes do estudo, utilizavam medicamentos antineoplásicos para o tratamento de tumores de animais domésticos de pequeno porte. Dessa maneira, dentre as 78 clínicas participantes, apenas as 70 que utilizavam medicamentos antineoplásicos estavam aptas a responder ao questionário.

Nesse estudo, como apresentado na Tabela 1, 49% dos profissionais entrevistados eram do sexo feminino; o maior percentual de médicos veterinários encontrava-se na faixa entre 30 a 39 anos (39%) e o menor percentual na faixa entre 60 a 69 anos (10%); cerca de 40% dos entrevistados possuíam menos de nove anos de atuação na medicina veterinária.

Dentre os medicamentos antineoplásicos mencionados pelos entrevistados, vincristina foi citado como sendo utilizado em todas as clínicas veterinárias, seguida da ciclofosfamida e doxorrubicina, em 29% e 27%, respectivamente. Os antineoplásicos utilizados em menos de 5% das clínicas veterinárias foram a bleomicina, a ifosfamida e o metotrexato. A utilização de uma terapia composta por mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazina e prednisona foi mencionada por 10% dos entrevistados (Tabela 2).

Quando questionados sobre a manipulação ou administração de medicamentos antineoplásicos, em 99% das clínicas os médicos veterinários declararam ser os responsáveis pela realização dessas atividades. Entretanto, em sete clínicas (1%), existem outros técnicos que também realizam essas atividades, sendo que, em uma delas, essas atividades são desempenhadas exclusivamente por tais profissionais.

Em todas as clínicas veterinárias, todos os entrevistados relataram descartar os resíduos em caixas de papelão específicas e contratar uma firma especializada para a coleta. Em uma clínica o entrevistado relatou descartar os resíduos em garrafas plásticas.



Tabela 1: Faixa etária e tempo de trabalho na medicina veterinária dos médicos veterinários, entrevistados em clínicas veterinárias localizadas no município do Rio de Janeiro, RJ

Sexo	Masculino		Feminino	
	n	%	n	%
	36	51	34	49

Faixa etária (anos)	Masculino		Feminino	
	n	%	n	%
20-29	2	3	8	11
30-39	14	20	13	19
40-49	3	4	9	13
50-59	12	17	2	3
60-69	5	7	2	3

Tempo trabalho (anos)	Masculino		Feminino	
	n	%	n	%
0-9	8	11	20	29
10-19	12	17	8	11
20-29	10	14	4	6
>30	6	9	2	3

n = número de entrevistados que utilizavam o medicamento antineoplásico.

Tabela 2: Medicamentos antineoplásicos utilizados nas clínicas veterinárias do município do Rio de Janeiro, RJ, Brasil, segundo os entrevistados

Medicamentos antineoplásicos utilizados	n	%
Vincristina	70	100
Ciclofosfamida	20	29
Doxorrubicina	19	27
Vimblastina	9	13
Carboplastina	7	10
Terapia composta por mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazona e prednisona	7	10
Lomustina	5	7
Asperginase	4	6
Cisplatina	4	6
Bleomicina	3	4
Ifosfamida	2	3
Metotrexato	2	3

n = número de entrevistados que utilizavam o medicamento antineoplásico.



Tabela 3: Tipos de EPIs usados durante a manipulação dos medicamentos antineoplásicos nas clínicas veterinárias do município do Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Uso de EPI	Masculino		Feminino	
	n	%	n	%
Usam	32	45,7	30	42,9
Não usam	4	5,7	4	5,7

EPIs utilizados	Masculino		Feminino	
	n	%	n	%
Luvas	10	28	8	24
Jaleco	0	0	1	3
Luvas e máscara	5	14	11	32
Luvas e óculos	3	8	2	6
Luvas e jaleco	3	8	2	6
Luvas e avental	1	3	1	3
Luvas, óculos e máscara	3	8	1	3
Luvas, avental e máscara	0	0	2	6
Luvas, gorro e máscara	3	8	0	0
Luvas, óculos e protetor	0	0	1	3
Luvas, capote e gorro	1	3	0	0
Luva, jaleco e máscara	0	0	1	3
Luvas, jaleco e óculos	1	3	0	0
Luvas, óculos, máscara e avental	2	6	0	0

n = número de participantes entrevistados das clínicas que utilizavam o medicamento antineoplásico.

Por outro lado, em todas as clínicas veterinárias que fazem uso de antineoplásicos, foi constatada a ausência de cabine de segurança biológica, mesmo naquelas que tinham especialistas em oncologia veterinária. Quanto à proteção individual, 11,4% dos entrevistados declararam não utilizar EPI (Tabela 3). Na maioria das clínicas (52%), os médicos veterinários declararam usar apenas luvas durante a manipulação de medicamentos antineoplásicos e apenas 11% declararam utilizar luvas, óculos e máscara; 6% declararam usar luva, óculos, máscara e avental.

Do total de 70 médicos veterinários entrevistados, 31 (44%) declararam não conhecer os efeitos tóxicos associados à exposição a medicamentos antineoplásicos. Cerca de 70%, disse “não se lembrar” ou “não ter sido informado” durante o período da graduação sobre a utilização de EPI e EPC (Tabela 4). Acidentes ou aparecimentos de sintomas durante a manipulação de antineoplásicos foram declarados por 56 médicos veterinários, o que corresponde a 80% do total de entrevistados. Destes, 43 declararam terem sido expostos por

meio da inalação; dois teriam sido perfurados com material contaminado com os medicamentos (Tabela 4).

Quanto ao aparecimento de reações ou efeitos adversos atribuídos à manipulação de antineoplásicos, um profissional relatou a presença de cefaléia, que se iniciava durante a manipulação do medicamento, porém não procurou nenhum tipo de serviço médico. A maioria dos profissionais disse não ter apresentado nenhum tipo de problema de saúde, apesar de não terem o hábito de procurar serviços de saúde para uma avaliação de rotina. Dos 70 entrevistados, apenas um declarou realizar exames médicos periódicos.

Quando questionados sobre os efeitos tóxicos associados aos medicamentos antineoplásicos, apenas oito profissionais citaram o efeito carcinogênico; em nenhum momento o efeito mutagênico foi citado. O efeito adverso mais citado foi a necrose tecidual, por 20 entrevistados, seguido da leucopenia, por dez. Apenas um entrevistado citou a infertilidade como efeito associado à manipulação de antineoplásicos (Tabela 5).



Tabela 4: Respostas dos médicos veterinários sobre conhecimento ou informação dos riscos associados à manipulação dos antineoplásicos e relato de eventos

Informações fornecidas sobre antineoplásicos	Masculino		Feminino	
	n	%	n	%
<b>Relato do conhecimento sobre a toxicidade associada à exposição a antineoplásicos</b>				
Sabem	21	30,0	18	25,7
Não sabem ou não lembram	15	21,4	16	22,9
<b>Informação durante a graduação sobre a necessidade de utilização de EPI e EPC para a manipulação de antineoplásicos</b>				
Sim	9	12,9	11	15,7
Não	26	37,1	22	31,4
Não lembra	1	1,4	1	1,4
<b>Relato de ocorrência de acidentes, exposição ou aparecimento de sintomas durante a manipulação ou utilização de antineoplásicos</b>				
Sim	27	38,6	29	41,4
Não	9	12,9	5	7,1
<b>Acidentes, exposição ou efeitos relatados</b>				
Exposição inalatória	22	31,4	21	30,0
Exposição dérmica	2	2,9	5	7,1
Perfuração com material perfurocortante	2	2,9	0	0,0
Ocorrência de lesões teciduais	2	2,9	1	1,4
Quebra de frasco	1	1,4	2	2,9
Sintomas respiratórios	0	0,0	2	2,9

n = número de entrevistados que utilizavam o medicamento antineoplásico.

Tabela 5: Efeitos tóxicos associados a medicamentos antineoplásicos citados pelos médicos veterinários entrevistados em clínicas veterinárias do município do Rio de Janeiro com mais de cinco anos de funcionamento

Efeitos tóxicos	n	%
Necrose tecidual	20	28,6
Leucopenia	10	14,3
Aplasia de medula	8	11,4
Carcinogênico	8	11,4
Irritação na pele	4	5,7
Alopecia	3	4,3
Hepatotoxicidade	3	4,3
Problemas respiratórios	4	5,7
Nefrotoxicidade	3	4,3
Imunossupressão	2	2,9
Irritação ocular	2	2,9
Arritmia	1	1,4
Teratogênico	1	1,4
Impotência	1	1,4
Infertilidade	1	1,4
Intoxicação	1	1,4
Lesão de córnea	1	1,4
Queimadura na pele	1	1,4

n = número de participantes entrevistados das clínicas que utilizavam o medicamento antineoplásico.



## Discussão

A Vigilância Sanitária atua junto aos estabelecimentos de assistência e serviços veterinários sobre as questões relacionadas à prevenção de riscos e agravos à saúde humana, seja dos trabalhadores, dos clientes ou da população em geral.

Recentemente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou uma “Referência Técnica para o funcionamento dos serviços veterinários” fundamentada, principalmente, nas divergências concernentes aos órgãos responsáveis para fiscalizar a estrutura física e outras condições referentes ao funcionamento destes estabelecimentos entre estados e municípios<sup>4</sup>. Em geral, as ações enfocam aspectos relacionados à limpeza do estabelecimento, às condições de exposição ambiental e ocupacional das radiações ionizantes, à fiscalização sobre o gerenciamento de resíduos químicos e infectantes e às condições dos medicamentos de uso humano com registro no Ministério da Saúde. Nos estabelecimentos veterinários existem diversos fatores de risco à saúde humana, que vão desde a possibilidade de arranhaduras e mordidas até os agentes físicos, biológicos e químicos – embora esses últimos recebam pouca atenção dos órgãos de fiscalização e dos próprios veterinários.

Os resultados apresentados demonstram que as clínicas veterinárias apresentam condições de manipulação de medicamentos antineoplásicos que colocam em risco não somente os trabalhadores, como veterinários e assistentes, mas os proprietários de animais de estimação e o ambiente. Dessa maneira, as clínicas veterinárias carecem de ações de Vigilância Sanitária mais eficazes, que tratem da prevenção de riscos à saúde ocupacional, de aspectos de higiene e limpeza do ambiente interno e gerenciamento de resíduos.

Os profissionais de clínicas veterinárias de animais de pequeno porte podem estar expostos aos medicamentos antineoplásicos, não somente durante a manipulação (quebra e reconstituição de ampolas; punção, reconstituição e aspiração de frascos-ampola), mas também durante o gerenciamento dos resíduos e a limpeza e desinfecção das áreas, equipamentos, urina e fezes dos animais<sup>3</sup>.

Dentre as 88 clínicas veterinárias com mais de cinco anos de atuação no município do Rio de Janeiro, pode-se afirmar que, em pelo menos 80% delas, os medicamentos antineoplásicos são utilizados, uma vez que apenas oito, das que responderam ao questionário, afirmaram não utilizar esses agentes terapêuticos.

Dentre os 70 médicos veterinários que declararam fazer uso de terapia antineoplásica, a maioria faz a associação de diferentes medicamentos (tais como vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina) para o tratamento dos tumores dos animais. Esse fato destaca que esses profissionais estão expostos a mais de uma substância com mecanismos de toxicidade semelhantes, o que pode potencializar o efeito e aumentar o risco de aparecimento de sintomas. Dessa maneira, esses profissionais possuem maior necessidade de adotar medidas de proteção durante a manipulação e administração desses medicamentos. Dentre os efeitos que são bastante

comuns a diversos medicamentos antineoplásicos, encontram-se os efeitos mutagênicos, teratogênicos e sobre o sistema reprodutivo<sup>5,6</sup>.

É importante destacar que, dentre esses profissionais, os que se encontram em idade reprodutiva podem ser considerados mais suscetíveis ao aparecimento de alguns efeitos tóxicos. No presente estudo, cerca de 53% dos médicos entrevistados encontravam-se em idade reprodutiva, ou seja, entre 20 e 39 anos (Tabela 1), sendo 23% do sexo masculino e 30% do sexo feminino. Dessa maneira, espera-se que esse grupo de profissionais corra maior risco de apresentar desfechos não esperados sobre a função reprodutiva, ou sobre a gestação, uma vez que muitos dos antineoplásicos estão associados a efeitos sobre a reprodução e sobre o desenvolvimento pré e pós-natal<sup>7,8</sup>.

Com a finalidade de diminuir o risco do aparecimento de efeitos tóxicos nos médicos veterinários expostos a medicamentos antineoplásicos, é imprescindível o uso de EPC e EPI. Todas as clínicas veterinárias que declararam fazer uso de antineoplásicos informaram não ter cabine de segurança biológica, inclusive nas que possuíam profissionais especialistas em oncologia veterinária, dos quais espera-se maior conhecimento sobre o risco de manipulação dessas substâncias. Estima-se, ainda, que essas clínicas realizem maior número de atendimentos de animais com indicação de quimioterapia antineoplásica, aumentando a frequência de manipulação e, conseqüentemente, o risco de efeitos tóxicos. O uso de cabine de segurança biológica classe II B2 é obrigatório, segundo o “Regulamento técnico de funcionamento para os serviços de terapia antineoplásica”<sup>9</sup>. É importante destacar, no entanto, que a resolução que conceitua e estabelece condições para o funcionamento de estabelecimentos médicos veterinários do órgão de classe dos médicos veterinários<sup>10</sup> não menciona requisitos específicos para estabelecimentos que façam uso de terapia antineoplásica, como o uso de cabine de segurança biológica.

