

Sumário

VOLUME 8
FASCÍCULO 2
2020

EDITORIAL

- 1 **Editorial**
Maria Helena Simões Villas Bôas

FAST TRACK COVID-19/SARS-COV-2 DEBATE

- 2 **Considerações sobre o uso de evidências científicas em tempos de pandemia: o caso da Covid-19**
Daniel Marques Mota, Ricardo de Souza Kuchenbecker
- 10 **Em tempos de pandemia pela COVID-19: o desafio para a educação em saúde**
Maria Augusta Vasconcelos Palácio, Iukary Takenami

FAST TRACK COVID-19/SARS-COV-2 ARTIGO

- 16 **A utilização do planejamento territorial no combate da COVID-19: considerações sobre a situação dos leitos nos municípios de Pernambuco, Brasil**
Jadson Freire Silva, Henrique dos Santos Ferreira, Ana Lúcia Bezerra Candeias, Marco Aurélio Benevides Pinho, Brigitte Renata Bezerra Oliveira
- 28 **Perfil e financiamento da pesquisa em saúde desencadeada pela pandemia da COVID-19 no Brasil**
Rondineli Mendes da Silva, Rosângela Caetano, Angélica Baptista Silva, Ana Cristina Carneiro Menezes Guedes, Gizele da Rocha Ribeiro, Daniela Lacerda Santos, Carla Cardí Nepomuceno
- 39 ***Drug repurposing clinical trials in the search for life-saving COVID-19 therapies; research targets and methodological and ethical issues***
Francisco José Roma Paumgartten, Isabella Fernandes Delgado, Luciana da Rocha Pitta, Ana Cecília Amado Xavier de Oliveira

FAST TRACK COVID-19/SARS-COV-2 REVISÃO

- 54 **Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI**
Sávio Breno Pires Brito, Isaque Oliveira Braga, Carolina Coelho Cunha, Maria Augusta Vasconcelos Palácio, Iukary Takenami

NÚMERO REGULAR

ARTIGO

- 64 **Bases regulatórias para a avaliação da segurança de medicamentos à base de nanotecnologia**
Juliana Palermo Tobler, Helvécio Vinícius Antunes Rocha
- 75 **Vigilância Sanitária em Saúde do Trabalhador em postos revendedores flutuantes de Manaus, Amazonas**
Silvio Orlon de Castro Chaves, Marismary Horsth De Seta
- 84 **Avaliação de serviços farmacêuticos na gestão de risco no uso de medicamentos em hospitais públicos do Distrito Federal, Brasil**
Rodrigo Fonseca Lima, Maria Inês Toledo, Izabel Cristina Ferreira Schult Pereira, Paulo Henrique Dourado Silva, Janeth de Oliveira Silva Naves
- 94 **Avaliação da técnica de detecção por fluorescência como alternativa para contagem de bactérias heterotróficas em água para hemodiálise**
Ellen Gameiro Hilinski, Adriana Bugno, Fernando Pontes de Lima e Silva, Adriana Aparecida Buzzo Almodovar, Terezinha de Jesus Andreoli Pinto

- 106 **Controle sanitário do reúso de dispositivos médicos de uso único: um estudo de caso**
Ediná Alves Costa, Eliana Auxiliadora Magalhães Costa
- 113 **Análise longitudinal do tempo de retorno e fatores associados para doação de sangue em primodadores voluntários**
Leonardo Di Colli, Luigi Menoli Di Colli, Tiemi Matsuo, Juleimar Soares Coelho de Amorim
- 122 **Monitoramento e avaliação da qualidade da água de solução alternativa coletiva de abastecimento de escolas públicas do município de Itatiba, SP**
Maria Isabel Andrekowisk Fiorvanti, Paulo Henrique Leutevilier Pereira, Maria Aparecida Moraes Marciano, Vitor Lacerda Sanches, Cecília de Oliveira Franco Ferreira, Elaine Marra de Azevedo Mazon
- REVISÃO**
- 134 **O enfermeiro na prevenção de infecção no cateter central de inserção periférica no neonato**
Natalia Conteçote Russo, Alexandre Lopes, Rafaela Aparecida Prata de Oliveira, Alessandro Lia Mondelli, Ione Corrêa

Editorial

Maria Helena Simões
Villas Bôas 

O desafio da página em branco, porém com tanta coisa para escrever... o ano de 2020 começou cheio de esperanças!!! Naquele momento, o mundo ainda não sabia que, diante de uma nova realidade, todos os valores teriam que ser revistos. As notícias divulgadas pela China a princípio não causaram muito alarde - havia ocorrido a detecção dos primeiros casos de uma “nova pneumonia” em Wuhan (31 de dezembro de 2019). Desde então, a própria China e, passo a passo, todos os países do Globo têm tomado medidas para conter a disseminação acelerada do novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2).

No Brasil, essas medidas passaram de simples recomendações de higiene pessoal (lavar as mãos com água e sabão, evitar tocar o rosto com as mãos sujas etc.) até a diminuição progressiva da circulação das pessoas em algumas cidades (uso de máscaras, isolamento social, bloqueio de cidades, *lockdown*) e a quarentena para os doentes que apresentassem sintomas. Todas essas recomendações foram e são necessárias para tentar evitar o colapso do Sistema Único de Saúde, que tem sido, ao longo dos anos, alvo de desmonte, recebendo poucos recursos financeiros.

Essas restrições também trazem profundas alterações à economia do país, pois acarretam a interrupção de parte do fluxo financeiro sustentado pelo volume de vendas e pelo lucro dos mais variados negócios, principalmente dos serviços em geral. Apesar dessas medidas trazerem consequências, defendidas por alguns economistas como reversíveis a médio ou longo prazo, é indiscutível a imposição de uma nova realidade social para o país.

Em meio a esse panorama nebuloso, surge uma nova perspectiva em relação a produção científica. Desde os primeiros relatos sobre a COVID-19, ocorreu a implantação de uma política editorial, por parte das editoras das principais revistas científicas de todo mundo, de compartilhamento de grande parte da produção que versasse sobre os temas COVID-19 e SARS-CoV-2. Além do compartilhamento de conteúdo, os periódicos científicos abriram seções específicas para que o fluxo editorial desses manuscritos fosse agilizado e rapidamente publicizado. A comunidade científica aderiu a essa política, que tem como objetivo principal subsidiar o mundo com informações que possibilitem basear em evidências científicas a prevenção, o tratamento e o combate à doença, já que ainda não existem medicamentos e nem vacina que possam atuar de forma segura e eficaz no controle da pandemia.

A Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), que comemora no mês de maio seus 120 anos, apoia a Política de Acesso Aberto, que visa tornar a pesquisa científica acessível para todos. Iniciativas como o Portal de Periódicos da Fiocruz representam esse alinhamento, já que nele estão reunidas todas as revistas científicas editadas na Fiocruz.

A revista Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia divulgou, no final de março de 2020, um chamado para a submissão de manuscritos em *fast track* como resposta à emergência sanitária decorrente da COVID-19.

Nesta edição de maio de 2020 foram inseridas as contribuições editoradas até o momento, outras podem ainda ser consultadas na página da revista em *ahead of print* (<https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/fast>). Nesta edição, os leitores encontrarão, também, publicações com conteúdo diverso referente à vigilância sanitária.

Todo grupo de nossa editoria científica e secretaria executiva tem envidado esforços para que as informações que nos chegam sejam avaliadas e divulgadas rapidamente.

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

* E-mail: visaemdebate@incqs.fiocruz.br

Boa leitura!

Considerações sobre o uso de evidências científicas em tempos de pandemia: o caso da COVID-19

Considerations on the use of scientific evidences in times of a pandemic: the case of COVID-19

RESUMO

Daniel Marques Mota^{1,*} 

Ricardo de Souza
Kuchenbecker^{II} 

Fazer o melhor uso das evidências disponíveis sobre medicamentos e terapias não farmacológicas no contexto da pandemia da COVID-19 é fundamental para minimizar os sofrimentos e salvar vidas. Este debate objetivou apresentar considerações sobre o conceito de evidência, hierarquia das evidências e os tipos de evidências científicas, buscando aplicação no contexto da pandemia da COVID-19, no que tange ao uso de terapias para prevenção e tratamento da doença. Inicialmente, fizemos uma breve introdução sobre o tema, destacando a existência de dúvidas quanto ao uso de vários medicamentos, bem como se aqueles disponíveis para combater outras doenças podem ser seguros e eficazes no tratamento da COVID-19. Em seguida, apresentamos algumas definições sobre evidência, reforçando que uma definição exata depende do contexto em que será usada, podendo, inclusive, ter uma conotação abrangente ou restritiva. Na sequência, mencionamos que as evidências são classificadas em uma ordem hierárquica, ilustrada por meio de uma pirâmide, conforme o desenho do estudo empregado, um dos marcadores importantes para definir a qualidade da evidência. É dado destaque à evidência advinda da opinião de especialista, a qual está fundamentada em crenças construídas com base em teoria e aprendizagem não sistemática. Logo a seguir, recorremos a conceitos básicos sobre três tipos de evidências científicas (evidências diretas, indiretas e preliminares) para explicar as divergências entre opiniões de especialistas. Concluímos com comentários e reflexões sobre a necessidade de definir critérios razoavelmente aceitáveis para uso de evidências, por ora disponíveis, em tempos de pandemia, a exemplo da COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Efeitos dos Fármacos; Medicina Baseada em Evidências; Pandemias; SARS-CoV-2