No presente estudo também foi constatado que o EPI utilizado por alguns profissionais para a manipulação de antineoplásicos não é considerado o mais adequado: usam-se as luvas de procedimentos e máscaras comuns, quando deveriam ser usadas luvas de látex e máscaras de carvão ativado – segundo a legislação que trata de serviços de terapia antineoplásica<sup>9</sup> e outra, que estabelece as diretrizes básicas para a implementação de medidas de proteção à segurança e à saúde dos trabalhadores dos serviços de saúde<sup>11</sup>. Além do avental longo, que foi mencionado por apenas 18% dos entrevistados, também pode ser utilizado macacão de uso restrito à área de preparação, com baixa liberação de partículas, baixa permeabilidade, frente fechada, de mangas longas e punho elástico. O uso do EPI adequado é fundamental, pois algumas manipulações comuns em clínicas veterinárias – como retirada ou transferência do líquido do frasco utilizando seringas e agulhas, quebra e abertura de ampolas e expulsão de ar da seringa –, demonstraram ser capazes de contaminar luvas, mangas e tórax do avental dos



manipuladores de medicamentos<sup>12</sup>. Organismos internacionais também relacionam medidas para o controle da exposição a medicamentos antineoplásicos<sup>13</sup>, como algumas das mencionadas nas normas brasileiras: utilização de EPI e EPC adequados, treinamento periódico dos trabalhadores, disseminação de informação, registro de acidentes, disponibilidade de instruções claras em casos de acidentes e monitoramento da saúde dos trabalhadores. Entretanto, diferente das normas brasileiras citadas, que se aplicam para profissionais da saúde, o documento-alerta do The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), ressalta que as medidas preventivas para o controle da exposição a medicamentos antineoplásicos são estendidas aos médicos veterinários<sup>13</sup>.

O estudo em questão evidenciou que os médicos veterinários entrevistados estão expostos a medicamentos antineoplásicos, considerando o relato da não utilização, ou utilização inadequada, de EPIs e EPCs. Esse fato pode ser explicado pelo pouco conhecimento dos efeitos tóxicos associados à exposição a medicamentos antineoplásicos. Apesar de muitos profissionais terem relatado, no presente estudo, saber que os antineoplásicos apresentam algum potencial de toxicidade, poucos foram capazes de relacionar os efeitos tóxicos para quem os manipula. Neste contexto, a informação durante a graduação em medicina veterinária sobre noções de biossegurança, mas também sobre fundamentos e mecanismos de ação tóxica de diferentes classes de substâncias às quais os médicos veterinários estão expostos, torna-se crítica. A maioria dos entrevistados declarou que não obteve, durante o período de graduação, informações e conhecimento, de forma eficaz ou suficiente, tanto sobre os efeitos associados aos antineoplásicos, como aspectos de biossegurança – muitos dos profissionais relataram ter obtido seus conhecimentos através da literatura, por iniciativa própria.

Destaque-se que os médicos veterinários no Brasil atuam em diversas áreas em que conhecimentos sobre risco ocupacional e biossegurança são imprescindíveis para a prevenção de doenças associadas à exposição a diferentes agentes tóxicos. Além de medicamentos, como os antineoplásicos, os médicos veterinários de clínicas de atendimento de animais de pequeno porte também podem estar expostos à radiação ionizante<sup>14</sup>. Os médicos veterinários de animais de grande porte, principalmente das regiões rurais, estão expostos a antiparasitários e outros medicamentos com elevado potencial tóxico, mas também a agrotóxicos utilizados nas lavouras e a radiações solares<sup>14</sup>. Todos esses agentes, aos quais os médicos veterinários podem estar expostos, podem interagir de forma sinérgica para desencadear efeitos tóxicos graves e irreversíveis. Entretanto, a resolução do órgão de classe dos médicos veterinários, que instituiu diretrizes curriculares nacionais dos cursos de graduação em Medicina Veterinária, não menciona diretamente aspectos de biossegurança durante a prática médica veterinária<sup>15</sup>. Para que a cultura da adoção de medidas de proteção individual e coletiva seja incorporada na prática da medicina veterinária, seria importante a

atualização da resolução vigente, com a inclusão de diretrizes específicas e claras para esse fim. Em paralelo, o órgão de classe poderia exigir dos médicos veterinários graduados a atualização periódica dos conhecimentos de biossegurança, de modo a sensibilizá-los sobre os riscos – e a maneira de preveni-los – durante o exercício profissional.

Nos poucos estudos encontrados que avaliassem a exposição dos médicos veterinários a medicamentos antineoplásicos, evidenciou-se que a exposição é possível e, em alguns casos, maior que a de profissionais da área da saúde<sup>16</sup>. Embora não tenham sido encontrados estudos que evidenciassem a relação causal entre a exposição de medicamentos antineoplásicos e o aparecimento de efeitos tóxicos em médicos veterinários, a probabilidade de ocorrência destes efeitos nas condições evidenciadas no presente estudo é bastante elevada, uma vez que a utilização adequada de EPI e EPC não era disseminada. Esse risco pode ser corroborado por alguns estudos, com profissionais de outras áreas afins, em que foram observados efeitos decorrentes da exposição ocupacional a medicamentos antineoplásicos, como genotoxicidade e infertilidade feminina<sup>17</sup> mesmo quando os trabalhadores utilizavam luvas e máscaras e o ambiente possuía boa ventilação<sup>17</sup>.

Em outro estudo, dois grupos de enfermeiras expostas à vincristina foram avaliados quanto à presença de genotoxicidade, sendo que, no grupo de trabalhadoras do local com melhores condições de biossegurança, mesmo tendo sido detectada, a frequência da troca de cromátides irmãs foi menor quando comparada com o grupo que trabalhava em ambiente não-ideal<sup>18</sup>. Outros estudos *in vivo* e *in vitro* também demonstraram o potencial genotóxico da vincristina<sup>19,20</sup>, efeitos sobre o sistema reprodutivo<sup>21</sup> e teratogenicidade<sup>22</sup>. A vincristina foi o medicamento antineoplásico mais utilizado pelos médicos veterinários das clínicas veterinárias visitadas, seguido da ciclofosfamida e doxorrubicina.

A ciclofosfamida é uma substância reconhecidamente genotóxica<sup>5</sup>, carcinogênica<sup>23</sup> e teratogênica<sup>6,24</sup>. Efeitos tóxicos sobre o sistema ou a função reprodutiva também foram relatados após o tratamento com a ciclofosfamida em seres humanos<sup>6,7</sup>.

O terceiro antineoplásico mais mencionado, a doxorrubicina, também é genotóxica<sup>25</sup> e altera a reprodução de ratos e camundongos<sup>26,27</sup>. Estudos também demonstraram o potencial teratogênico deste antineoplásico em seres humanos<sup>28</sup>.

Esses três medicamentos antineoplásicos compartilham semelhanças no que se refere à toxicidade de órgãos-alvo – genotoxicidade, carcinogenicidade, teratogenicidade e toxicidade sobre o sistema reprodutivo –, o que pode aumentar a probabilidade de ocorrência desses efeitos em médicos veterinários que os utilizem na terapêutica. Embora a toxicidade seja bem conhecida e comum a diversos medicamentos antineoplásicos, dentre os médicos veterinários entrevistados apenas 11,4% citaram a carcinogenicidade como efeito associado a essa exposição. Os efeitos teratogênicos ou aqueles associados à função reprodutiva foram citados por 1,4% dos entrevistados. Nenhum médico veterinário associou a



exposição a esses medicamentos ao seu potencial mutagênico, ou genotóxico – e vale ressaltar que substâncias com esse potencial não possuem limites de exposição considerados seguros, ou seja: a exposição a uma única molécula é capaz de induzir mutação, que é a fase inicial do processo de formação do câncer<sup>29</sup>. Dessa maneira, a exposição ocupacional a essas classes de substâncias traz elevado risco de aparecimento de câncer.

### Conclusões

O presente estudo identificou a vulnerabilidade de exposição, por parte de médicos veterinários de clínicas para animais de pequeno porte, a medicamentos antineoplásicos com potencial de causar efeitos tóxicos graves e irreversíveis como câncer, malformações fetais e infertilidade.

As observações desse estudo, que foi realizado no município do Rio de Janeiro no ano de 2009, podem dar um panorama da exposição a medicamentos antineoplásicos em clínicas veterinárias do Brasil, uma vez que existem diversas lacunas na legislação vigente no que se refere aos requisitos necessários para o licenciamento desses estabelecimentos; ao monitoramento da saúde dos veterinários expostos às situações de risco; e à formação, ao treinamento e capacitação de médicos veterinários em biossegurança.

Em geral, a fiscalização dos estabelecimentos veterinários se detém, quase exclusivamente, aos riscos físicos, decorrentes da utilização de radiação ionizante, e biológicos, pela possibilidade de transmissão de patógenos – sendo os agentes químicos mencionados quando o Plano de Gerenciamento de Resíduos é tratado<sup>4</sup>. Em virtude do potencial tóxico dos medicamentos antineoplásicos e da sua ampla utilização nesses estabelecimentos, é preciso traçar estratégias específicas durante as ações de fiscalização que minimizem o risco de exposição a esses agentes.

### Referências

1. Connor TH, McDiarmid MA. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *CA Cancer J Clin.* 2006;56(6):354-65.
2. Knobloch A, Mohring SA, Eberle N, Nolte I, Hamscher G, Simon D. Drug residues in serum of dogs receiving anticancer chemotherapy. *J Vet Intern Med.* 2010;24(2):379-83.
3. Hamscher G, Mohring SA, Knobloch A, Eberle N, Nau H, Nolte I, et al. Determination of drug residues in urine of dogs receiving anti-cancer chemotherapy by liquid chromatography-electrospray ionization- tandem mass spectrometry: is there an environmental or occupational risk? *J Anal Toxicol.* 2010;34(3):142-8.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Referência técnica para o funcionamento dos serviços veterinários. Brasília: ANVISA; 2010.
5. Povirk LF, Shuker DE. DNA damage and mutagenesis induced by nitrogen mustards. *Mutat Res.* 1994 dec;318(3):205-26.
6. Huong DL, Amoura Z, Duhaut P, Sbai A, Costedoat N, Wechsler B, et al. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *J Rheumatol.* 2002;29(12):2571-6.
7. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology.* 2009; 27(16): 2677-2685.
8. Shetty G, Meistrich ML. Hormonal approaches to preservation and restoration of male fertility after cancer treatment. *Journal of the National Cancer Institute Monographs.* 2005;34: 36-39.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Resolução RDC nº 220, de 21 de setembro de 2004. Aprovar o Regulamento Técnico de funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica. *Diário Oficial da União.* 23 set. 2004. Disponível em: [http://www.saude.mg.gov.br/ atos\\_normativos/legislacao-sanitaria/farmacia-hospitalar/ Res\\_220.pdf](http://www.saude.mg.gov.br/ atos_normativos/legislacao-sanitaria/farmacia-hospitalar/ Res_220.pdf)
10. Conselho Federal de Medicina Veterinária (BR). Resolução nº 670, de 10 de agosto de 2000. Conceitua e estabelece condições para o funcionamento de estabelecimentos médicos veterinários, e dá outras providências. Brasília: CFMV; 2000. Disponível em: <http://www.cfmv.org.br/ consulta/arquivos/670.pdf>
11. Brasil. Ministério do Trabalho e Emprego. Norma Regulamentadora nº. 32, Segurança e Saúde no Trabalho em Serviços de Saúde. Brasília: MTE; 2005.
12. Stellman JM. The spread of chemotherapeutic agents at work: assessment through simulation. *Cancer Invest.* 1987;5(2):75-81.
13. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH Alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. Cincinnati, OH: NIOSH; 2004. 58 p. [acesso em 10 set. 2011]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
14. Fritschi L. Cancer in veterinarians. *Occup Environ Med.* 2000;57(5):289-97.
15. Conselho Federal de Medicina Veterinária (BR). Resolução CNE/CES nº1, de 18 de fevereiro de 2003. *Diário Oficial da União.* 20 fev 2003; Seção 1: 15.
16. Meijster T, Fransman W, Veldhof R, Kromhout H. Exposure to antineoplastic drugs outside the hospital environment. *Ann Occup Hyg.* 2006;50(7):657-64.
17. Hongping D, Jianlin L, Meibian Z, Wei W, Lifan J, Shijie C, et al. Detecting the cytogenetic effects in workers occupationally exposed to vincristine with four genetic tests. *Mutat Res.* 2006;599(1-2):152-9.
18. Brumen V, Horvat D. Work environment influence on cytostatics-induced genotoxicity in oncologic nurses. *Am J Ind Med.* 1996;30(1):67-71.
19. Zhang Y, Sun K. Unscheduled DNA synthesis induced by the antitumor drug vincristine in germ cells of male mice. *Mutat Res.* 1992;281(1):25-9.
20. Arni P, Hertner T. Chromosomal aberrations in vitro induced by aneugens. *Mutat Res.* 1997;379(1):83-93.



21. Dobrzyńska MM, Czajka U, Słowikowska MG. Reproductive effects after exposure of male mice to vincristine and to a combination of X-rays and vincristine. *Reprod Fertil Dev.* 2005;17(8):759-67.
22. Burdett DN, Shah RM. Effects of vincristine on developing hamster embryos. *Anticancer Drugs.* 1994;5(3):309-12.
23. National Toxicology Program. Report on carcinogens; US Department of Health and Human Services; 2011. [acesso em 10 set. 2011]. Disponível em: <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/roc12.pdf>
24. Mirkes PE. Cyclophosphamide teratogenesis: a review. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1985;5(2):75-88.
25. Dhawan A, Kayani MA, Parry JM, Parry E, Anderson D. Aneugenic and clastogenic effects of doxorubicin in human lymphocytes. *Mutagenesis.* 2003;18(6):487-90.
26. Kato M, Makino S, Kimura H, Ota T, Furuhashi T, Nagamura Y. Sperm motion analysis in rats treated with adriamycin and its applicability to male reproductive toxicity studies. *J Toxicol Sci.* 2001;26(1):51-9.
27. Sudo K, Honda K, Taki M, Kanitani M, Fujii Y, Aburada M, et al. [Effects of TJ-41 (Tsumura Hochu-ekki-to) on spermatogenic disorders in mice under current treatment with adriamycin]. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 1988;92(4):251-61.
28. Artlich A, Möller J, Tschakaloff A, Schwinger E, Kruse K, Gortner L. Teratogenic effects in a case of maternal treatment for acute myelocytic leukaemia--neonatal and infantile course. *Eur J Pediatr.* 1994;153(7):488-91.
29. Pitot HC; Dragan YP. Chemical carcinogenesis. In: Klaassen CD. *Casarett & Doull's Toxicology the basic science of poisons.* McGraw Hill; 2001. p. 241-320.

Data de recebimento: 29/8/2012

Data de aceite: 25/10/2012

ARTIGO

## Irregularidades sanitárias como marcador de risco à saúde: um desafio para a vigilância sanitária

### Sanitary Disparities as risks markers health: a challenge to sanitary surveillance

**Fernanda Pini Freitas**

*Universidade de Franca  
(Unifran), Franca, SP,  
Brasil  
fernandapini@unifran.br*

**Branca Maria Oliveira Santos**

*Universidade de Franca  
(Unifran), Franca, SP,  
Brasil*

#### RESUMO

O estudo, de caráter exploratório, do tipo levantamento retrospectivo, objetivou identificar as irregularidades sanitárias nos estabelecimentos e equipamentos de assistência de alta complexidade e de interesse à saúde do município de Franca-SP, registradas no Sistema de Informação em Vigilância Sanitária, no período de agosto de 2008 a julho de 2009, como marcador de risco à saúde. Do total de 186 serviços, 59 (31,72%) apresentaram irregularidades sanitárias, categorizadas em nove eixos: documentação, estrutura física, recursos humanos, qualidade de produtos, manutenção preventiva de equipamentos, processo de esterilização, resíduos de saúde, higienização do ambiente e equipamento de proteção individual; e 164 (88,17%) apresentaram condições de baixo risco, 21 (11,29%) de médio e um serviço apresentou risco alto. Os resultados demonstram que as irregularidades sanitárias podem comprometer a qualidade do serviço ou do produto oferecido e gerar riscos à saúde dos usuários, consumidores e trabalhadores.

**PALAVRAS CHAVE:** Vigilância sanitária; risco sanitário; qualidade de produtos; serviços; inspeção sanitária

#### ABSTRACT

This study, as an exploratory one, retrospective survey-type, aimed to identify the sanitary disparities in the high complexity facilities and assistance tools and concerned to Franca - SP health, registered in the Sanitary Surveillance Information System, in August 2008 to July 2009 as risks markers to health. From the amount of 186 services, 58 (31,72%) presented sanitary disparities, categorized into nine axes: documentation, physical frames, human resources, products qualities, tool's preventive maintenance, sterilization process. Health waste, environment hygiene and individual protection equipments, 164 (88, 17%) presented a law risk condition, 21 (11,29%) are average, and only one presented a high risk level. Results shows that such sanitary disparities may comprise the service or the offered product quality and generate risks to the users, customers and works health.

**KEYWORDS:** Sanitary surveillance; sanitary risks; products quality; services; sanitary inspection



## Introdução

A ampla concepção de vigilância sanitária como eixo estratégico das políticas públicas para elevar os níveis de saúde da população e o seu complexo sistema de normatização e controle da situação sanitária perpassam suas ações na proteção e promoção da saúde da população, através de um conjunto integrado de ações legais, técnicas, educacionais, de pesquisa e de fiscalização, visando diminuir o risco à saúde e ao meio ambiente<sup>1,2</sup>.

As ações de vigilância sanitária incorporam diferentes acepções de risco, tais como: perigo virtual, ameaça de agravos relacionados com determinados elementos e, na acepção epidemiológica, a probabilidade de ocorrer um evento adverso à saúde, na presença de determinado fator<sup>3</sup>.

O conceito de risco, tratado também como uma “noção” que registra uma ideia vaga e imprecisa, e caracterizado como um termo não técnico, é incorporado pela vigilância sanitária e extrapola o conceito epidemiológico de risco, apresentando-se polêmico, polissêmico e indisciplinado na medida em que se sujeita a várias disciplinas, constituindo-se em afirmações discutíveis de possibilidades e de probabilidades, visto que o efeito indesejado nem sempre ocorre. O conhecimento probabilístico, utilizado pela vigilância sanitária, pode permitir a identificação de potenciais fontes de agravos, bem como a adoção de medidas preventivas e de segurança, e por outro prisma gera um universo de incertezas perante a multiplicidade de fatores de risco<sup>4</sup>.

O risco à saúde não tem relação direta com a complexidade das ações sanitárias, uma vez que as irregularidades com potencial de gerar agravos à saúde podem estar presentes nos objetos de baixa e alta complexidade, sujeitos à vigilância sanitária. Da mesma forma que a densidade tecnológica não guarda relação direta com a complexidade das ações de vigilância sanitária, o risco sanitário também segue esse padrão<sup>5</sup>.

A identificação e a redução de riscos buscam reorientar as estratégias de intervenção para defesa e proteção da saúde. A vigilância sanitária utiliza-se de vários instrumentos para intervenção e prevenção de riscos, entre eles a fiscalização, que consiste na verificação da aplicação das normas sanitárias empregadas para identificar as irregularidades presentes, as quais podem ser um marcador para a ocorrência de risco à saúde<sup>6,7</sup>.

Nesse sentido, o estudo objetivou identificar as irregularidades sanitárias nos estabelecimentos e equipamentos de assistência de alta complexidade e de interesse à saúde do município de Franca-SP, registradas no Sistema de Informação em Vigilância Sanitária (Sivisa), no período de agosto de 2008 a julho de 2009, como marcador de risco à saúde.

### Metodologia

Trata-se de um estudo exploratório, do tipo levantamento retrospectivo de uma realidade, com a finalidade de identificar as irregularidades sanitárias como marcador de risco à saúde, contidas no banco de dados do Sivisa da Secretaria de Saúde do município, sistema informatizado,

com base municipal, descentralizado e hierarquizado. O sistema é alimentado pela vigilância sanitária geradora dos dados, o qual permite os registros referentes à produção e qualidade dos serviços prestados pelas equipes de vigilância municipal e estadual e a padronização do cadastro dos serviços sujeitos à fiscalização sanitária.

Dos 211 estabelecimentos e equipamentos de assistência de alta complexidade e de interesse à saúde, cadastrados no Sivisa, definidos pela portaria CVS n° 18, foram excluídos 25, por estarem inativos no período do estudo, totalizando, assim, 186 serviços pertencentes a 26 diferentes atividades econômicas ligadas às atividades médica ambulatorial com recurso para procedimentos cirúrgicos; de atendimento hospitalar, exceto pronto-socorro e unidades para atendimento de urgência; de atendimento em pronto-socorro e unidades hospitalares para atendimento a urgências; de diagnóstico por imagem com radiação ionizante - exceto tomografia; tomografia; de diagnóstico por imagem sem radiação ionizante - exceto ressonância magnética; de laboratório clínico; de laboratório de anatomia patológica e citologia; de complementação diagnóstica e terapêutica; de imunização e controle de praga urbana; de quimioterapia; de serviços móveis de atendimento a urgências - exceto UTI móvel; de diálise e nefrologia; de hemoterapia e de fabricação de produtos alimentícios; de cosméticos, perfumaria e higiene pessoal; de produtos de limpeza e polimento; de instrumentos não eletrônicos e utensílios para uso médico, cirúrgico, odontológico e laboratório; de materiais para medicina e odontologia; de aparelhos e utensílios para correção de defeitos físicos e aparelhos ortopédicos em geral, exceto sob encomenda; de artefatos de borracha; de artigos óticos; de saneantes domissanitários; de mobiliários para uso médico, cirúrgico, odontológico e laboratório; de outros produtos químicos orgânicos e de sabões e detergentes sintéticos.

Para coleta dos dados elaborou-se um instrumento para levantamento das informações dos relatórios e fichas do banco de dados do Sivisa, relativas ao período do estudo, relacionadas à identificação dos estabelecimentos e equipamentos, origem da demanda dos procedimentos de vigilância sanitária; dos objetivos que desencadearam as ações sanitárias; das irregularidades sanitárias com potencial de gerar riscos à saúde, identificadas no momento da inspeção; da situação sanitária conclusiva; da condição de risco; das intervenções realizadas pelos agentes diante das irregularidades.

Os dados coletados foram armazenados em um banco de dados no Microsoft Office e a análise foi realizada por meio de agrupamentos, segundo os itens dos objetivos e do formulário de coleta de dados, tendo sido apresentados de forma descritiva, através de tabelas.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade de Franca sob o n° 086/09.

## Resultados e Discussão



Durante as inspeções, detectaram-se várias situações de irregularidades sanitárias por comprometerem a qualidade do serviço ou do produto oferecido ao consumidor, que demandaram a realização de ações de controle através de intervenções que visavam eliminar, minimizar ou prevenir os riscos à saúde.

Dos 186 estabelecimentos e equipamentos de alta complexidade e de interesse à saúde, registrados no Sivisa do município, 59 (31,72%) apresentaram 137 irregularidades, que foram consideradas com marcadores de riscos à saúde.

#### Distribuição das irregularidades sanitárias

As 137 irregularidades encontradas nos 59 estabelecimentos e equipamentos foram categorizadas em nove eixos e estavam relacionadas com a documentação, estrutura física, recursos humanos, qualidade de produtos, manutenção preventiva e calibração de equipamentos, processo de esterilização de materiais, armazenamento de resíduos de saúde, higienização do ambiente e uso de equipamento de proteção individual (EPI). A Tabela 1 demonstra as frequências e os percentuais de irregularidades, em cada eixo.

Das irregularidades encontradas, 94,89% dizem respeito a falhas ou insuficiência na documentação, estrutura física,

**Tabela 1** - Irregularidades sanitárias, por eixo, nos estabelecimentos e equipamentos de alta complexidade e de interesse à saúde - Agosto de 2008 a julho de 2009

Irregularidades sanitárias	Nº	%
Documentação	49	35,77
Estrutura física	32	23,36
Recursos humanos	19	13,87
Qualidade dos produtos	17	12,40
Manutenção preventiva e calibração de equipamentos	13	9,49
Processo de esterilização de materiais	3	2,19
Armazenamento de resíduos de saúde	2	1,46
Higienização de ambientes	1	0,73
Utilização de EPI	1	0,73
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>100</b>

Elaboração própria. Fonte: Sistema de Informação em Vigilância Sanitária

recursos humanos, qualidade dos produtos e manutenção preventiva e calibração de equipamentos.

As 49 irregularidades relacionadas à documentação dos serviços abrangem a elaboração e atualização de manual de procedimento operacional padrão, registro de treinamentos de funcionários, comprovação de imunização dos profissionais, registro de análise de água, laudo técnico de avaliação do projeto arquitetônico, manual de boas práticas, laudo radiométrico e de qualidade, declaração de serviços terceirizados. A falta da documentação pode ser apontada como uma irregularidade pelo fato de ser uma exigência legal

que os serviços devem apresentar quando da realização de uma ação sanitária. A falha nesse processo pode comprometer a qualidade do serviço ou produto e colocar em risco o usuário, consumidor e os trabalhadores.

Outra irregularidade identificada está relacionada à estrutura física do local, equivalendo a 32 (23,36%). Essa irregularidade se caracteriza pelo não atendimento às exigências mínimas da legislação sanitária, seja pela dimensão da área, pelo tipo de revestimento de paredes e pisos, pela iluminação e ventilação, pelo layout, seja pelo fluxo de circulação de pessoal e materiais. As relacionadas com os recursos humanos totalizaram 19 (13,90%), estando ligadas principalmente à falta de qualificação dos profissionais e de equipe mínima exigida na legislação sanitária.

Em relação à qualidade dos produtos, identificaram-se 17 (12,40%) irregularidades, relacionadas com o prazo de validade, falta de registro em órgão competente, rótulo de identificação do produto, controle de qualidade das embalagens e armazenamento e transporte inadequados. As irregularidades relacionadas à manutenção e calibração preventiva dos equipamentos, representadas por 13 (9,49%) casos, foram atribuídas à falta de realização ou validade vencida delas.