ABSTRACT

Making better use of available evidence on drugs and non-pharmacological therapies in the context of the COVID-19 pandemic is critical for minimizing suffering and saving lives. This debate aimed to present considerations about the concept of evidence, the hierarchy of evidence and the types of scientific evidence, seeking application in the context of the COVID-19 pandemic, with regard to the use of therapies for prevention and treatment of the disease. Initially, we made a brief introduction on the topic, highlighting the existence of doubts regarding the use of various drugs, as well as whether those available to combat other diseases can be safe and effective in the treatment of COVID-19. Then, we present some definitions about evidence, reinforcing that an exact definition depends on the context in which it will be used, and may even have a broad or restrictive connotation. Next, we mention that the evidence is classified in a hierarchical order, illustrated by means of a pyramid, according to the design of the study employed, one of the important markers to define the quality of the evidence. Emphasis is given to the evidence from the expert opinion, which is based on beliefs built on the basis of theory and non-systematic learning. Soon after, we resorted to basic concepts about three types of scientific evidence (direct, indirect and preliminary evidence) to explain the divergences between expert opinions. We conclude with comments and reflections on the need to define reasonably acceptable criteria for the use of evidence, for now available, in times of a pandemic, such as COVID-19.

^I Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Brasília, DF, Brasil

^{II} Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

* E-mail: dmarques2003@yahoo.com.br



INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos e de outras terapias não farmacológicas para prevenir ou tratar doenças baseando-se nas melhores evidências científicas disponíveis obtidas por meio de pesquisas sistemáticas é amplamente aceito, tanto como uma boa prática clínica como para diretrizes e políticas em saúde. No entanto, há situações graves e complexas em saúde pública de ocorrência inesperada e de rápida disseminação geográfica que, ao longo da sua evolução, não contam, efetivamente, com evidências produzidas a partir dessas pesquisas^{1,2,3}.

Atualmente, com a pandemia da COVID-19, uma doença sem tratamento específico e causada pelo coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2)^{2,3,4}, tem-se levantado dúvidas quanto ao uso de vários medicamentos, bem como se aqueles disponíveis para combater outras doenças podem ser seguros e eficazes no seu tratamento. Nessas condições estão os fármacos inibidores da enzima conversora da angiotensina e os bloqueadores dos receptores da angiotensina; os anti-inflamatórios não esteroides, como ibuprofeno; os antiparasitários, como hidroxiquina (associado ou não à azitromicina), clo-roquina, nitazoxanida e ivermectina; os antirretrovirais, como lopinavir/ritonavir; os análogos de nucleotídeos, como remdesivir, e o plasma convalescente^{1,5,6,7}. Terapias nutricionais, como a administração de vitaminas A, D e C e o uso de zinco e selênio, também são ainda consideradas sem efeito demonstrado na prevenção e tratamento da COVID-19⁶.

A ausência de evidências científicas robustas sobre uso de medicamentos e de terapias não farmacológicas em pacientes com COVID-19 gera incertezas nos processos decisórios clínicos e de saúde pública e potenciais consequências graves da pandemia para a população, o sistema de saúde e a economia. Por exemplo: em termos de decisão clínica, a falta de evidências faz com que um grande número de pacientes receba medicamentos em situações de uso compassivo e de uso *off label* com base em suas propriedades antivirais ou anti-inflamatórias obtidas de estudos *in vitro*⁸.

O objetivo deste debate foi apresentar considerações sobre o conceito de evidência, a hierarquia das evidências e os tipos de evidências científicas, buscando aplicação no contexto da pandemia da COVID-19, no que tange ao uso de terapias para prevenção e tratamento da doença. Enfatiza as evidências produzidas por fontes referidas no contexto da pirâmide das evidências, dando especial atenção, aquelas caracterizadas como opinião de especialistas.

O que é evidência?

Evidência pode ser definida como as informações ou fatos que são obtidos sistematicamente (ou seja, obtidos de maneira replicável, observável, crível e verificável) para uso na tomada de decisões ou em julgamentos⁹. A Rede de Evidência de Saúde (*Health Evidence Network*) da Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization*) define evidência como resultados de pesquisas e de outros conhecimentos que possam ser úteis

para a tomada de decisões em saúde pública e na assistência médica¹⁰. É possível, no entanto, que a definição exata de evidência dependa do contexto em que será usada, podendo, inclusive, ter uma conotação mais abrangente ou restritiva¹⁰.

Em um contexto de saúde pública, as evidências podem assumir várias formas, a exemplo de um resultado de teste laboratorial para confirmação de caso da COVID-19 ou uma declaração de óbito que comprove a causa de morte do paciente. Outras formas de evidências advêm de estudos científicos ou da opinião de especialistas, os quais podem variar tanto na credibilidade em ajudar na tomada de decisões clínicas como na identificação de fatores capazes de influenciar a aplicabilidade de algo que é comprovadamente seguro e eficaz, quando da sua utilização em cenários geográficos ou institucionais específicos¹⁰.

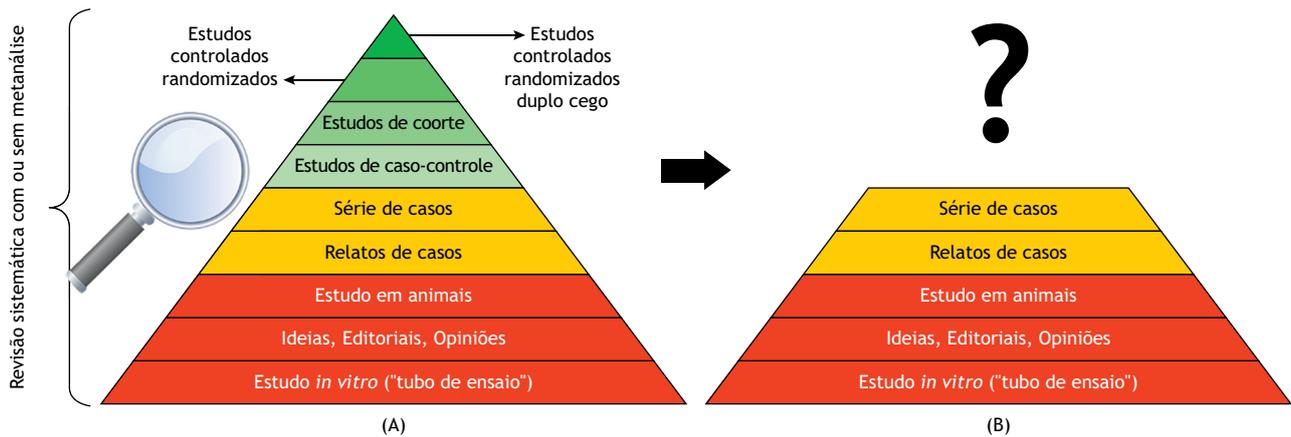
A noção de evidência com conotação mais abrangente é conhecida como coloquial, enquanto aquela de caráter mais restritiva é denominada científica. Fora do mundo acadêmico, prevalece a definição de evidência coloquial, a qual é mais sensível ao contexto decisório. Isto significa dizer que evidência é “qualquer coisa que estabeleça um fato ou dê razão para acreditar em algo”¹⁰. É mais provável que os gestores públicos utilizem a definição coloquial de evidência nas suas decisões, muito embora o movimento de tomada de decisão baseado em evidências tenha gerado maior consideração pelas formas científicas de evidências¹⁰.

Um exemplo de definição de evidência com conotação mais restritiva é aquela proposta por Davis¹¹ e que pode ser aplicada no contexto de incertezas sobre o uso de medicamentos no manejo clínico da COVID-19. Para o propósito do autor, “evidência” significa informações sobre relações causais entre intervenções passadas (causas) e seus resultados (efeitos)¹¹. Essas relações causais são estabelecidas por certos tipos de estudos científicos evidenciados na pirâmide das evidências¹².

A hierarquia das evidências

Os cientistas buscam utilizar métodos sistemáticos e reproduzíveis para produzir evidências de qualidade. Essas evidências são classificadas em uma ordem hierárquica, ilustrada por meio de uma pirâmide, conforme o desenho ou delineamento do estudo empregado, um dos marcadores importantes para definir a qualidade da evidência¹² (Figura).