#### Frequência das irregularidades por eixo e tipo de serviço e equipamento inspecionados

Dos 59 serviços com irregularidades, três apresentaram entre oito e 11 (5,08%); cinco entre cinco e sete (8,47%) e 51 apresentaram entre uma e três irregularidades (86,44%). As irregularidades dos serviços que apresentaram os maiores números pertenciam ao de "atividade de atendimento hospitalar - exceto pronto-socorro e unidades para atendimento de urgência", "serviço de diálise e nefrologia" e "serviço de diagnóstico por imagem, sem uso de radiação ionizante - exceto ressonância magnética" (11, 10 e oito irregularidades, respectivamente).

No serviço classificado como "atividade de atendimento hospitalar - exceto pronto-socorro e unidades para atendimento de urgência", que concentrou o maior número de irregularidades (11), elas foram distribuídas em seis eixos: estrutura física (4), qualidade dos produtos (3), documentação (1), recursos humanos (1), manutenção preventiva e calibração dos equipamentos (1) e armazenamento de resíduos de saúde (1).

O "serviço de diálise e nefrologia" foi o segundo colocado em número de irregularidades (10), distribuídas em oito eixos: estrutura física (2), qualidade dos produtos (2), irregularidade na documentação (1), recursos humanos, processo de esterilização dos materiais, manutenção preventiva e calibração dos equipamentos, higienização de ambiente e utilização de EPI, respectivamente.

Outro serviço, classificado como "serviço de diagnóstico por imagem, sem uso de radiação ionizante - exceto ressonância magnética", apresentou oito irregularidades, das



quais três foram relacionadas a problemas na estrutura física, duas à qualidade dos produtos, uma à falta de documentação, ao processo de esterilização de materiais e ao armazenamento de resíduos de saúde, respectivamente.

Os cinco serviços que apresentaram entre cinco e sete irregularidades sanitárias pertenciam a quatro tipos de atividades, sendo dois ligados à “atividade de atendimento hospitalar – exceto pronto-socorro e unidades para atendimento e urgências”, que apresentaram cinco irregularidades cada um, relacionadas à documentação (7), estrutura física (1), qualidade dos produtos (1) e manutenção preventiva e calibração dos equipamentos (1). O serviço classificado como “fabricação de outros produtos alimentícios não especificados anteriormente” apresentou seis irregularidades atribuídas à qualidade dos produtos (3), estrutura física (1), recursos humanos (1) e manutenção preventiva e calibração de equipamentos (1). Os dois serviços relacionados à “atividade médica ambulatorial com recursos para realização de procedimentos cirúrgicos” apresentaram sete irregularidades cada um, distribuídas em quatro eixos: documentação (8), estrutura física (4), qualidade dos produtos (1) e manutenção preventiva e calibração de equipamentos (1).

Dentre os 51 serviços que apresentaram de uma a três irregularidades, 16 pertenciam a “atividades de atendimento hospitalar – exceto pronto-socorro e unidades para atendimento de urgência”, oito a “serviço de diagnóstico por imagem com uso de radiação ionizante – exceto tomografia”, sete a “fabricação de cosméticos, produtos de perfumaria e de higiene pessoal”, seis a “fabricação de outros produtos alimentícios não especificados anteriormente”, cinco a “atividade médica ambulatorial com recursos para realização de procedimentos cirúrgicos” e “serviços de diagnóstico por imagem sem uso de radiação ionizante – exceto ressonância magnética”, três a “atividades de atendimento em pronto-socorro e unidades hospitalares para atendimento a urgências”, dois a “laboratórios de anatomia patológica e citológica”, um a “fabricação de detergentes e sabões sintéticos”, “fabricação de produtos de limpeza e polimento”, “serviços móveis de atendimento a urgências – exceto por UTI móvel” e “serviço de tomografia”, respectivamente.

Das irregularidades identificadas nos 51 serviços referidos, 31 estavam relacionadas ao eixo de documentação, 17 ao de estrutura física, 16 ao de recursos humanos, oito ao de manutenção preventiva e calibração de equipamentos, cinco ao de qualidade dos produtos e uma ao processo de esterilização de materiais.

Algumas situações identificadas no estudo que merecem destaque, não só pelo risco que oferecem aos usuários e trabalhadores, como também ao alto número de irregularidades identificadas em determinados tipos de serviços, foram as relacionadas às atividades de “serviços de diagnóstico por imagem com uso de radiação ionizante – exceto tomografia”, em que, do total de 17 serviços cadastrados no Sivisa, oito (47,06%) possuíam irregularidades sanitárias referentes à documentação de segurança para funcionamento do equipamento de raios-X, como laudo radiométrico e controle de qualidade vencidos ou não realizados.

Martins et al.<sup>9</sup> identificaram situação semelhante em serviços de radiodiagnóstico, uma vez que apresentaram irregularidades relacionadas à documentação essencial para a segurança dos usuários e funcionários em 100% dos serviços inspecionados.

Outra situação é a relacionada aos laboratórios de anatomia patológica e citológica. Do total de três serviços cadastrados no Sivisa, dois (66,67%) apresentaram irregularidades em relação à estrutura física e documentação, o que pode comprometer não só a qualidade dos exames como também gerar riscos à saúde dos funcionários.

Giraldelo et al.<sup>10</sup>, analisando a situação de laboratórios de anatomia patológica, detectaram que, apesar da exposição ao risco pelo uso de substâncias com potencial tóxico (cancerígenas, teratogênicas, corrosivas, irritantes, além de inflamáveis e explosivas), havia falta de EPI e equipamento de proteção coletiva adequados às substâncias e aos riscos potenciais, além da inexistência de gerenciamento e descarte adequado dos resíduos químicos. Em geral, os funcionários desconheciam os riscos da atividade e os laboratórios não os capacitavam quanto à segurança, raramente cumprindo as normas.

Em relação aos laboratórios de análises clínicas, neste estudo não foi apontada nenhuma irregularidade sanitária. Já no estudo de Batista e Nascimento<sup>11</sup>, 20% dos trabalhadores não utilizavam EPI, 0,8% não tinham o programa de gerenciamento de resíduos de saúde e em 100% dos locais inspecionados a licença de funcionamento estava válida.

Quanto aos 10 serviços cadastrados no Sivisa que desenvolvem atividade de “fabricação de cosméticos, produtos de perfumaria e de higiene pessoal”, 70% apresentaram irregularidade sanitária relacionada à documentação, estrutura física, recursos humanos e qualidade dos produtos, situação que pode aumentar os riscos não só para os consumidores dos produtos como também para os funcionários.

Resultados de irregularidades semelhantes foram encontrados por Braga et al.<sup>12</sup> em inspeções realizadas pela equipe de vigilância sanitária em empresas com atividades relacionadas a produtos para saúde. Em 34% foram identificadas irregularidades em relação à estrutura física; em 27% à área para segregação de produtos; em 28% à falta de organização; em 13% às precárias condições de higiene; em 12% por não realizarem o controle de temperatura; em 27% por apresentarem licença de funcionamento com ramo de atividade incorreto; em 19% por comercialização ou armazenamento de produtos sem registros; em 9% por armazenamento de produtos com prazo de validade expirado; em 18% por não possuírem sistema de rastreabilidade e em 9% das empresas por não possuírem manual de boas práticas.

Em relação à atividade de “fabricação de detergentes e sabões sintéticos” e “fabricação de produtos de limpeza e polimento”, do total de quatro cadastrados, 50% apresentaram irregularidades quanto à documentação, relacionada à licença de funcionamento e rotulagem dos produtos.

Situações semelhantes de irregularidades sanitárias foram identificadas por Oliveira e Lustosa<sup>13</sup>, que apresentaram, em estudo comparativo entre os anos de 2005 e 2009, o cenário de



empresas fabricantes de saneantes. Em 2005, das 21 empresas desse setor, apenas oito dispunham de condições estruturais para o trabalho, quatro com autorização de funcionamento e nove com as atividades suspensas pela equipe de fiscalização. Em 2009, após ação sanitária, permaneceram 19 empresas, todas regularizadas. Reis e Voos<sup>14</sup> também encontraram irregularidades nos locais de saúde inspecionados e apontaram as principais causas e as medidas adotadas pela vigilância sanitária para a solução dos problemas detectados de acordo com as especificidades de cada um.

Diante do elenco de irregularidades sanitárias como marcadores de riscos à saúde pode-se dizer que a demanda de ações é crescente. Por outro lado, a municipalização das vigilâncias sanitárias ainda é um processo incipiente, onde os municípios buscam a estruturação do setor, principalmente em relação à adequação do quadro de recursos humanos, para absorver essa demanda e planejar suas ações de forma efetiva.

Para absorver a demanda de irregularidades sanitárias faz-se necessário uma vigilância efetiva, capaz de identificar sinais de alerta e induzir ações de saúde eficazes. Isso implica não só em conhecer a estrutura produtiva do campo de atuação como acompanhá-la mediante o monitoramento da qualidade e uso de produtos e serviços, das condições ambientais e do perfil epidemiológico da população<sup>15</sup>.

O monitoramento das irregularidades sanitárias é realizado através de retorno ao local e tem como finalidade garantir a eliminação ou minimização dos riscos à saúde através da averiguação das adequações sanitárias para posterior deferimento da licença sanitária.

Do total de 186 estabelecimentos, 53 (28,50%) demandaram retornos por apresentarem algum tipo de irregularidade sanitária com potencial de gerar riscos à saúde, dos quais 30 (56,6%) apresentaram a necessidade de um retorno, 12 (22,64%) de dois retornos, três (5,67%) de três e quatro retornos, respectivamente, dois (3,77%) de cinco e sete retornos, respectivamente, e um (1,87%) de nove retornos.

Os tipos de estabelecimentos que demandaram maior necessidade de retornos ao local inspecionado, entre o período da primeira visita até regularização das irregularidades sanitárias, com a emissão da licença sanitária, foram os ligados às “atividades de atendimento hospitalar - exceto pronto-socorro e unidades para atendimento a urgências” e os “serviços móveis de atendimento a urgência - exceto por UTI móvel”, com sete retornos cada um, e o de “serviço de diálise e nefrologia”, que demandou nove retornos.

Segundo estudo realizado por Sanches e Almeida<sup>16</sup> no município de Santo André-SP, que analisou apenas um tipo de estabelecimento de prestação de serviço de saúde, foi necessário o retorno de, no mínimo, duas vezes em cada, para se verificar a total adequação em relação às irregularidades sanitárias identificadas e para posterior deferimento da licença sanitária.

Outro estudo<sup>17</sup>, realizado em Ibiúna-SP, mostrou a necessidade de quatro visitas dos agentes num mesmo estabelecimento para saneamento parcial das irregularidades sanitárias. Comparando os resultados obtidos na primeira

inspeção com os dos quatro retornos programados observou-se uma melhora na solução das irregularidades, ainda que nem todas tenham sido sanadas. A postura exclusivamente técnico-orientativa, de caráter educativo, não foi suficiente para se obter a correção das irregularidades nesse estabelecimento; foi necessária a aplicação de penalidades sanitárias.

A necessidade de retorno está intimamente relacionada ao tipo de irregularidade identificada no momento da inspeção e ao monitoramento das condições de risco, o que define a situação sanitária do serviço. A consciência sanitária do responsável pelo estabelecimento também é fator determinante, como apontado no estudo realizado por Soto et al.<sup>17</sup>.

A situação sanitária é classificada no Sivisa em seis tipos: satisfatória, satisfatória com restrições, insatisfatória, insatisfatória com interdição parcial, insatisfatória com interdição total e não se aplica (“coleta de amostra” ou “educação e orientação em vigilância sanitária”), e a condição de risco é definida em baixo, médio e alto.

Em relação à situação sanitária dos estabelecimentos e equipamentos de alta complexidade e de interesse à saúde diante das condições de risco, observa-se pela Tabela 2 que, do total de serviços, 164 (88,17%) apresentaram condições de risco baixo; destes, 133 (81,10%) foram classificados como situação sanitária conclusiva satisfatória, 24 (14,63%) como satisfatória com restrições, seis (3,66%) como insatisfatória e um (0,61%) como não se aplica. Na condição de risco médio, dos 21 (11,29%) estabelecimentos, dois (9,52%) apresentaram situação sanitária satisfatória, cinco (23,81%) situação satisfatória com restrições e 14 (66,67%) insatisfatória. A condição de risco alto, identificada em apenas um serviço, pertencente à “atividade médica ambulatorial com recursos para realização de procedimentos cirúrgicos”, foi classificada como situação insatisfatória com interdição parcial, devido ao potencial risco de infecção atribuído à inadequada estrutura física e de recursos humanos. Não houve registro da situação sanitária na classificação insatisfatória com interdição total.

Em função de a situação sanitária e a condição de risco no Sivisa serem definidas de forma subjetiva pelos agentes, cabe questionar a confiabilidade das informações, não só pela complexidade das ações, mas pelo nível de escolaridade e qualificação dos agentes sanitários que as definem e que avaliam a condição de risco dos serviços ou produtos. Eduardo<sup>18</sup>, em estudo realizado em serviços de radioterapia, também demonstra preocupação em relação à dimensão e complexidade sanitária dos serviços e ao controle sanitário exercido sobre eles. Identificou uma vigilância sanitária frágil, com limitações diversas, e recursos humanos em quantidade e qualificação insuficientes. Esses fatores geram uma baixa capacidade de avaliação, tanto do seu objeto de ação quanto do resultado de sua própria prática.