A escolha do desenho do estudo para produzir a melhor evidência depende da pergunta de pesquisa a ser respondida¹², bem como da factibilidade das estratégias utilizadas para respondê-la. Estão no topo ou perto do topo da hierarquia, os ensaios clínicos randomizados (ECR), considerados a melhor abordagem para responder perguntas sobre eficácia e segurança do tratamento de doenças. Na literatura médica, os ECR são referidos como o “padrão ouro” entre as fontes de evidências para estabelecer relações causais¹¹.



(A): representa um modelo de pirâmide das evidências tradicional aplicado a diferentes doenças com tratamentos comprovados, em termos de segurança e eficácia em situações de não emergências em saúde pública.

(B): representa um modelo de pirâmide das evidências em situações raras, a exemplo da COVID-19, principalmente, na sua fase inicial de aparecimento dos primeiros casos. É importante mencionar que com o avançar da ciência, ao longo da evolução da pandemia da COVID-19, é esperado que sejam produzidas novas evidências científicas originadas de estudos previstos no topo do modelo A.

Fonte: Adaptada de Bigby¹² e Murad et al.¹³.

Figura. A pirâmide das evidências em dois contextos de saúde pública.

No contexto de uma emergência em saúde pública, ensaios clínicos pragmáticos baseados no efeito de tratamentos são uma alternativa útil aos ECR explanatórios que, ao provar determinado conceito, frequentemente lançam mão de critérios de inclusão e exclusão que limitam a validade externa (reprodutibilidade) dos seus achados¹⁴.

Os ensaios clínicos pragmáticos correspondem a uma das três categorias de desenhos de estudos que compõe o que se conhece como “evidência do mundo real”¹⁵. A *Food and Drug Administration* (FDA) define evidência do mundo real como sendo a evidência clínica sobre o uso e os possíveis benefícios ou riscos de um produto médico derivado da análise de “dados do mundo real”, os quais são dados relacionados ao estado de saúde do paciente e/ou à prestação de cuidados de saúde coletados rotineiramente de várias fontes¹⁶.

São esperados avanços no uso da “evidência do mundo real”, haja vista que foi promulgada a Lei de Curas do Século XXI (21st Century Cures Act - Cures Act), de 31 de dezembro de 2016, pelo Congresso norte-americano, que determinou à FDA a criação de um marco referencial e diretrizes regulatórias para avaliar seu potencial uso para fins de aprovação de novas indicações de medicamentos já aprovados e para o cumprimento dos requisitos pós-aprovação¹⁷. Há autores, no entanto, que questionam o uso de “evidência do mundo real” para aprovações de novos medicamentos em substituição ao rigor metodológico de um ECR¹⁸.

Ressalta-se que a presença de certas limitações metodológicas de um ECR (ou de outro tipo de estudo), como imprecisão (amplo intervalo de confiança das estimativas de efeito) e inconsistência (presença de vieses, como ocultação da randomização e cegamento do estudo), podem afetar a qualidade das evidências geradas¹³.

A hierarquia na qualidade (força) das evidências, um princípio importante das Práticas em Saúde Baseadas em Evidências, atribui grande valor às revisões sistemáticas com ou sem metanálises de vários estudos, principalmente, as que incluem os ECR¹². No modelo proposto na Figura, as revisões sistemáticas, que costumam constar no topo da pirâmide como preconizado por diferentes autores¹⁹, são usadas como uma lupa através da qual outros tipos de estudos devem ser observados, ou seja, avaliados e aplicados¹³.

Do lado oposto ao ECR, a opinião de um especialista, que forma a base da pirâmide, pode ser eventualmente valiosa, principalmente em condições raras, nas quais o especialista tem mais experiência num contexto de série de casos ou quando outras formas de evidência científica não estão disponíveis¹².

A ordem da hierarquia das evidências tem sido amplamente discutida, alterada e, às vezes, contestada¹², resultando em várias versões da pirâmide¹⁹. Essa hierarquia das evidências não deve ser interpretada como um fenômeno linear, ou seja, como uma escala que vai de “bom” a “ruim”¹². A qualidade e relevância das evidências devem ser contextualizadas e consideradas, principalmente, em situações raras e graves, como a da pandemia da COVID-19. Assim, um grande estudo de coorte bem conduzido pode ser mais confiável do que um pequeno ECR que apresenta limitações metodológicas, a exemplo daquelas referidas anteriormente. Da mesma forma, um pequeno ECR de qualidade moderada que lida com o problema exato do paciente (por exemplo: psoríase palmoplantar), provavelmente, seja mais útil do que um grande ECR, que aborda um problema diferente ou mais amplo (por exemplo: psoríase)¹².

A hierarquia das evidências deve considerar o contexto situacional representado seja pela magnitude dos agravos, seja pela qualidade das evidências disponíveis, o que pode ser avaliado



mediante estratégias como a Classificação da avaliação, desenvolvimento e valoração das recomendações (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* - Grade). Essa ferramenta analisa aspectos como: limitações metodológicas dos estudos disponíveis, risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão, viés de publicação, magnitude do efeito, gradiente de dose-resposta e confundimento residual²⁰.

Ao longo da curva da pandemia da COVID-19, as evidências que estão na base da pirâmide (parte B da Figura) são as que têm orientado as decisões clínicas para prevenir e tratar a doença, com destaque para a opinião de especialistas. Tais fontes de evidência são menos preferidas porque implicam em elevado grau de incerteza e necessidade de avaliação mais criteriosa sobre benefícios e riscos na prática clínica¹³.

A opinião dos especialistas

Desde o surgimento dos primeiros casos da COVID-19, na cidade de Wuhan (província de Hubei), na China, em dezembro de 2019³, até o momento (20 de abril de 2020), a opinião dos especialistas, como autoridades, cientistas e médicos, sobre o uso de medicamentos para prevenir e tratar a doença tem prevalecido diante da falta ou carência de evidências científicas produzidas por pesquisas sistemáticas. Essa opinião está fundamentada nas crenças dos especialistas e é formada por teoria e aprendizagem não sistemática¹¹.

As crenças teoricamente fundamentadas são geradas mediante dedução de premissas, na maior parte das vezes baseadas em pesquisas sobre o impacto positivo de uma terapia medicamentosa frente à doença¹¹. Por exemplo, um médico recorre a medicamentos existentes para tratar a doença. Ele acredita que o uso da hidroxicloroquina associada à azitromicina pode reduzir o número de óbitos de pacientes com COVID-19 moderada ou grave. A base para essa crença é o ensaio clínico não randomizado aberto feito com 42 pacientes hospitalizados com COVID-19 na França, apontando que a adição de azitromicina à hidroxicloroquina resultou em uma diminuição mais rápida da carga viral em comparação com o tratamento apenas com hidroxicloroquina²¹. Neste contexto, não são possíveis análises sobre a eficácia e a segurança dos medicamentos em relação a desfechos relevantes, como redução de complicações associadas à doença ou à mortalidade.

As crenças baseadas na aprendizagem não sistemática são frequentemente uma mistura de intuição e bom senso fundamentada na experiência pessoal, na cultura organizacional, bem como em informações adquiridas de forma não sistemática sobre as experiências ou crenças de outros profissionais e, muitas vezes, são combinadas com a teoria¹¹. Considerando o cenário retratado anteriormente, esse mesmo médico, a partir de conversas com outros clínicos da mesma instituição que obtiveram êxitos no uso da hidroxicloroquina associada à azitromicina, passa a prescrever essa associação para seus pacientes. Isso é um exemplo de crença baseada na aprendizagem não sistemática¹¹.

Nenhuma teoria ou aprendizagem não sistemática corresponde a uma evidência conclusiva em si e totalmente confiável para decidir sobre tratamentos seguros e eficazes²², sendo necessária sua confirmação por meio de estudos que estão no topo da pirâmide. É importante mencionar que o sistema de saúde está cheio de tratamentos utilizados com base mais em hábitos ou crenças muito fortes do que em evidência científica²². Tratamentos que muitas vezes não fazem bem algum e que, por vezes, podem acarretar dano²².

A opinião dos especialistas nas suas decisões em contexto de emergência em saúde pública pode ser orientada por Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Esses documentos obedecem a princípios e métodos de análise de evidências científicas que consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde²³. Os PCDT contemplam, por exemplo, a definição do tema, caracterização das perguntas norteadoras, incluindo incertezas sobre melhores práticas, potencial para melhorar os resultados de saúde, bem como considerações sobre redução de iniquidades na saúde, entre outros aspectos²³.

Mesmo no contexto de escassas evidências sobre a doença, a elaboração de PCDT pode reunir informações necessárias para reduzir a variabilidade de condutas clínicas, de emprego de medidas terapêuticas ineficazes, reduzindo o risco de ocorrência de reações adversas, e, por conseguinte, dos resultados em saúde obtidos²⁴. Outra vantagem dos PCDT é minimizar a influência de terceiros nas decisões clínicas tomadas por especialistas²³.