Fracolli et al.<sup>19</sup> demonstraram situação similar, considerando as dificuldades percebidas pelos próprios trabalhadores do setor de Vigilância à Saúde ao qual a Visa estava inserida. Dentre elas mencionaram a insuficiente qualificação profissional dos envolvidos, agravada pela



**Tabela 2** – Situação sanitária conclusiva quanto ao risco sanitário dos estabelecimentos e equipamentos de alta complexidade e de interesse à saúde – Agosto de 2008 a julho de 2009

Situação sanitária conclusiva	Condições de risco							
	Baixo		Médio		Alto		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Satisfatória	133	81,10	2	9,52	-	-	135	72,58
Satisfatória com restrições	24	14,63	5	23,81	-	-	29	15,59
Insatisfatória	6	3,66	14	66,67	-	-	20	10,75
Insatisfatória com interdição parcial	-	-	-	-	1	100	1	0,54
Não se aplica	1	0,61	-	-	-	-	1	0,54
<b>Total</b>	<b>164</b>	<b>88,17</b>	<b>21</b>	<b>11,29</b>	<b>1</b>	<b>0,54</b>	<b>186</b>	<b>100</b>

Elaboração própria. Fonte: Sistema de Informação em Vigilância Sanitária

complexidade das ações, o que pode refletir na efetividade das ações de monitoramento e avaliação dos potenciais riscos e agravos à saúde.

As irregularidades sanitárias encontradas nos serviços apontam para potenciais riscos de danos e acidentes, investigando, inclusive, o questionamento sobre a questão da qualidade dos tratamentos oferecidos e alertando para os princípios de segurança e qualidade do serviço, além da preocupação em relação à segurança da saúde do trabalhador<sup>20</sup>.

As condições de risco identificadas devem conduzir ao planejamento, monitoramento e avaliação das ações, estabelecendo prioridades no serviço de vigilância sanitária. O gerenciamento do risco sanitário deve compor o processo de planejamento e pactuação das ações. O diagnóstico da situação locorregional deve evidenciar e priorizar os principais problemas de saúde, identificar todas as atividades sujeitas à sua ação e correlacionar todos os agravos decorrentes, sempre ponderando o risco sanitário e procurando evidenciar seus objetos de ação, mediante estruturação de um cadastro de estabelecimentos, para que se possa a partir daí construir um elenco básico, evidenciando os objetos sanitários<sup>21</sup>.

O risco sanitário enumera e prioriza os problemas de saúde, os objetos próprios da vigilância sanitária e os agravos<sup>22</sup>.

Diante do risco sanitário gerado pelas irregularidades identificadas durante uma inspeção sanitária, desencadeia-se uma ação de intervenção sanitária, considerada um tipo de providência que pode consistir na aplicação de medidas educativas, de averiguação e de punição, previstas na legislação. Essas medidas são procedimentos administrativos das infrações de natureza sanitária com a finalidade de minimizar ou eliminar os riscos à saúde.

Das 137 irregularidades sanitárias identificadas, foram geradas 142 intervenções, das quais 132 (92,95%) foram relacionadas à intervenção sanitária de orientação técnica escrita, considerada uma medida educativa. Do total dessas orientações, 49 (37,12%) foram referentes à documentação, 31 (23,48%) à estrutura física, 18 (13,64%) aos recursos humanos, 15 (11,36%) à qualidade de produtos, 13 (9,85%) à manutenção preventiva e calibração de equipamentos, três (2,27%) ao processo de esterilização de materiais, duas (1,52%) ao armazenamento de resíduos de saúde e uma (0,76%) à utilização de EPI.

As intervenções de averiguação e de penalidade foram aplicadas em cinco (3,52%) situações de irregularidades, respectivamente. Destas, 20% foram atribuídas à estrutura física, recursos humanos e higienização do ambiente e 40% à qualidade dos produtos.

As 132 (92,95%) intervenções de orientação técnica escrita foram identificadas nas atividades pertencentes aos “serviços de diagnóstico por imagem sem uso de radiação ionizante - exceto ressonância magnética”, “serviços de diagnóstico por imagem com uso de radiação ionizante - exceto tomografia”, “serviços de tomografia”, “serviços de diálise e nefrologia”, “laboratórios clínicos”, “atividade médica ambulatorial com recursos para realização de procedimentos cirúrgicos”, “serviços móveis de atendimento a urgência - exceto por UTI móvel”, “atividades de atendimento em pronto-socorro e unidades hospitalares para atendimento a urgências”, “imunização e controle de pragas urbanas”, “fabricação de cosméticos, produtos de perfumaria e de higiene pessoal” e “fabricação de outros produtos alimentícios não especificados anteriormente”.

As intervenções de averiguação e de penalidade, que totalizaram cinco (3,52%), respectivamente, foram aplicadas nas “atividades de atendimento hospitalar - exceto pronto-socorro e unidades para atendimento a urgência”, de “serviço de diálise e nefrologia”, de “atividade de fabricação de outros produtos alimentícios não especificados anteriormente” e “atividade de fabricação de produtos de limpeza e polimento”. Do total das intervenções de penalidade, em três foram aplicadas advertência; destas, dois serviços pertenciam a “atividades de atendimento hospitalar - exceto pronto-socorro e unidades para atendimento a urgência” e um de “serviço de diálise e nefrologia”. A penalidade de apreensão de produtos foi aplicada à “atividade de fabricação de outros produtos alimentícios não especificados anteriormente” e a penalidade de interdição parcial do local foi aplicada à “atividade de fabricação de produtos de limpeza e polimento”.

Segundo Soto et al.<sup>17</sup> a postura exclusivamente técnico-orientativa nem sempre é suficiente para se obter a correção de irregularidades nos estabelecimentos, tornando-se necessária a aplicação de penalidades sanitárias. Esse entendimento foi ilustrado em sua pesquisa, quando da necessidade de mudança na forma de abordagem da equipe, do uso de medidas



educativas para penalidades administrativas, como lavratura de auto de infração e de imposição de penalidade, incluindo a apreensão de produtos e multa. Valente e Passos<sup>23</sup>, em trabalho semelhante, também identificaram a necessidade de uma nova abordagem na prática da Visa.

Corroborando com o entendimento dos autores, Souza e Stein<sup>24</sup> reforçaram que as intervenções são necessárias para sanar as irregularidades sanitárias com potencial de gerar riscos à saúde. Observaram que, do total de serviços inspecionados, em 14,79% foram aplicadas notificações contra os estabelecimentos, em 11% auto de infração e em 0,66% auto de imposição.

Toda ação sanitária é desencadeada por uma demanda classificada em três tipos: programada, por denúncia de irregularidades e por solicitação por outro órgão<sup>23</sup>. As ações programadas representaram 182 (97,84%) das demandas de ações da Visa, e as por denúncia de irregularidades sanitárias ou solicitadas por outros órgãos representaram duas (1,08%), respectivamente.

O baixo número de demanda por denúncia registrado no Sivisa do município foi relevante para a análise, pois a vigilância sanitária depende da participação da população para cumprir efetivamente o seu papel de defensora e protetora da sociedade. Esse dado pode refletir a baixa confiança da população no serviço em questão ou até mesmo por desconhecê-lo. Sanches e Almeida<sup>16</sup> consideram que o baixo número de denúncias e os altos níveis de irregularidades identificados no momento das inspeções sanitárias podem ser atribuídos ao desconhecimento da população sobre o real papel da vigilância sanitária ou à falta de consciência sanitária.

Marangon et al.<sup>25</sup> relataram que o baixo número de denúncias no serviço e a sua diminuição podem ser atribuídos também pela demora nas respostas, frequentes mudanças de local da sede, longo período sem linha telefônica própria, além da transferência de algumas ações para outras secretarias (obras, agricultura, ambiente), refletindo a pouca procura pelo serviço.

O Departamento de Ouvidoria-Geral do SUS (Doges), em seu relatório, mostra a alta proporção de demanda de denúncias registradas e relacionadas a assuntos pertinentes à vigilância sanitária, o que pode sugerir que a população em geral não usa rotineiramente o serviço local para denúncias de irregularidades, pela falta de conhecimento da finalidade deste, lançando mão de órgão no nível central. Segundo o referido departamento, entre os 21 assuntos mais demandados nesse órgão, em fevereiro de 2009, em segundo lugar estão os referentes à vigilância sanitária<sup>26</sup>.

## Considerações Finais

As irregularidades sanitárias, como marcador de risco à saúde, comprometem a qualidade do serviço ou do produto oferecido ao consumidor. São identificadas durante as inspeções e demandam a realização de ações de controle que visam eliminar, minimizar ou prevenir os riscos.

O risco sanitário, além de ser um conceito polissêmico e polêmico, é tratado também como uma “noção” e um termo não técnico que diz respeito à probabilidade de ocorrência de danos à saúde relacionados a objetos submetidos ao controle sanitário, o que permite por um lado a identificação de marcadores de risco à saúde e a adoção de medidas preventivas, e por outro a incerteza que danos à saúde serão desencadeados.

Diante da probabilidade de perigo, a vigilância sanitária atua na intervenção dos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde através de medidas educativas ou punitivas, tornando-se uma prática com poder de interferir nos fatores de risco através da identificação de irregularidades sanitárias.

Merece destaque o elenco de irregularidades sanitárias identificadas em uma parcela considerável de estabelecimentos inspecionados, não só pelo risco que oferecem aos usuários e trabalhadores como também pelo seu alto número em determinados tipos de serviços. Pode-se dizer que a demanda de ações no serviço de vigilância sanitária requer a necessidade de intervenções, que podem interferir nos fatores determinantes do processo saúde-doença e no monitoramento das condições de risco à saúde, através de retornos dos agentes, para averiguar a situação sanitária do estabelecimento.

Em relação às intervenções, a postura exclusivamente técnico-educativa nem sempre tem sido uma intervenção suficiente para a correção das irregularidades detectadas nos estabelecimentos, tornando-se necessária a aplicação de penalidades sanitárias, que acaba reforçando a falta de envolvimento dos responsáveis pelos serviços prestados à população, sem garantia de mudança de postura.

A maioria das ações foi desencadeada por demanda programada. O baixo número de ações que tiveram como origem a denúncia foi relevante para a análise dos dados locais, pois a vigilância sanitária depende da participação da população para cumprir efetivamente o seu papel de defensora e protetora da sociedade. Pode-se atribuir o baixo número de denúncias e os altos níveis de irregularidades identificados ao desconhecimento da população sobre o real papel da vigilância sanitária ou à falta de consciência sanitária.

A gestão do risco sanitário depende da interação da sociedade, dos atores e instituições envolvidos com a prática da vigilância sanitária, da informação/comunicação e da promoção da saúde. Além de contemplar ações de intervenções sobre os riscos, consideradas ações de proteção da saúde, a vigilância sanitária deveria ampliar sua prática no escopo da promoção da saúde, voltando suas ações para intervenções sobre os determinantes socioambientais e as necessidades sociais.

## Referências

1. Costa EA. Vigilância Sanitária: proteção e defesa da saúde. 2. ed. São Paulo: Sobravime; 2004.
2. Fortes PAC. Vigilância sanitária, ética e construção da cidadania. [homepage na internet] 2002 [acesso em 2009]