Salienta-se, no entanto, que as informações contidas nos PCDT devem ser adaptadas a cada paciente específico com base no julgamento profissional, considerando as necessidades do paciente, os recursos disponíveis, o surgimento de novas evidências, bem como qualquer outra circunstância única²⁴. Essas informações não devem ser usadas para substituir ou anular o julgamento de um médico qualificado²⁵.

O uso de terapias em pacientes com a COVID-19 baseado em evidências científicas

Até então, algumas das potenciais terapias para prevenir ou tratar a COVID-19 são incertas do ponto de vista das evidências científicas disponíveis, permitindo afirmar que - até o presente momento - não há qualquer tratamento que traga mais benefícios do que riscos à saúde humana. Essa condição de incerteza tem produzido diferenças de opinião entre muitos especialistas quanto ao tratamento dos pacientes em estágios graves, moderados ou leves da doença.

Em situações não emergenciais de saúde pública, seria aconselhável aguardar o surgimento das evidências científicas que resultassem no desenvolvimento do medicamento e, por conseguinte, todo o rito regulatório necessário para sua disponibilização à população. Essa jornada, que vai desde a ideia original até o lançamento de um produto acabado, é um processo complexo que pode levar de 12 a 15 anos e custar mais de US\$ 1 bilhão²⁶.



No entanto, diante da pandemia da COVID-19, que tem ceifado milhares de vidas pelo mundo e desafiado a ciência, é importante entendermos os argumentos por trás das opiniões divergentes dos especialistas, recorrendo a conceitos básicos sobre três tipos de evidências científicas²⁷ e seus potenciais usos nas decisões clínicas para prevenir e tratar doentes com a COVID-19.

Em primeiro lugar, as evidências diretas são informações científicas de qualidade suficiente para serem incorporadas à tomada de decisão em humanos, provenientes de estudos que avaliaram a terapia de interesse diretamente na doença em questão, ou seja, a COVID-19²⁷. Até o momento, existem poucos estudos concluídos em pacientes com a COVID-19 e os que existem constituem evidências com baixo grau de certeza⁷. Ademais, é importante mencionar que um único estudo raramente fornecerá evidências suficientes²² para orientar definitivamente as escolhas de tratamento de pacientes com a COVID-19. A suposta relação causal entre o medicamento e os desfechos clínicos esperados é reforçada pela frequência de tal observação oriunda de mais estudos clínicos²⁸.

Em segundo lugar, as evidências indiretas são informações científicas de qualidade oriundas de estudos que não avaliaram diretamente a terapia de interesse na COVID-19, mas que provieram de doenças semelhantes²⁷. Por exemplo: as evidências de estudos advindas da síndrome respiratória do oriente médio (MERS-Cov), doença ocasionada por coronavírus, são consideradas mais diretas do que as da influenza e, por sua vez, são menos indiretas do que aquelas oriundas de outras doenças respiratórias²⁷. Este tipo de evidência, que caracteriza os medicamentos que já estão disponíveis à população para o tratamento de outras doenças, é um dos primeiros recursos a que os pesquisadores vêm recorrendo para encontrar a cura da COVID-19. Exemplos de alguns desses medicamentos foram citados na primeira seção deste debate.

Por último, as evidências preliminares são informações científicas de estudos pré-clínicos feitos com o vírus da COVID-19, mas que ainda não são tão relevantes para a tomada de decisões na clínica, como estudos experimentais em animais e em culturas de células *in vitro*²⁷. Também são consideradas como evidências preliminares os estudos iniciais em pessoas com a COVID-19 que não atendem a determinadas características metodológicas²⁷, como a alocação aleatória dos pacientes em dois grupos (intervenção e controle), garantindo que sejam o mais semelhantes possível em todos os fatores conhecidos e desconhecidos²². Os estudos iniciais em humanos permitem identificar uma correlação estatística, mas não determinam causalidade²⁹. O objetivo das evidências preliminares é gerar hipóteses para que pesquisadores possam continuar avançando na identificação de terapias eficazes e seguras para prevenir e tratar pacientes com a COVID-19²⁷.

O Quadro apresenta a classificação de estudos científicos de fármacos com possibilidades de benefícios clínicos para pacientes com a COVID-19, de acordo com os tipos de evidências discutidos anteriormente.

As divergências de opiniões dos especialistas sobre o uso de vários medicamentos e de outras terapias não farmacológicas em pacientes com a COVID-19 devem-se à existência, até o momento, de apenas evidências indiretas e preliminares com um nível muito baixo de certeza (isto é, não é possível inferir se determinado medicamento é ou não eficaz no tratamento da COVID-19), tornando necessário que a interpretação delas e o uso em decisões clínicas sejam feitos com muito cuidado²⁷. Como regra geral, esses dois tipos de evidências científicas não permitem que sejam feitas recomendações fortes sobre terapias²⁷ para tratamento da COVID-19, de modo que, nesses casos, a avaliação caso a caso pelo médico poderá influenciar no manejo do doente.

Quadro. Classificação de estudos científicos de fármacos com possibilidades de benefícios clínicos para pacientes com a COVID-19, segundo os tipos de evidências.

Fármaco	Classe terapêutica*	Estudos concluídos ou em fase de desenvolvimento mencionados na literatura	Tipo de evidência	
Remdesivir	Análogo de nucleotídeos**	Ensaio clínico randomizado em desenvolvimento ^{a,b}	Direta ⁵	
		Relato de três casos por meio de protocolo de uso compassivo do medicamento ^a	Preliminar	
		Estudo em células <i>in vitro</i> contra o coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) ^a		
Cloroquina	Antiprotozoário (P01BA01)	Ensaio clínico durante surto na China (dados não disponíveis) ^a	Direta ⁵	
		Estudo em células <i>in vitro</i> contra SARS-CoV-2 ^a	Preliminar	
Hidroxicloroquina	Antiprotozoário (P01BA02)	Ensaio clínico randomizado em desenvolvimento ^b	Direta ⁵	
		Ensaio clínico aberto não randomizado (associado ou não à azitromicina) ^c	Preliminar	
Lopinavir/ Ritonavir	Antivirais de uso sistêmico (J05AR10)	Estudo em células <i>in vitro</i> contra SARS-CoV-2 ^a		Preliminar
		Ensaio randomizado, controlado e aberto ^{a,b}		
		Estudo de coorte retrospectivo e não randomizado ^b		
Nitazoxanida	Antiprotozoário (P01AX11)	Relato de casos e série de casos ^a	Direta ⁵	
		Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em desenvolvimento ^d		Preliminar
		Estudo em células <i>in vitro</i> contra SARS-CoV-2 ^{a,b}		
Ivermectina	Anti-helmíntico (P02CF01)	Três ensaios clínicos randomizados e controlados realizados com pacientes acometidos de Influenza (dados não disponíveis) ^a	Indireta	
		Estudo em células <i>in vitro</i> contra SARS-CoV-2 ^e	Preliminar	

Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos estudos publicados por: ^aMcCreary et al.¹, ^bSanders et al.³⁰, ^cGautret et al.²¹, ^dReDO³¹ e ^eCaly et al.³².

* Classe terapêutica, conforme a classificação Anatómico Terapêutico Químico (*Anatomical Therapeutic Chemical - ATC*)³³.

** Não existe sua classificação na ATC.

⁵ O tipo de evidência poderá ser alterado, a depender das limitações metodológicas dos estudos, nestes casos, sendo classificados como evidência preliminar.



As incertezas quanto as evidências indiretas e preliminares, também, recaem sobre a dose “adequada” dos medicamentos com potenciais usos no tratamento de pacientes com a COVID-19. A título ilustrativo, à medida que a dose de um medicamento é aumentada, seus benefícios podem não gerar mais o efeito desejado, vindo a ser superados pelo aparecimento de reações adversas que comprometam a saúde do doente²².

Cabe mencionar que a ausência de evidência não significa que uma terapia não possa ser eficaz³⁴. Significa apenas que ainda não sabemos. No entanto, é razoável não realizar estudos se não houver uma base teórica suficiente para que um benefício seja esperado. Portanto, quanto mais irracional é uma intervenção, mais fácil é descartá-la sem ter que recorrer a estudos científicos³⁴. Novamente, a utilização de estratégias de avaliação sistemática das evidências como o Grade podem ser úteis em contextos de elevado grau de incerteza²⁰.

CONCLUSÕES

Na impossibilidade de prever exatamente o que se sucederá ao longo do percurso da pandemia da COVID-19, que já produziu 168.500 óbitos no mundo (20/04/2020 - 15h38m36s)³⁵, e diante da ausência de qualquer tratamento aprovado por agências reguladoras para a doença, as decisões clínicas para minimizar os sofrimentos e salvar vidas, até o momento, têm sido tomadas com base nas opiniões dos especialistas.

Nessas condições, para que se construa um melhor cenário de decisão clínica e de saúde pública, faz-se necessário considerar, pelo menos, os seguintes aspectos: i) reunir sempre que possível a combinação do maior número de evidências para a tomada de decisão, que preferencialmente deve ter a participação dos pacientes e seus familiares; ii) escolher a opção terapêutica que tende a ser a mais adequada de acordo com as circunstâncias clínicas individuais e com os valores e as preferências dos pacientes e seus familiares^{22,36}; e iii) dado que apenas a evidência nunca é suficiente para tomar decisões clínicas, avaliar a relação entre benefícios e riscos, a carga associada e os custos envolvidos em uma decisão, e, ao fazê-la, considerar, também, a situação (socioeconômica) dos pacientes³⁶. Tais cuidados podem contribuir nas escolhas de terapias mais racionais, evitando esgotá-las para os tratamentos de doenças com eficácias comprovadas.

REFERÊNCIAS

1. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus disease 2019 treatment: a review of early and emerging options. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(4):1-11. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa105>
2. World Health Organization - WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report 63. 23 mar 2020.
3. Pan-American Health Organization - PAHO. Folha informativa: COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). Washington: Pan-American Health Organization; 2020[acesso 29 mar 2020]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875
4. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(11):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
5. Some drugs for COVID-19. *Med Lett Drugs Ther*. 2020;62(1595):49-50.



6. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J Med Virol*. 2020;92(5):479-90. <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>
7. Pan-American Health Organization - PAHO. Ongoing living update of potential COVID-19 therapeutics: summary of rapid systematic reviews. Washington: Pan-American Health Organization, 2020[acesso 17 abr 2020]. Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/ongoing-living-update-potential-COVID-19-therapeutics-summary-rapid-systematic-reviews>
8. Kalil AC. Treating COVID-19 off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4742>
9. Bose M. CDC coffee break: what counts as evidence? Washington: Centers for Disease Control and Prevention; 2013[acesso 11 abr 2020]. Disponível em: https://www.cdc.gov/dhdp/pubs/docs/cb_june_2013.pdf
10. Lomas J, Culyer AJ, McCutcheon C, McAuley L, Law S. Conceptualizing and combining evidence for health system guidance. Ottawa: Canadian Health Services Research Foundation; 2005.
11. Davis KE. The limits of evidence-based regulation: the case of anti-bribery law. *NYU Law Econ Res Paper*. 2019;(19-42):1-52. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3490807>
12. Bigby M. The hierarchy of evidence. In: Williams HC, Bigby M, Herxheimer A, Naldi L, Rzany B, Dellavalle RP, Furue YRM, editores. *Evidence-based dermatology*. 3a ed. Nottingham: Wiley-Blackwell; 2014. p. 30-32.
13. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med*. 2016;21(4):125-7. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2016-110401>
14. Mullins CD, Whicher D, Reese ES, Tunis S. Generating evidence for comparative effectiveness research using more pragmatic randomized controlled trials. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(10):969-76. <https://doi.org/10.2165/11536160-000000000-00000>
15. Sun X, Tan J, Tang L, Guo JJ, Li X. Real world evidence: experience and lessons from China. *BMJ*. 2018;360:1-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5262>
16. US Food & Drug Administration - FDA. Framework for FDA's real-world evidence program. Washington: US Food & Drug Administration; 2018.
17. Eaglstein WH. Real-world evidence: what is it and does it matter for approval of drugs? *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(2):390-1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.01.040>
18. Nabhan C, Klink A, Prasad V. Real-world evidence: what does it really mean? *JAMA Oncol*. 2019;5(6):781-3. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0450>
19. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(1):305-10. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318219c171>
20. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. Grade: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
21. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoanga VT, Meddeb L, Mailhe M et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:1-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
22. Evans I, Thornton H, Chalmers I, Glasziou P. Avaliação de tratamentos de saúde: identificando evidências científicas para oferecer sempre o melhor para a saúde. 2a ed. Barueri: Manole, 2016.
23. Ministério da Saúde (BR). Guia de elaboração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. 2a ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
24. Cook DA, Pencille LJ, Dupras DM, Linderbaum JA, Pankratz VS, Wilkinson JM. Practice variation and practice guidelines: attitudes of generalist and specialist physicians, nurse practitioners, and physician assistants. *PLoS ONE*. 2018;13(1):1-12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191943>
25. Massachusetts General Hospital - MGH. COVID-19 treatment guidance: version 2.01. Boston: Massachusetts General Hospital; 2020[acesso 16 abr 2020]. Disponível em: <https://www.massgeneral.org/news/coronavirus/treatment-guidance/inpatient-care-recommendations>
26. Hughes JP, Rees S, Kalindjian SB, Philpott KL. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol*. 2011;162(6):1239-49. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>
27. Epistemonikos Foundation - EF. ¿Qué tratamientos sirven para prevenir o tratar el coronavirus (COVID-19)? Santiago: Epistemonikos Foundation; 2020[acesso 24 mar 2020]. Disponível em: <https://es.epistemonikos.cl/2020/03/17/que-tratamientos-sirven-para-prevenir-o-tratar-el-coronavirus-COVID-19/>
28. Mota DM, Kuchenbecker RS. Causalidade em farmacoepidemiologia e farmacovigilância: uma incursão teórica. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(3):475-86. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700030010>
29. Epistemonikos Foundation - EF. Enalapril, losartán y otros fármacos que actúan en el sistema renina angiotensina aldosterona: deben preocuparse los pacientes que los consumen en el contexto de la pandemia por COVID-19? Santiago: Epistemonikos Foundation; 2020[acesso 12 abr 2020]. Disponível em: <https://es.epistemonikos.cl/2020/03/28/enalapril-losartan-y-otros-farmacos-que-actuan-en-el-sistema-renina-angiotensina-aldosterona-deben-preocuparse-los-pacientes-que-los-consumen-en-el-contexto-de-la-pandemia-por-COVID-19/>
30. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>
31. Repurposing Drugs in Oncology Project - ReDO. Covid19 DB: number of trials in database. Strombeek-Bever: Repurposing Drugs in Oncology Project; 2020[acesso 18 abr 2020]. Disponível em: <http://www.redo-project.org/covid19db/>



32. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:1-4. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.1047>
33. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Whocc. ATC/DDD index 2020. Washington: World Health Organization; 2020[acesso 18 abr 2020]. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
34. Epistemonikos Foundation. Líquidos calientes, exposición al frío, alcohol, cocaína y otras noticias falsas sobre COVID-19. Santiago: Epistemonikos Foundation; 2020[acesso em 12 abr 2020]. Disponível em: <https://es.epistemonikos.cl/2020/03/18/liquidos-calientes-exposicion-al-frio-alcohol-cocaína-y-otras-noticias-falsas-sobre-COVID-19/>
35. Johns Hopkins University - JHU. COVID-19 dashboard by the center for systems science and engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Baltimore: Johns Hopkins University; 2020[acesso 20 abr 2020]. Disponível em: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
36. Guyatt G, Jaeschke R, Wilson MC, Montori VM, Richardson WS. What is evidence-based medicine? In: Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice.* 3a ed. Ontario: McGraw-Hill, 2015. p. 9-23.
37. Sharma T, Choudhury M, Kaur B, Naidoo B. Evidence informed decision making: the use of "colloquial evidence" at nice. *Int J Technol Assess Health Care.* 2015;31(3):138-46. <https://doi.org/10.1017/S0266462314000749>
38. Neves NC. *Ética para os futuros médicos: é possível ensinar?* Brasília: Conselho Federal de Medicina, 2006.

Contribuição dos Autores

Mota DM - Concepção, planejamento (desenho do estudo), análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Kuchenbecker RS - Análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada. Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.

Em tempos de pandemia pela COVID-19: o desafio para a educação em saúde

In times of pandemic by COVID-19: the challenge for health education

Maria Augusta
Vasconcelos Palácio* 

Iukary Takenami 

RESUMO

Trata-se de um ensaio que busca refletir sobre os desafios e as perspectivas de educar em saúde frente a pandemia da doença causada pelo novo coronavírus, COVID-19. Com base na reflexão sobre o atual cenário, são apontadas algumas dificuldades encontradas por autoridades e profissionais de saúde que estão na linha de frente da educação da população para seguir as recomendações dos órgãos oficiais de saúde. As clássicas formas de prevenção, de grande importância para a saúde pública, como o isolamento social e a adoção de bons hábitos de higiene da população, ainda encontram barreiras para serem implementadas.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Pandemia; Educação em Saúde

ABSTRACT

This is an essay that seeks to reflect on the challenges and perspectives of health education in the face of the pandemic caused by the new coronavirus, COVID-19. Based on the reflection on the current scenario, some difficulties are pointed out by authorities and health professionals who are at the forefront on the education of the population to follow the recommendations of official health agencies. The classic forms of prevention, of great importance for public health, such as isolation and the adoption of hygiene habits by the population, still face barriers to be implemented.