- Nov. 11]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/divulga/conavisa/cadernos/eixo3\\_texto12.pdf](http://www.anvisa.gov.br/divulga/conavisa/cadernos/eixo3_texto12.pdf)
3. Costa EA, Rozenfeld S. Constituição da Vigilância Sanitária no Brasil. In: Rozenfeld S. (Org.). Fundamentos da vigilância sanitária. 6 ed. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2009. p. 15-40.
  4. Guilam MCR, Castiel LD. Risco e Saúde. In: De Seta MH, Pepe VLE, Oliveira GOD. (Org.). Gestão e Vigilância Sanitária: modos atuais do pensar e fazer. 2 ed. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2008. p. 15-32.
  5. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. GT do Comitê Tripartite de VISA - ANVISA / CONASS / CONASEMS. Categorização das ações de vigilância sanitária: minuta para discussão. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. [homepage na Internet]. 2005 maio [acessado 2010 ago 21]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/institucional/pdvisa/doc./categorizacao.doc>.
  6. Costa EA. Conceitos e áreas de abrangência. In: Rozenfeld S. (Org.). Fundamentos da vigilância sanitária. 6. ed. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2009. p. 41-60.
  7. Czeresnia D. Ciência, técnica e cultura: relações entre risco e práticas de saúde Cad. Saúde Pública. 2004;20(2):447-55.
  8. São Paulo. Portaria CVS nº 1, de 22 de jan. de 2007. Dispõe sobre o Sistema Estadual de Vigilância Sanitária (SEVISA), define o cadastro Estadual de Vigilância Sanitária (CEVS) e os procedimentos administrativos a serem adotados pelas equipes estaduais e municipais de vigilância sanitária no estado de São Paulo e dá outras providências. São Paulo. Diário Oficial de Estado de São Paulo. 2007;19(Seção I):37.
  9. Martins AMA; Tomazzoni MI, Fontes MM, Paulo Filho PG, Coppi US. Avaliação dos critérios sanitários para funcionamento dos serviços de radiodiagnóstico médico. In: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fórum de Vigilância Sanitária 2009: Resultados e Inovações; 2009; Brasília. p.194-5.
  10. Giraldele CMM, Escobar MM, Copi C, Bonfim CV, Bonfante N, Almeida MGR. et al. Avaliação das condições sanitárias e riscos ocupacionais nos laboratórios no município de Campinas-SP. In: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fórum de Vigilância Sanitária 2009: Resultados e Inovações; 2009; Brasília. p. 506-7
  11. Batista CCT, Nascimento ALCF. Conscientização, responsabilização e comprometimento quanto ao gerenciamento dos resíduos de serviços de saúde (GRSS) nos 25 laboratórios clínicos e 10 postos de coleta privados do município, no período de 2006 a 2008, por técnicos da gerência de vigilância sanitária (GEVISA) de Campina Grande/PB. In: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fórum de Vigilância Sanitária 2009: Resultados e Inovações; 2009; Brasília. p. 371-2.
  12. Braga KCG, Stainsack MR, Koike S A. Levantamento das principais irregularidades e melhorias em empresas distribuidoras e importadoras de produtos para saúde após a implantação da resolução-RDC nº 59/2000. In: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fórum de Vigilância Sanitária 2009: Resultados e Inovações; 2009; Brasília. p. 173-4.
  13. Oliveira DF, Lustosa FM. Mudança no cenário das empresas fabricantes de saneantes no município de Fortaleza. In: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fórum de Vigilância Sanitária 2009: Resultados e Inovações; 2009; Brasília. p. 296-7.
  14. Reis CR, Voos FL. Ação multiprofissional de vigilância sanitária no levantamento de pontos críticos para intervenção relacionada às empresas reprocessadoras por óxido de etileno. In: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fórum de Vigilância Sanitária 2009: Resultados e Inovações; 2009; Brasília. p. 431-2.
  15. Costa EA. Vigilância Sanitária: proteção e defesa da saúde. In: Rouquayrol AF. Epidemiologia e Saúde. 6 ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p. 357-87.
  16. Sanches MYA, Almeida AR. Vigilância sanitária em estabelecimentos de assistência odontológica: o real e o imaginário no município de Santo André. Rev Acadêmica do grupo comunicacional de São Bernardo. [periódico na Internet]. 2004 [acessado 2010 set 7];1(2): [cerca de 4 p.]. Disponível em: <http://www2.metodista.br/unesco/GCSB/vigilancia.pdf>.
  17. Soto FRM, Risetto MR, Lúcio D, Shimozako HJ, De Camargo CCO, Iwata MK et al. Proposta e análise crítica de um protocolo de inspeção e de condições sanitárias em supermercados do município de Ibiúna- SP. Rev. Bras. de Epidemiol. 2006;9(2).
  18. Eduardo MBP. Vigilância sanitária de serviços de saúde: uma avaliação do controle sanitário nos serviços de radioterapia no Estado de São Paulo. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2001.
  19. Fracolli LA, Faria LS, Pereira JG, Melchior R, Bertolozzi MR. Vigilância à Saúde: deve se constituir como política pública? Saúde Soc. 2008;17(2):184-92.
  20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fórum de Vigilância Sanitária 2009: Resultados e Inovações. Brasília: ANVISA; 2009.
  21. Brasil. São Paulo. Portaria nº 12, de 19 de novembro de 2005. Dispõe sobre o Sistema Estadual de Vigilância Sanitária (SEVISA), define o cadastro Estadual de Vigilância sanitária (CEVS) e os procedimentos administrativos relativos ao cadastramento e licenciamento no campo de atuação de vigilância sanitária no estado de São Paulo. São Paulo. Diário Oficial do Estado de São Paulo. 2005;115:(Supl):217.
  22. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Ações descentralizadas*. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. [homepage na Internet]. 2010 maio [acessado 2010 ago 22]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/institucional/snvs/descentralizacao/perguntas\\_frequentes.htm#3](http://www.anvisa.gov.br/institucional/snvs/descentralizacao/perguntas_frequentes.htm#3).
  23. Valente D, Passos ADC. Avaliação higiênico-sanitária e físico-estrutural dos supermercados de uma cidade do Sudeste do Brasil. Rev. Bras. Epidemiol. 2004;7(1):80-7.



24. Souza JS, Stein AT. Vigilância sanitária de uma cidade metropolitana do sul do Brasil: implantação da gestão plena e efetividade das ações. *Ciênc. Saúde Coletiva*. 2008;13(2):2225-38.
25. Marangon MS, Scatena JHG, Costa EA. A descentralização da vigilância sanitária no município de Várzea Grande, MT (1998-2005), *Rev. Adm. Pública*. 2009;43(2):457-79.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Ouvidoria-Geral do SUS. Relatório geral. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

Data de recebimento: 16/06/2012

Data de aceite: 24/01/2013

## ARTIGO

## Development and validation of a method for the determination of valproic acid in pharmaceutical formulations by high performance liquid chromatography with diode array detection (HPLC-DAD)

## Desenvolvimento e validação de um método para a determinação de ácido valpróico em formulações farmacêuticas por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada com detector de conjunto de fotodiodos

**Paulo Ricardo de Souza e Souza**

*Ministério da Defesa -  
Comando da Marinha, Rio  
de Janeiro, RJ, Brasil*

**Juliana Machado de Carvalho**

*Pontifícia Universidade  
Católica do Rio de Janeiro  
(PUC-RIO), Rio de Janeiro,  
RJ, Brasil*

**André Luis Mazzei Albert**

*Instituto Nacional de Con-  
trole de Qualidade em  
Saúde, Fundação Oswaldo  
Cruz (INCQS/FIOCRUZ), Rio  
de Janeiro, RJ, Brasil*

**Josino Costa Moreira**

*Escola Nacional de Saúde  
Pública Sergio Arouca, Fun-  
dação Oswaldo Cruz (ENSP/  
FIOCRUZ), Rio de Janeiro,  
RJ, Brasil*

**Katia Christina Leandro**

*Instituto Nacional de Con-  
trole de Qualidade em  
Saúde, Fundação Oswaldo  
Cruz (INCQS/FIOCRUZ), Rio  
de Janeiro, RJ, Brasil  
katia.leandro@incqs.fio-  
cruz.br*

### ABSTRACT

Valproic acid (VA) is used as an anticonvulsant and is used in the treatment of bipolar disorder and depression. The official analytical method for this drug in the compendia is gas chromatography, which is unavailable in many quality control laboratories. Here, we report a validated alternative method using high performance liquid chromatography with diode array detection (HPLC-DAD). The optimized parameters and conditions were as follows: C18 column (5  $\mu\text{m}$ ; 250 x 4 mm d.i.); flow 1.0 mL.min<sup>-1</sup>; wavelength: 210 nm; mobile phase: 55% acetonitrile (ACN) in water containing 0.05% v/v trifluoroacetic acid (TFA) (v/v). The analytical parameters that were validated included the selectivity and matrix effects, linearity, repeatability and intermediate, precision, accuracy, recovery and robustness. This method identifies VA unambiguously. In validation, the following results were obtained: good linearity in concentrations between 0.7 and 1.3 mg.mL<sup>-1</sup> ( $r^2 = 0.9998$ ), relative standard deviations (RSDs) of 0.68% for repeatability and 1.23% for intermediate precision, a recovery of 99.42 to 101.55% (RSD 0.14 to 0.74%) and an accuracy of 100.68% (RSD = 0.79%). This method is robust to small variations in procedure.

**KEYWORDS:** High performance liquid chromatography; HPLC-DAD; valproic acid; validation

### RESUMO

O ácido valpróico (VA) é utilizado como anticonvulsivante e também na terapêutica da desordem bipolar e depressão. O método de análise deste medicamento nos compêndios oficiais é por cromatografia gasosa e muitos laboratórios oficiais de controle de qualidade não possuem tal equipamento. A proposta deste estudo foi desenvolver e validar um método analítico por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada com detector de conjunto de fotodiodos para a análise deste fármaco. Os parâmetros e condições otimizados foram: coluna C18 (5  $\mu\text{m}$ ; 250 x 4 mm d.i.), fluxo de 1,0 mL min<sup>-1</sup>, comprimento de onda 210 nm, fase móvel 55% ACN e 45% solução 0,05% v/v de ácido trifluoracético (v/v). Os parâmetros analíticos avaliados na validação foram: seletividade e efeito matriz, linearidade, repetitividade e precisão intermediária, exatidão e robustez. A metodologia desenvolvida mostrou identificar de forma inequívoca o analito de interesse. No que concerne aos parâmetros de validação foram obtidos: faixa linear nas concentrações de 0,7 a 1,3 mg mL<sup>-1</sup> ( $r^2 = 0,9998$ ), repetitividade: desvio padrão relativo (DPR) = 0,68%, precisão intermediária: DPR = 1,23%, recuperação de 99,42 a 101,55% (DPR de 0,14 a 0,74%) e exatidão de 100,68% (DPR = 0,79%). Quando submetido a pequenas variações, a metodologia mostrou-se robusta.

**PALAVRAS CHAVE:** Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada com detector de conjunto de fotodiodos; ácido valpróico; validação



## 1-Introduction

Valproic acid (VA, 2-propylpentanoic acid,  $C_8H_{16}O_2$ , Figure 1) is a colorless liquid that is slightly miscible with water and very soluble in organic solvents and has a pKa of 4.6.<sup>1</sup> This substance was first approved as an anticonvulsant in the United States in 1978. Its properties were accidentally discovered when it was used as a vehicle for other anticonvulsants. VA is rapidly absorbed orally, attaining maximal blood levels one to four hours after the administration of 250 mg. It is quickly distributed to tissues and binds strongly to human plasma proteins (90%). Metabolism occurs mainly in the liver (95%); less than 5% is excreted intact.

VA is indicated as monotherapy for absence crises, myoclonus, partial and tonic-clonic seizures,<sup>2</sup> and myoclonic juvenile epilepsy. However, some systemic toxicity has been observed.<sup>3</sup> VA is also used as an alternative to lithium in patients with bipolar disorder, as well as in depression, migraine, febrile convulsions and to treat brain tumor (alone or in combination with other anticonvulsants).<sup>4,5</sup>

The analytical technique recommended by the US Pharmacopoeia for analyzing VA capsules is gas chromatography (GC).<sup>6</sup> However, it is important to note that some of these methods require a derivatization step, which is time consuming and has a detrimental effect on performance. Several laboratories use HPLC to analyze anticonvulsants with chemical properties that are very similar to VA. Therefore, this study is intended to develop and validate a rapid, simple and effective alternative method using HPLC-DAD to analyze VA in pharmaceutical formulations.

## 2- Experimental

### 2.1 - Reagents

All solutions used in this study were prepared with ultrapure water using a Milli-Q® (Millipore) system. Acetonitrile (for liquid chromatography), sodium hydroxide (Pure Analysis, PA) and boric acid (Pure Analysis, PA) were purchased from Vetec (Rio de Janeiro, Brazil). Trifluoroacetic, acetic and phosphoric acids (all Pure Analysis, PA) were purchased from Merck (Darmstadt, Germany). A reference sample of valproic acid was donated by ABBOTT laboratory (purity 100.17%). VA capsules (250 mg) were used as a reference for methodological and validation studies. Mobile phase components were degassed using sonication under reduced pressure for 10 min before use. All solutions were filtered using Teflon® 0.22 µm membranes.

### 2.2 - Equipments

The following equipments were used: (1) high performance liquid chromatograph (Young Lin), with an ultraviolet-visible diode array detector (HPLC-DAD; Hogue, Korea), (2) high performance liquid chromatograph (Varian) with ultraviolet-visible detector (HPLC-UV; California, United States), (3) Sonicator (Nova Ética, São Paulo, Brazil), (4) analytical balance (Mettler Toledo A204, São Paulo, Brazil), (5) pH meter (Micronal, São Paulo, Brazil). A Lichrospher® C18 column (5 µm; 250 x 4 mm d.i.) was used during for validation studies,

and Hypersil BDS C18 (5 µm; 250 x 4 mm d.i.) was used for robustness tests. Data were acquired with Star Workstation Version 5.5 software (Varian®).

### 2.3 - Chromatographic Conditions

The chromatographic conditions were based on those reported by Amini.<sup>7</sup> The optimal analytical conditions were a mobile phase of 55% acetonitrile (ACN) in water containing 0.05% v/v trifluoroacetic acid (TFA) (v/v) (pH 2.3); flow: 1 mL.min<sup>-1</sup>; column Lichrospher® C18 (5µm; 250 x 4 mm d.i.); wavelength: 210 nm; injection volume: 25 µL; and temperature: 25 °C.

### 2.4 - Preparation of standard and samples

#### 2.4.1- Standard preparation

Stock solutions of VA were prepared in the mobile phase mixture described under “chromatographic conditions” at a concentration of 1.03 mg.mL<sup>-1</sup>. Working standard solutions were obtained by diluting aliquots of each stock solution in the same mixture. All solutions were sonicated for 30 min before use and were stirred every 5 min during use.

#### 2.4.2- Preparation of blank solution

The blank solution was prepared from all of the substances in the capsule except VA. The quantities of these substances were as specified in each formulation<sup>8</sup>. The blank solution was prepared in the mobile phase described under “chromatographic conditions”. The solution was sonicated for 30 min and was then stirred every 5 min. The solution was filtered through Teflon® 0.45 µm membranes and analyzed in triplicate.