KEYWORDS: COVID-19; Pandemic; Health Education

Universidade Federal do Vale do São
Francisco (UNIVASF), Paulo Afonso,
BA, Brasil

* E-mail: augusta.palacio@univasf.edu.br

Recebido: 13 abr 2020

Aprovado: 28 abr 2020



INTRODUÇÃO

Diante da pandemia da doença causada pelo novo coronavírus, COVID-19, surgem inquietações daqueles que pesquisam e atuam nos campos da saúde e da educação sobre um dos maiores desafios da prática do profissional de saúde - a educação em saúde. O cenário é de preocupação não apenas pelo avanço do vírus, mas pela dificuldade de adoção de medidas simples de cuidado em saúde, principalmente, aquelas relacionadas à prevenção e ao combate à doença. Essas medidas, consideradas clássicas na saúde pública, como o isolamento e a quarentena, foram amplamente utilizadas desde o século XIV e até meados do século XIX. A abrangência e o impacto dessas medidas influenciaram significativamente o curso de epidemias como: varíola, peste bubônica e gripe espanhola¹.

Naquela época, não existia o arcabouço tecnológico e científico disponível na atualidade. As políticas de saúde pública visavam apenas interferir no meio ambiente e no controle da transmissão das doenças. As equipes de saúde eram constituídas, majoritariamente, por agentes sanitários e poucos médicos². Somente na década de 1920, os fatores sociais que interferem nas condições de saúde da coletividade passaram a ser abordados nos serviços de saúde pública, com ações de vigilância sanitária, assim como a divulgação da importância da higiene individual e a incorporação do médico como profissional do serviço de saúde^{2,3}.

Até o final do século XIX, os agentes biológicos, causadores das epidemias, eram desconhecidos. Curiosamente, quando a pandemia da gripe espanhola acabou, foram precisos mais 13 anos para que os pesquisadores encontrassem a causa, um vírus conhecido como Influenza A⁴. Por outro lado, o avanço científico e tecnológico permitiu ao mundo conhecer em poucas semanas o agente etiológico da COVID-19, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2)⁵. Mesmo diante desses avanços, observam-se grandes dificuldades em transpor, de forma apropriada, as medidas clássicas de saúde pública para um mundo globalizado.

Amplamente divulgadas, as recomendações dos órgãos de saúde para conter o avanço da epidemia no Brasil têm enfrentado resistência e revelado muitos limites e desafios para profissionais de saúde, sobretudo em relação às práticas de educação em saúde. Essas ainda se encontram fortemente marcadas por concepções tradicionais e verticalizadas, e têm se revelado de forma pontual e fragmentada nas ações de assistência e vigilância à saúde. Ademais, a massiva veiculação de informações falsas ou divergentes daquelas oficiais tem comprometido a adesão da população às recomendações de prevenção à COVID-19.

Muitas pessoas recebem informações e orientações, acompanham a rápida expansão da doença pelo mundo, mas mostram-se pouco receptivas às recomendações que chegam até elas. Educar é tão difícil assim? Ou os meios de comunicação não são efetivos? Como explicar a necessidade de medidas mais radicais serem impostas para que as pessoas entendam que é preciso cautela, prevenção e vigilância? Onde está o erro? Ou o que se precisa fazer para mudar essa situação? Diante do não cumprimento voluntário por interesses incompatíveis com o bem-estar da população, muitos

órgãos municipais se viram obrigados a impor em seus territórios ações fiscais e administrativas para proteger a população de um risco sanitário. Assim, nas últimas semanas, a divulgação de decretos municipais por todo território nacional, determinando o fechamento temporário de estabelecimentos não essenciais, o uso obrigatório de equipamentos de proteção individual como máscaras, luvas, higienização do ambiente em serviços essenciais e a implantação de barreiras de controle sanitário nas entradas e saídas dos municípios foram algumas das medidas implementadas para que a população permaneça em distanciamento social, medida essencial para contenção do SARS-CoV-2.

A compreensão sobre a educação em saúde aqui tecida nasce do entendimento proposto por Schall e Struchiner⁶, ao defini-la como um campo multifacetado, formado por distintas concepções oriundas tanto da área da saúde quanto da educação⁶. A saúde, sobretudo no âmbito da sua promoção, não se faz sem a educação, sem os princípios teóricos e metodológicos que orientam esse campo. Talvez esse seja o maior desafio, promover esse diálogo, compreendendo também que todo esse processo requer a participação do indivíduo e maior compreensão sobre o seu contexto de vida.

Acrescenta-se a esse conceito a reflexão proposta por Parreira⁷, ao discutir os caminhos e percursos necessários à educação em saúde. Para a autora, o profissional de saúde tem recebido o desafio de mediar processos, atuar na mobilização de grupos e no diálogo com segmentos populacionais de diferentes culturas que possuem expectativas diferentes em relação a si - sua saúde e aos serviços de saúde. Por sua vez, demanda dos profissionais de saúde, habilidades e atitudes para a ação educativa em seu processo de trabalho⁷, o que nem sempre é possível devido à pressão assistencial elevada.

As práticas educativas precisam englobar o conhecimento de ambos os lados - saúde e educação - para que as ações de cuidado sejam exitosas - aqui inclui prevenção, proteção, promoção, reabilitação, cuidados paliativos e não apenas a cura de doenças. Contudo, esse êxito apenas será alcançado quando se assume o entendimento de que educar em saúde requer práticas dialógicas, inovadoras e que defendam a “busca pela democratização não somente das informações, mas dos saberes, e das diferentes culturas”⁷. Quais os desafios enfrentados diante da pandemia da COVID-19 no contexto das práticas de educação em saúde? Embora as práticas de educação em saúde façam parte do processo de trabalho de profissionais da Atenção Primária à Saúde (APS), da atenção especializada e da vigilância em saúde, tendem a ser relegadas a um segundo plano, por quê?

Um novo vírus e “velhos” desafios para a saúde pública

A nova variante do coronavírus, SARS-CoV-2, foi identificada pela primeira vez em dezembro de 2019, em Wuhan, província de Hubei, China. O vírus se espalhou para outras regiões da China e, rapidamente, avançou para diferentes países e territórios. Dados divulgados em 04 de abril de 2020 pela *Johns Hopkins*



University mostram que já são 1.196.553 infectados, 64.549 óbitos e 181 países atingidos⁸. No Brasil, nesta mesma data, foram confirmados 10.278 casos e 431 óbitos. Há notificações de casos confirmados de infecção pelo SARS-CoV-2 em todos os estados e no Distrito Federal⁸.

A transmissão do vírus ocorre, principalmente, por gotículas, secreções respiratórias ou contato direto com o indivíduo infectado⁹. O período de incubação pode variar de quatro a 14 dias. Após esse período, surgem os primeiros sinais e sintomas relacionados à síndrome respiratória aguda grave, como: febre, tosse seca, dor de garganta e, em alguns casos, insuficiência respiratória. O diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2 baseia-se na detecção do ácido nucleico viral por meio de uma reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa e amplificação em tempo real (RT-qPCR)^{10,11}. Mais recentemente, com o objetivo de acelerar a detecção dos indivíduos infectados e quebrar o ciclo de transmissão da doença, o governo brasileiro anunciou a compra de testes rápidos (imunocromatografia). O tratamento é basicamente suporte clínico por meio da hidratação, repouso, uso de antitérmicos e, eventualmente, suplementação de oxigênio ou ventilação mecânica¹¹. Assim, o diagnóstico precoce e a imposição de barreiras sanitárias são importantes estratégias para conter os avanços da COVID-19, uma vez que não há medicamentos específicos para o tratamento da doença.

O avanço do vírus a nível mundial estimulou os governos a recorrerem às tradicionais medidas de saúde pública, como: higiene, isolamento, quarentena, distanciamento social, restrição do tráfego aéreo e transportes terrestres, com o fechamento de fronteiras em muitos países^{9,12,13}. Essas ações são direcionadas à prevenção da infecção e à mitigação da disseminação do vírus, em uma corrida contra o tempo na busca por respostas em relação ao tratamento das pessoas infectadas, pelo desenvolvimento de uma vacina e pela prevenção de um colapso dos sistemas de saúde.

Diferentemente dos séculos passados, a saúde pública possui, atualmente, importantes aliadas no combate à COVID-19. As tecnologias digitais de informação e comunicação (TDIC) podem contribuir para minimizar o impacto da disseminação, permitindo um maior alcance das práticas de educação em saúde. As tecnologias da era digital têm exercido um papel fundamental na divulgação de informações pertinentes à doença, como: orientação da população sobre dados epidemiológicos, avanços e perspectivas na ciência, medidas de prevenção e controle, ajuda psicológica e especializada. Todas essas informações são amplamente divulgadas nas mídias sociais por meio de vídeos, estudos científicos, animações, simulações, aplicativos de monitoramento e informações compartilhadas em grupos de aplicativos de mensagens. A COVID-19 é a primeira grande pandemia da era das mídias sociais, o que tem promovido oportunidades para a rápida distribuição de informações em tempo real, e isso fortalece a cooperação humanitária no combate à afecção¹⁴.

Embora as TDIC sejam indispensáveis nesse momento e contribuam para práticas inovadoras em educação em saúde, principalmente em tempos de isolamento, quarentena e distanciamento social, podem também ser uma poderosa ferramenta na

divulgação de informações duvidosas e não confiáveis. Assim, paralelamente à pandemia da COVID-19, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem enfrentado outra epidemia que tem mudado a forma como os indivíduos se relacionam com a saúde, descredibilizando os esforços da ciência na luta contra a COVID-19. Esse movimento de disseminação de notícias falsas, também conhecido como *fake news* ou movimento “anti-ciência”, apenas prejudica o trabalho dos profissionais, pesquisadores e gestores de saúde. É bem verdade que as mídias sociais são grandes aliadas na propagação de informações sobre medidas de prevenção e dados sobre a distribuição de casos. Contudo, têm o poder de disseminar notícias falsas, na mesma proporção^{15,16}. Neste momento de pandemia, o pânico e o medo têm se espalhado globalmente nas mídias sociais, muito mais rápido que o vírus¹⁵.

De acordo com Mian e Khan¹⁶, informações básicas sobre formas de transmissão e prevenção podem ser desacreditadas por algumas fontes não oficiais¹⁶. Algumas informações que prometem a cura do vírus com remédios caseiros, como comer alho e tomar vitamina C, estão entre as medidas mais veiculadas, mesmo sem nenhuma evidência científica. Informações como essas podem gerar confusão na população e um descrédito em relação às orientações dos órgãos de saúde, levando a uma maior propagação do vírus¹⁶. Esse cenário contribui ainda mais para a ineficiência das práticas de educação em saúde.

A pandemia da COVID-19 tem revelado outra dimensão na qual a educação em saúde requer estratégias diversas para alcançar seu objetivo, dentre elas, as crenças pessoais, a visão de mundo amplamente influenciada por fatores históricos, culturais e sociais, que irão determinar as escolhas dos indivíduos.

Estudo realizado por Lima et al.¹⁷ sobre aspectos comportamentais, valores e crenças da população cearense frente a pandemia da COVID-19 mostrou que alguns grupos estão mais vulneráveis à infecção, dentre eles: homens, indivíduos com baixa escolaridade, idosos a partir de 80 anos e aqueles residentes em municípios localizados do interior do estado. Esse resultado é reflexo, em grande parte, da minimização da propagação do vírus e do descumprimento de medidas recomendadas pelas autoridades sanitárias. Os idosos entrevistados estão cumprindo parcialmente a quarentena, acreditam que a pandemia não é uma ameaça “real” e que o clima cearense favorecerá a diminuição de casos da COVID-19. Curiosamente, os indivíduos que residem no interior do estado e/ou que possuem o ensino fundamental concluído também compartilham o mesmo pensamento. Ademais, verifica-se que o gênero masculino está associado à não realização voluntária da quarentena¹⁷.

Dessa forma, observa-se que muitos fatores influenciam a resposta dos indivíduos às práticas de educação em saúde e que estas podem causar conflitos e divergências nos saberes e nas práticas de saúde. Assim, a compreensão sobre a visão de mundo dos indivíduos, as crenças, os aspectos sociais, familiares e culturais podem representar um grande desafio para os profissionais que estão diretamente envolvidos no enfrentamento à pandemia pelo SARS-CoV-2, seja nas práticas de cuidado, de vigilância, no planejamento e na gestão em saúde.



Educação em saúde - o desafio em transpor a teoria

As discussões sobre o conceito de educação em saúde convidam à reflexão sobre como alcançar um “ideal teórico” que possa se materializar em “práticas concretas” nos mais variados contextos de atuação dos profissionais de saúde, desde a APS, espaço singular para aprofundar as ações de educação em saúde e trabalhar cotidianamente as relações de afeto e de cuidado necessárias ao processo educativo, até os níveis de atenção que oferecem uma maior densidade tecnológica. Não há um espaço único para que a educação em saúde seja realizada, pois ela requer encontros entre os sujeitos e esses podem acontecer em todos os lugares.

De acordo com Schall e Struchiner⁶, a educação em saúde, no Brasil, compreende a aprendizagem sobre as doenças e como preveni-las, bem como seus efeitos sobre a saúde. Por outro lado, está fortemente atrelada ao conceito de promoção da saúde, proposto pela OMS. Esse conceito reflete no empoderamento da população. “É a capacitação da comunidade para atuar na melhoria da sua qualidade de vida e saúde”¹⁸, é oferecer os meios (informações e recursos necessários) para que ela possa se prevenir, cuidar da família, do ambiente, da sua comunidade e alcançar saúde, no seu sentido positivo, e qualidade de vida.

Para além desse entendimento, a educação em saúde é compreendida como um

processo político pedagógico que requer o desenvolvimento de um pensar crítico e reflexivo que desperte no indivíduo a sua autonomia e emancipação enquanto sujeito histórico e social capaz de propor e opinar nas decisões de saúde para o cuidar de si, de sua família e da coletividade¹⁹.

Contudo, em um cenário de tantas incompreensões, como ensinar o outro a pensar criticamente e de forma reflexiva? Como despertar nele a sua autonomia e emancipação? Como ele pode transformar esse conhecimento em decisões corretas para cuidar de si e do coletivo?

Chega-se a outro ponto dessa reflexão. O envolvimento do coletivo e não apenas do individual nas práticas de cuidado em saúde. Este é o cenário que a pandemia da COVID-19 tem revelado: a dificuldade de envolver o coletivo ou uma parcela dele na adoção de medidas, como a quarentena e o distanciamento social, que, apesar de validadas pelos órgãos de saúde, não têm encontrado tanta adesão, proporcionando maior disseminação do vírus.

No escopo desses desafios à educação em saúde, resgata-se um histórico de intervenções educativas pontuais, restritas aos programas de saúde no âmbito de APS, com pouca articulação aos outros programas e setores, a exemplo da vigilância sanitária, conforme destaca Lucena: “A vigilância sanitária herdou uma tradição normatizadora e cartorial em seu processo de trabalho que, por vezes, dificulta a adoção de abordagens educacionais abertas e inovadoras”²⁰. Como saída, a autora salienta que, embora a vigilância sanitária precise incorporar o saber popular para superar o informe vertical sobre riscos, a adoção de práticas inovadoras, pautadas em metodologias ativas de aprendizagem,

dialógicas e promotoras de autonomia tem demonstrado avanços nas abordagens de educação em saúde na vigilância sanitária²⁰.

As mesmas recomendações, por repetidas vezes, trabalhadas em práticas de educação em saúde em unidades de saúde, escolas, unidades produtoras e comercializadoras de alimentos - orientações sobre higienização das mãos e de alimentos, uso de equipamentos de proteção individual, como máscaras e luvas - já deveriam ser práticas recorrentes, garantindo melhores condições de saúde e bem-estar individual e coletivo. No caso da saúde, na prática, o que tem sido avaliado é que a manutenção de hábitos e comportamentos inadequados tornam os ambientes de atenção à saúde, locais inseguros, tanto para os trabalhadores como para os pacientes e seus respectivos acompanhantes^{21,22}.

Outro desafio que deveria ser considerado é o alcance que as mídias sociais proporcionam, no que se refere ao rápido e fácil acesso às informações. Já que essas mídias se tornaram um dos caminhos, talvez o mais predominante, de acesso às informações, cabe à saúde pública encontrar melhores estratégias para se comunicar sobre os planos de mitigação da COVID-19 por meio delas¹⁴. Os indivíduos passaram a participar de forma ativa e a ter uma maior autonomia na busca do conhecimento. Por outro lado, em um país com um perfil demográfico e cultural diverso, o acesso à *internet* e às mídias sociais para toda a população ainda não é uma realidade.

Nesse sentido, questionamentos emergem nessa discussão: como promover educação em saúde a grupos populacionais que não possuem acesso à *internet*? Como fazer chegar a informação cientificamente validada à toda população? É possível aliar as tecnologias às práticas de educação em saúde para conhecer o outro, sua realidade? Identificar, na comunidade, indivíduos que possam ajudar nesse processo de educação, a partir da construção de redes de colaboração? Cabe aqui refletir sobre algumas saídas para esse problema no combate à COVID-19.