#### 2.4.3- Sample preparation

The standard solution of VA was added to the blank solution to give a nominal concentration of 1.00 mg.mL<sup>-1</sup>.

#### 2.4.4- Preparation of the pharmaceutical formulation

After validating the method, 3 samples containing approximately 1.00 mg.mL<sup>-1</sup> of VA from 250 mg capsules (medications A (lot 710098F01), B (lot 850758F01) and C (lot 809707)) were analyzed.

Three samples from each formulation (A and B) were prepared by weighing and homogenizing ten capsules from each lot. This mixture was weighed; after dilution, the mobile phase contained approximately 1.00 mg.mL<sup>-1</sup> of VA. The samples were sonicated for 30 min and were then stirred every 5 min. The samples were filtered through Teflon® 0.45 µm membranes and analyzed in triplicate by comparison with the analytical curve (curve 1).

### 2.5 - System Adequacy

To evaluate the adequacy of these parameters, standard and sample solutions were prepared in triplicate in concentrations of 1.03 mg.mL<sup>-1</sup> and 1.00 mg.mL<sup>-1</sup>, respectively. The mobile phase was used as solvent as described above. The solutions were sonicated for 30 min and were stirred every 5 min when in use.

### 2.6 - Stability Study of Sample and Standard Solutions

The standard solution of valproic acid (1.03 mg.mL<sup>-1</sup>) was analyzed immediately after preparation, after 6, 12, 24, 48, and 72 hours, and finally after one week. The sample solution (1.00 mg.mL<sup>-1</sup>) was evaluated 1, 2, 3, 4, 5, 6, and 24 hours after preparation. Both solutions were stored at room temperature (25 °C) in the dark.



## 2.7 - Validation Procedure

As this method falls under category I (quantification of the main component)<sup>10</sup>, validation requires evaluating the following parameters: selectivity - matrix effect, linearity, linear work range, accuracy, recovery, precision (repeatability and intermediate precision), and robustness.<sup>9,10</sup> The acceptance criteria and recommendations for most parameters are given in the Results and Discussion sections. All equipment, instruments, and glass utilized in the validation were qualified and/or calibrated according to ISOGUIDE 17025, and standard operating procedures were used.

### 2.7.1 - Selectivity and matrix effects

Selectivity and matrix effects were evaluated by comparing the chromatograms for the blank and sample solutions (1.00 mg.mL<sup>-1</sup>) at the retention time ( $t_R$ ) of the peak observed for the standard VA solution.

### 2.7.2 - Linear Work Range

The linear work range was established as per Sousa and Junqueira (2005), who stated that the percentage of the analyte contained in the linearity range should vary from 70 to 130% of the theoretical concentration.<sup>11</sup>

### 2.7.3 - Linearity

Triplicate samples of VA standard solutions (curve 1) and sample solutions (blank fortified with VA, curve 2) of 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, and 1.3 mg.mL<sup>-1</sup> were used. The steps used for linear evaluation were as follows: (i) determining the concentration range of interest, considering the application and that the expected concentrations of the samples should be close to the center of this range, and (ii) preparing an analytical curve using standard solutions at seven concentrations from 70 to 130%, with three independent replicates for each concentration and aleatory injections of these solutions into the HPLC-DAD System.<sup>11</sup>

Evaluating the linearity involved using the ordinary minimum squares method (OMSM), and the regression parameters and treatments of extreme values were evaluated as described below. (i) Determination of chromatographic peak areas relative to the valproic acid peak. (ii) Estimation of the slope, intercept, residuals, variances and  $r^2$ . (iii) Exclusion of extreme values using the Jackknife method for standardized residuals.<sup>11</sup> The third step also involved verifying the regression residuals and adjusting the linear model as follows. (i) Residual normality was adjusted by the Ryan-Joiner test; (ii) residual independence was adjusted by the Durbin-Watson test; (iii) residual homoscedasticity was adjusted by the Brown-Forsythe test; and (iv) the significance of the regression was verified and the linear model was adjusted by variance analysis (ANOVA).<sup>11</sup> The software used was Microsoft Office Excel® 2007.

### 2.7.4 - Precision (Repeatability and Intermediate Precision)

#### 2.7.4.1 - Repeatability

Thirty determinations were made for the sample solution (1.00 mg.mL<sup>-1</sup>) by the same analyst on the same day using the curve obtained from the standard VA solution (curve 1). The concentration and relative standard deviation were calculated.

#### 2.7.4.2 - Intermediate Precision

Ten analyses of the same sample solution (1.00 mg.mL<sup>-1</sup>) were performed by three analysts in the same laboratory using the same method on different days and different equipment, using the curve obtained from the standard VA solution (curve 1), prepared recently. The obtained results were evaluated using the intermediate precision standard deviation ( $S_{pi}$ ).

#### 2.7.5 - Accuracy

Samples were prepared by adding the standard VA solution to the blank solution, giving concentrations of approximately 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, and 1.3 mg.mL<sup>-1</sup>, in triplicate. These solutions were analyzed using the analytical curve (curve 1). Accuracy and RSD averages were calculated.

#### 2.7.6 - Recovery

Capsules containing 250 mg of VA were analyzed using the calibration curve (curve 1: 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, and 1.3 mg.mL<sup>-1</sup> of VA); after this, the medication was added to the standard solution of VA and diluted in the same concentrations using this curve. Recovery and RSD were calculated for each concentration.

#### 2.7.7 - Robustness

Eight combinations were assayed (Table 1) during method development, with seven parameters varied: time in the ultrasonic bath (20 or 30 min), column manufacturer (Merck or Supelco), mobile phase composition (55:45 or 60:40 of acetonitrile and TFA 0.05%, respectively), flow (1.0 or 1.2 mL.min<sup>-1</sup>), column oven temperature (25 or 30 °C), pH (2.3 or 2.6), and stirring (present or absent).

The effect on the adequacy parameters of the chromatographic system (i.e., the number of theoretical plates and the asymmetry factor) was calculated for each of the seven variables in Table 1. The analyses were performed under normal and modified conditions. The Youden test was applied to evaluate the influence of each variation.<sup>9</sup>

Table 1- The eight combinations of conditions evaluated for robustness using the Youden test

Parameters	Robustness test			
	Condition 1	Condition 2	Condition 3	Condition 4
Time at ultrasound	30 min	30 min	30 min	30 min
Column	Merck	Merck	Supelco	Supelco
Mobile phase	55:45	60:40	55:45	60:40
Flow	1.0	1.0	1.2	1.2
Temperature	25 °C	30 °C	25 °C	30 °C
pH	2.3	2.6	2.6	2.3
Stirring	Present	Absent	Absent	Present
	Condition 5	Condition 6	Condition 7	Condition 8
Time at ultrasound	20 min	20 min	20 min	20 min
Column	Merck	Merck	Supelco	Supelco
Mobile phase	55:45	60:40	55:45	60:40
Flow	1.2	1.2	1.0	1.0
Temperature	30 °C	25 °C	30 °C	25 °C
pH	2.3	2.6	2.6	2.3
Stirring	Absent	Present	Present	Absent



### 3- Results and Discussions

#### 3.1 - Method Development and Validation

Figure 1 shows the typical HPLC-DAD chromatograms obtained for the standard VA solution and a pharmaceutical preparation. In both cases, a well defined chromatographic peak was obtained ( $t_r$  5.7 min). The total run time was 10 min.

The retention times of the sample (1.00 mg.mL<sup>-1</sup> VA) and standard solutions (1.03 mg.mL<sup>-1</sup> VA) in triplicate were 5.70 min (RSD 0.06%) and 5.73 min (RSD 0.04%), respectively. The asymmetry factors obtained for the sample and standard VA peaks (1.07 (RSD 0.2%) and 1.06 (RSD 0.5%), respectively) are within the limits described in the recent literature. The number of theoretical plates (5397 (RSD 0.1%) and 5619 (RSD 1.2%), respectively) are also well above the minimal value of 2000 theoretical plates, thus confirming the efficiency of the chromatographic system. The RSD values for the comparison of the VA peak areas (0.35% and 0.43%, respectively) indicate that repeatability falls within the specifications of the 2% test.<sup>12</sup> These values indicate that the parameters used were adequate for analytical purposes; i.e., this method is suitable for the determination of VA in pharmaceutical formulations.

The sample and standard solutions were freshly prepared, and the VA peak areas were determined over time. The sample solution was analyzed at a concentration of 1.0 mg.mL<sup>-1</sup> over 24 hours. The initial area was 766 mV.s, and the range over this time was from 759 to 772 mV.s, with an average of 764.8 mV.s (DPR 0.57%). The standard solution was analyzed

at a concentration of 1.03 mg.mL<sup>-1</sup> over 7 days. The initial area was 826 mV.s, and the range was from 816 to 823 mV.s: a difference of 1.2% existed between the lowest and the initial values. The average over the week was 821 mV.s (DPR 0.44%). Sharbir (2003)<sup>12</sup> reported a variation of up to 2.0% compared to the freshly prepared sample. These results show no significant decrease in the peak area of the standard solution over 7 days. Thus, the solution can be stored for this period without affecting the reliability of the results.

To evaluate the selectivity, the UV absorption spectra of the sample and standard were recorded (Figures 2A-2C). Comparing the spectra before (A), during (B), and after (C) the retention time of VA, it is possible to verify that the UV spectra obtained during elution (B) are very similar. There is also no detectable co-eluting compound present in the sample (A and C).

Confirming the absence of any matrix interference or interference from other constituents of the pharmaceutical preparation, no evidence of co-elution was observed (Figure 3). A comparison of the chromatograms of the blank to the reference formulation unequivocally shows that the other signals are due to excipients and that they are not coincident with the VA signal. However, this applies only to the tested matrix (e.g., corn oil, propylparaben, methylparaben, glycerin, deionized water, titanium dioxide, gelatin, yellow dusk dye and mineral oil). Other matrices may exhibit different chromatographic behaviors.<sup>13</sup>

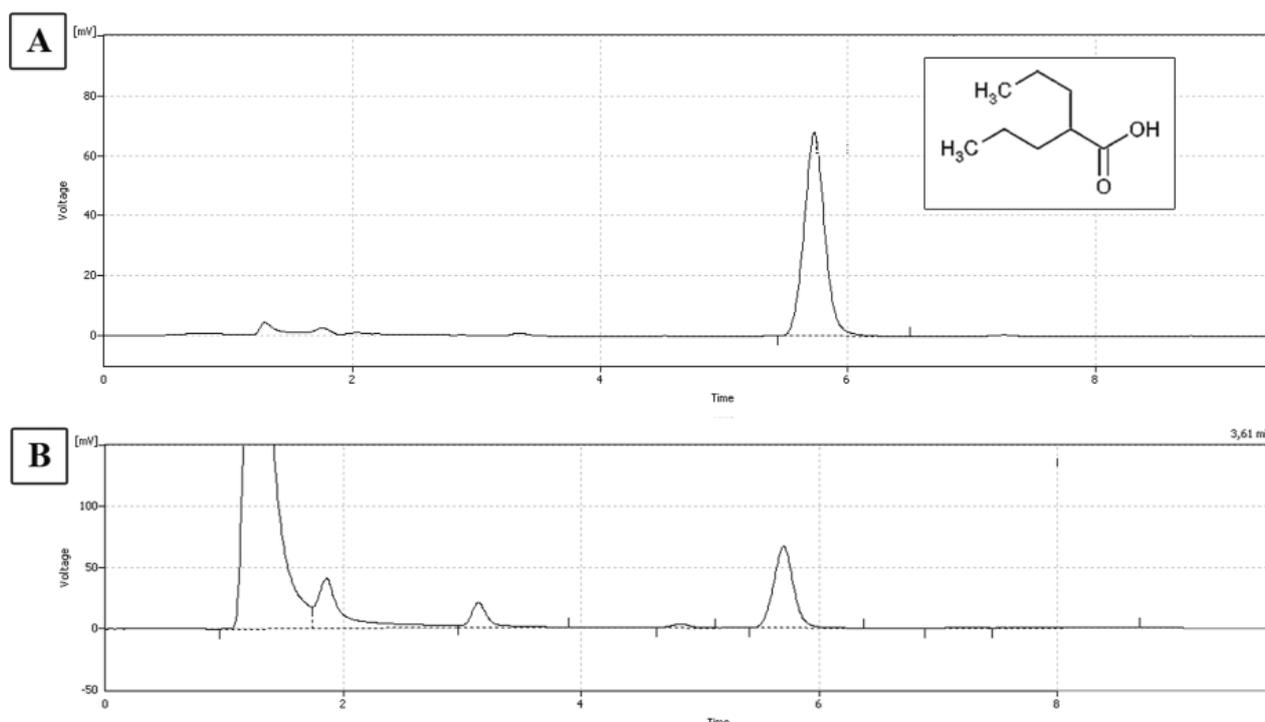


Figure 1 - HPLC-DAD chromatograms of VA at (A) 1.03 mg.mL<sup>-1</sup> in the standard solution and (B) 1.00 mg.mL<sup>-1</sup>, prepared using the sample solution. Analytical conditions: Lichrospher C18 column (5  $\mu$ m; 250 x 4 mm d.i.), mobile phase: 45:55 [aqueous trifluoroacetic acid 0.05% v/v (pH 2.3):acetonitrile], flow: 1.0 mL.min<sup>-1</sup>, wavelength: 210 nm, temperature: 25 °C, injection volume: 25  $\mu$ L.

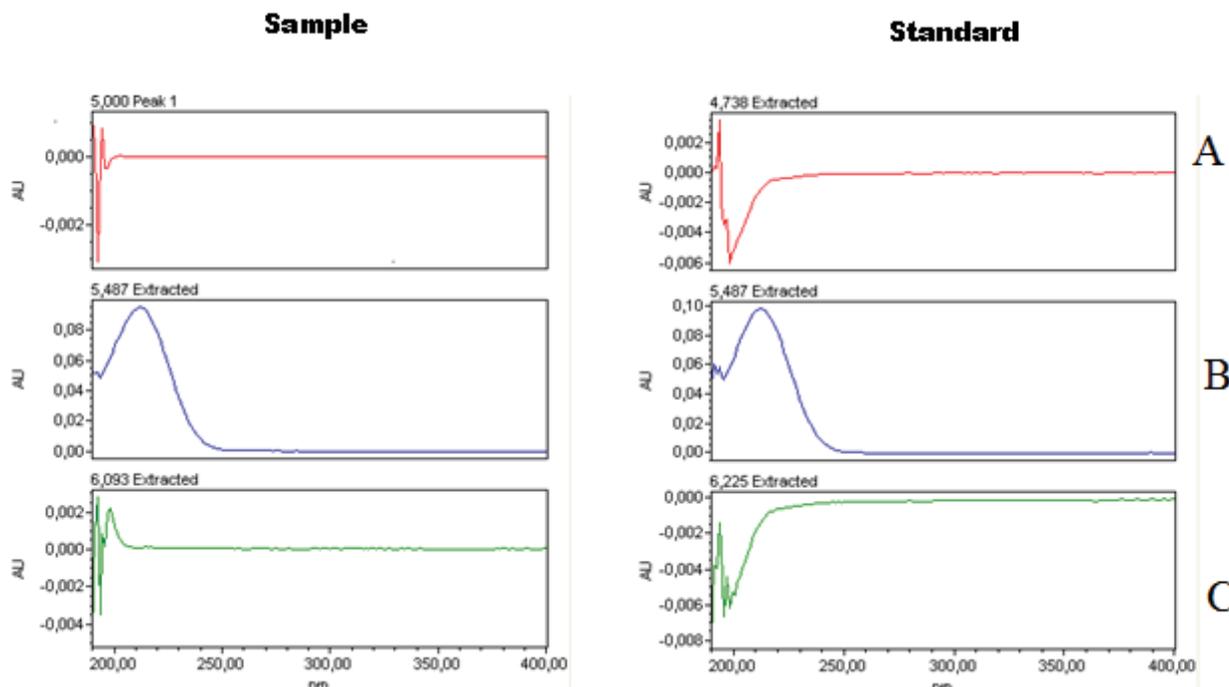


Figure 2 - Absorption spectra in the ultraviolet region of the (I) sample solution (1.00 mg.mL<sup>-1</sup>) and (II) standard VA solution (1.03 mg.mL<sup>-1</sup>) before (A), during (B), and after (C) the retention time of VA.

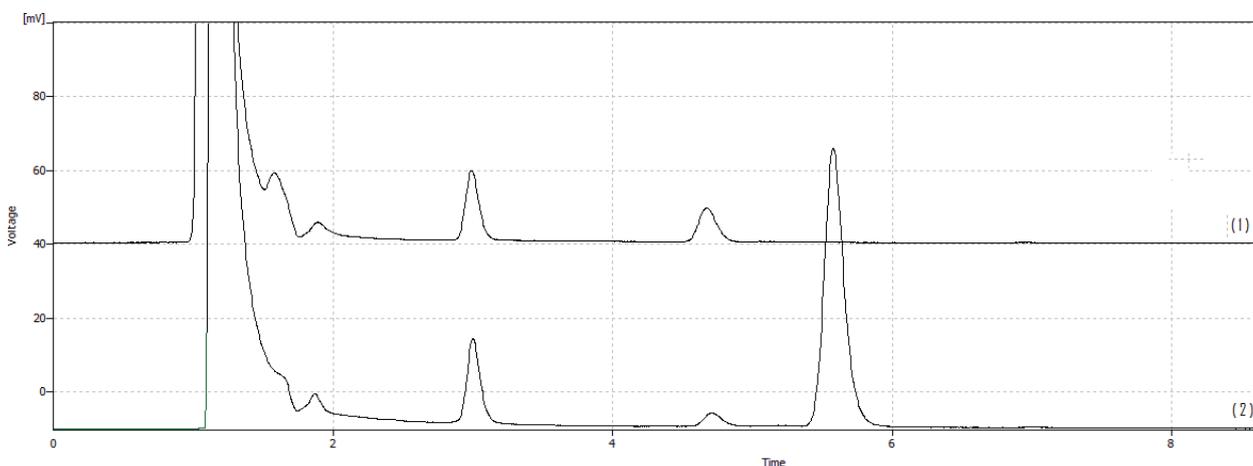


Figure 3- Chromatograms of (1) blank and (2) sample solution (1.00 mg.mL<sup>-1</sup> of VA). Analytical conditions: Lichrospher C18 column (5 µm; 250 x 4 mm d.i.), mobile phase: 45:55 [aqueous trifluoroacetic acid 0.05% v/v (pH 2.3):acetonitrile], flow: 1.0 mL.min<sup>-1</sup>, wavelength: 210 nm, temperature: 25 °C, injection volume: 25 µL.

Regarding linearity, the results show that the calibration curve for VA is linear from 0.7 to 1.3 mg.mL<sup>-1</sup> ( $y \text{ (mAU)} = 766 \times (\text{mg.mL}^{-1}) + 2.08$ ,  $r^2 \text{ 0.9998}$ ).

In applying the Jackknife test, no aberrant value was identified. The Ryan-Joiner test was utilized to verify the normal distribution of the residuals, which was confirmed ( $\text{Req } 0.99 > \text{Rcrit } (\alpha = 0.05) \text{ 0.95}$ ). The Levene  $t$  statistic showed homoscedastic behavior ( $p = 0.849 > 0.05$ ). The Durbin-Watson test confirmed the independence of regression residuals [ $d \text{ (calculated)} = 2.15 > dU \text{ (Upper limit - } \alpha = 0.05) = 1.42$ ].<sup>11</sup>

Repeatability was confirmed over 30 determinations (average 0.998 mg.mL<sup>-1</sup>, repeatability relative standard deviation (rRSD) 0.68%). According to Sharbir,<sup>12</sup> the maximal acceptable rRSD limit value is 2.0%. The values that we obtained were significantly lower than this criterion.

The intermediate precision standard deviation (Spi) was 1.23%, proving the method's internal reproducibility. According to Horwitz,<sup>14</sup> the maximal value for Spi as a function of the drug concentration is 5.6%. The results obtained for ten analyses of the same solutions (1.00 mg.mL<sup>-1</sup> of VA) by three different analysts, using the curve for the standard VA solution (curve 1), are shown in Table 2.

Table 2 - Results obtained for ten analyses of the same solutions (1.00 mg.mL<sup>-1</sup> of VA) by three different analysts.

Analysis	Analyst A (mg.mL <sup>-1</sup> )	Analyst B (mg.mL <sup>-1</sup> )	Analyst C (mg.mL <sup>-1</sup> )
1	0.9965	1.0003	0.9955
2	1.0004	1.0015	0.9902
3	0.9884	0.9911	1.0024
4	0.9884	1.0034	0.9975
5	0.9868	0.9940	1.0008
6	0.9962	0.9858	0.9922
7	0.9897	0.9887	1.0002
8	0.9862	0.9959	0.9994
9	0.9912	0.9993	0.9975
10	0.9898	0.9952	0.9971
Average (mg.mL <sup>-1</sup> )	0.9904	0.9955	0.9973
RSD (%)	0.46	0.57	0.38

The average accuracy was 100.68% (RSD 0.79%). Recovery varied from 99.42 to 101.55%, and the RSD varied from 0.14 to 0.74%. According to Horwitz,<sup>14</sup> the recovery limit may vary between 95 and 105% of the value claimed by the manufacturer (Table 3).

Table 3 - Recovery and RSD for theoretical VA concentrations of 0.7 to 1.355 mg.mL<sup>-1</sup> and for experimental concentrations of triplicate samples from 0.7 to 1.3 mg.mL<sup>-1</sup> using the calibration curve for VA ( $y$  (mAU) =  $766 x$  (mg.mL<sup>-1</sup>) + 2.08,  $r^2$  0.9998).

Theoretical concentration (mg.mL <sup>-1</sup> )	Experimental concentration (mg.mL <sup>-1</sup> )	Recovery (%)	RSD (%)
0.700	0.700	100.00	0.738
0.809	0.805	99.42	0.564
0.918	0.922	100.30	0.245
1.028	1.037	100.80	0.318
1.137	1.144	100.53	0.503
1.246	1.266	101.46	0.209
1.355	1.377	101.55	0.138

Robustness was evaluated according to the system adequacy parameters. The influence of each variation on area repeatability, tail factor, number of the theoretical plates, and retention factor was verified.

Relative standard deviations for 8 combinations varied from 0.11 to 1.44%, which was satisfactory (the maximum permissible value for this parameter is 2%).<sup>12</sup>

Tail factors varied from 1.05 to 1.48. Because these values were all below 2, symmetry was within acceptable limits.<sup>6</sup>

Retention factors were between 2.8 and 4.7; column dead volume differentiation was thus satisfactory. According to Harris,<sup>15</sup> acceptable values are between 2 and 10.

The number of theoretical plates varied from 4181 to 6680, which was higher than the value recommended by Sharbir<sup>12</sup> ( $N > 2,000$ ). This suggests that the column used was adequate. Thus, this method is robust to the variations listed in Table 1.

### 3.2 - Analysis of Pharmaceutical Formulations

The results of contents for the analysis of pharmaceutical preparations A, B, and C were: 99.82% (RSD 0.34%), 104.58% (RSD 0.34%) and 101.68% (RSD 0.48%), respectively. Compared with the recommendations of USP 33 (90 to 110% of the value claimed by the manufacturer), we conclude that these formulations are satisfactory.

## 4 - Conclusions

This validated method permits the rapid, efficient and robust analysis of VA. Validation demonstrates that the method permits the reliable and unambiguous identification and quantification of VA. The method also exhibits satisfactory selectivity, linearity, precision (repeatability and intermediate precision), accuracy, recovery and robustness. The validation procedures extended over 3 months. Throughout this period, all of the reagents gave satisfactory results. This technique could also be applied for the determination of sodium valproate in syrup, provided the samples were acidified with 1 mL of aqueous trifluoroacetic acid (0.05% v/v). The VA capsules and syrup tested met UPS 33 specifications. This method will be useful in the quality control of medications containing VA because most official quality control laboratories do not have the gas chromatograph required for the United States Pharmacopoeia (USP) method and thus use liquid chromatography instead.

## Acknowledgment

The authors thank the National Institute of Quality Control in Health (Fiocruz) for motivation in developing this research.

## References

1. O`Neil M J. The Merck Index. An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 13th ed., Raway: N.J.; 2001.
2. Bruton L L, Lazo J S, Parker K L. editores. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 11th ed., Mc Graw-Hill: New York; 2006.
3. Levisohn PM, Holland KD. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison. *Epilepsy Behav.* 2007;10:547-52.
4. Parfitt K, Martindale, W. Martindale: The complete drug reference. 34th ed., Pharmaceutical Press: London; 2005.
5. Van Breemen M S M, Rijsman R M, Taphoorn M J B, Walchenbach R, Zwinkels, H, Vecht C J. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J. Neurol.* 2009. Disponível em: [http://www.brainlife.org/reprint/2009/van\\_Breemen\\_MS090512.pdf](http://www.brainlife.org/reprint/2009/van_Breemen_MS090512.pdf).
6. United States Pharmacopeia, 33th ed., Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2010.
7. Amini H, Javan M, Ahmadiani A. Development and validation of a sensitive assay of valproic acid in human plasma by high-performance liquid chromatography without prior derivatization. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2006;830(2):368-71



8. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th ed., American Pharmaceutical Association: Washington; 2006.
9. Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial. DOQ-CGCRE-008: Orientação sobre validação de métodos analíticos, Rio de Janeiro, 2010.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 899: Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos. Brasília: ANVISA; 2003.
11. Souza S V C, Junqueira R G. A procedure to assess linearity by ordinary least squares method. Anal. Chim. Acta. 2005;552(1-2):25-35.
12. Shabir G A. Validation of high-performance liquid chromatography methods for pharmaceutical analysis. Understanding the differences and similarities between validation requirements of the US Food and Drug Administration, the US Pharmacopeia and the International Conference on Harmonization. J Chromatogr A. 2003;987(1-2):57-66.
13. Aguiar J L N. Validação intralaboratorial de um novo método analítico por cromatografia em fase líquida do ácido acetilsalicílico e do ácido salicílico em comprimidos. [Dissertação de Mestrado]. Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde: Fundação Oswaldo Cruz; 2007.
14. Horwitz W. Evaluation of analytical methods used for regulation of foods and drugs. Anal. Chem. 1982;54(1):67A-76A.
15. Harris D C. Análise Química Quantitativa, 7th ed., Rio de Janeiro: TLC; 2008.

Data de recebimento: 04/10/2012

Data de aceite: 07/02/2013