Nesse cenário de pandemia, outras estratégias educativas têm sido utilizadas, como o papel da vigilância em saúde nas barreiras sanitárias, tentando levar orientações a um maior número de indivíduos, e as já mencionadas, veiculadas por diferentes TDIC. No entanto, vale lembrar que “não se aprende por acumulação ou por motivos utilitários, mas por ganho de significado e de sentido”¹⁷. Aprende-se, sobretudo, pelo compartilhamento de experiências e práticas intermediado pela construção de um pensamento crítico e reflexivo.

As estratégias de educação em saúde precisam estar ancoradas em propostas pedagógicas libertadoras⁶, que sejam construídas a partir de um maior conhecimento do contorno geográfico, social, político, cultural do indivíduo, família e comunidade¹⁹. Esse pensamento recorre aos ideais freirianos, da necessidade de conhecer a realidade do outro - sujeito das práticas de saúde, e de autores que também defendem a aprendizagem pela experiência, como John Dewey (1859-1952) e Célestin Freinet (1896-1966). Desta forma, deve-se conhecer o outro e valorizar seus saberes, procurar meios que não sejam apenas reflexo de práticas reducionistas, impositivas e pontuais.



Educação não se constrói da noite para o dia. É um processo e, como tal, requer a busca pelos melhores caminhos. O compartilhamento de experiências inovadoras nascidas nas salas de aula e em campos de práticas na área da saúde, em projetos de extensão e na pesquisa científica representa importante estratégia para agregar conhecimento e ampliar o olhar para as possibilidades de fazer educação em saúde com o outro. Entende-se que este momento é propício a se repensar as práticas de educação em saúde e valorizá-las, cotidianamente, nos serviços de saúde, nos diferentes níveis de atenção, como estratégia transversal à prática de todos os profissionais envolvidos no cuidado em saúde.

CONCLUSÕES

Para não concluir...

A pandemia da COVID-19 tem acendido o alerta sobre diversas situações para as quais o mundo não estava preparado. Um novo vírus, sem tratamento ainda comprovado, nem vacina

para sua prevenção. Trouxe também um alerta sobre os baixos investimentos em saúde, pois mesmo países desenvolvidos têm enfrentado a falta de insumos básicos, como equipamentos de proteção individual para profissionais de saúde. Além dos impactos sociais e econômicos que medidas como o distanciamento social, o fechamento de fronteiras e a proibição de funcionamento de serviços não essenciais, comércio e alguns setores da indústria, por exemplo, têm causado. E permeando todo esse cenário, a dificuldade encontrada por autoridades de saúde e profissionais que estão na linha de frente da educação da população para seguir as recomendações dos órgãos oficiais de saúde. As “clássicas formas” de prevenção, de grande importância para a saúde pública, relacionadas aos hábitos de higiene da população ainda encontram barreiras para serem implementadas. Soma-se a isso, a divulgação de notícias falsas, principalmente, nas redes sociais e certo descrédito em relação ao que o mundo está vivendo. Diante de tantos problemas e incertezas, acredita-se que esse tenha sido um dos maiores desafios atuais: **educar em saúde**.

REFERÊNCIAS

1. Teixeira MG, Costa MCN, Carmo EH, Oliveira WK, Penna GO. Vigilância em saúde no SUS: construção, efeitos e perspectivas. *Cienc Saude Coletiva*. 2018;23(6):1811-8. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018236.09032018>
2. Ferreira JBB, Forster AC. Epidemiologia e políticas de saúde. In: Passos ADC, Franco LJ, organizadores. *Fundamentos de epidemiologia*. Barueri: Manole; 2011. p. 319-37.
3. Merhy EE. O capitalismo e a saúde pública: a emergência das práticas sanitárias no estado de São Paulo. *Campinas*: Papyrus; 1987.
4. Goulart AC. Revisitando a espanhola: a gripe pandêmica de 1918 no Rio de Janeiro. *Hist Cienc Saude-Manguinhos*. 2005;12(1):101-42. <https://doi.org/10.1590/S0104-59702005000100006>
5. Zhu Z, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
6. Schall V, Struchiner M. Educação em saúde: novas perspectivas. *Cad Saude Publica*. 1999;15(supl 2):s4-6. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1999000600001>
7. Parreira CMFS. Educação em saúde: caminhos e percursos para uma vida saudável. In: Lacerda E, Hexsel R, organizadores. *Educação em vigilância sanitária*. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2018. p. 18-25.
8. Johns Hopkins University - JHU. Covid-19 dashboard by the center for systems science and engineering (CSSE) at Johns Hopkins university (JHU). Baltimore: Johns Hopkins University; 2020[acesso 5 abr 2020]. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
9. Lake MA. What we know so far: Covid-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med*. 2020;20(2):124-7. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-coron>
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041>
11. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. *Mil Med Res*. 2020;(7):1-23. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
12. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med*. 2020;27(2):1-4. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa020>
13. Pan X, Ojcius DM, Gao T, Li Z, Pan C, Pan C. Lessons learned from the 2019-nCoV epidemic on prevention of future infectious diseases. *Microbes Infect*. 2020;22(2):86-91. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.02.004>
14. Guest JL, Del Rio C, Sanchez T. The three steps needed to end the Covid-19 pandemic: bold public health leadership, rapid innovations, and courageous political will. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6(2):1-4. <https://doi.org/10.2196/19043>
15. Boulos MNK, Geraghty EM. Geographical tracking and mapping of coronavirus disease Covid-19 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic and associated events around the world: how 21st century GIS technologies are supporting the global fight against outbreaks and epidemics. *Int J Health Geogr*. 2020;19(1):1-12. <https://doi.org/10.1186/s12942-020-00202-8>
16. Mian A, Khan S. Coronavirus: the spread of misinformation. *BMC Med*. 2020;18(1):1-2. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01556-3>



17. Lima DLF, Dias AA, Rabelo RS, Cruz ID, Costa SC, Nigri FMN et al. Covid-19 no estado do Ceará: comportamentos e crenças na chegada da pandemia. *Cien Saude Colet*. 2020[acesso 10 abr 2020]. Disponível em: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/covid19-no-estado-do-ceara-comportamentos-e-crencas-na-chegada-da-pandemia/17540?id=17540>
18. Ministério da Saúde (BR). As cartas de promoção à saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2002[acesso 4 abr 2020]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartas_promocao.pdf
19. Machado MFAS, Monteiro EMLM, Queiroz DT, Vieira NFC, Barroso MGT. Integralidade, formação de saúde, educação em saúde e as propostas do SUS: uma revisão conceitual. *Cienc Saude Coletiva*. 2007;12(2),335-42. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232007000200009>
20. Lucena RCB. Educansa: considerações para análise no contexto da política de saúde brasileira. In: Lacerda E, Hessel R, organizadores. Educação em vigilância sanitária. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2018. p. 54-8.
21. Mota EC, Barbosa DA, Silveira BRM, Rabelo TA, Silva NM, Silva PLN et al. Higienização das mãos: uma avaliação da adesão e da prática dos profissionais de saúde no controle das infecções hospitalares. *Rev Epidemiol Control Infect*. 2014;4(1):12-7. <https://doi.org/10.17058/reci.v4i1.4052>
22. Gomes AC, Carvalho PO, Lima ETA, Gomes ET, Valença MP, Cavalcanti AA. Caracterização das infecções relacionadas à assistência à saúde em unidade de terapia intensiva. *Rev Enferm UFPE*. 2014;8(6):1577-85. <https://doi.org/10.5205/reuol.5876-50610-1-SM.0806201417>

Contribuição dos Autores

Palácio MAV, Takenami I - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. As autoras aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.

Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.

A utilização do planejamento territorial no combate da COVID-19: considerações sobre a situação dos leitos nos municípios de Pernambuco, Brasil

The territorial planning against COVID-19: considerations on the situation of the hospital beds in the municipalities in Pernambuco, Brazil

Jadson Freire-Silva* 

Henrique dos Santos Ferreira^{II} 

Ana Lúcia Bezerra Candeias^{III} 

Marco Aurélio Benevides
Pinho^{IV} 

Brigitte Renata Bezerra
Oliveira^{IV} 

RESUMO

Introdução: O novo coronavírus (SARS-CoV-2) chegou ao Brasil e as medidas para enfrentamento da disseminação estão sendo executadas. É importante a observação da estrutura hospitalar para potencializar tomadas de decisão e, nessa ação, o planejamento territorial deve ser incluído, dando o devido suporte. **Objetivo:** Analisar como o planejamento territorial pode auxiliar ao combate da COVID-19 em Pernambuco, tendo como base as informações vitais a saúde da população e as boas práticas existentes na literatura epidemiológica. **Método:** A metodologia envolveu o geoprocessamento junto à coleta de dados de leitos hospitalares e à população local nos municípios. **Resultados:** Dos 158 municípios, 33 possuem acima de 100 leitos. Quando se filtra apenas os leitos complementares, ou seja, leitos de complexidade mais elevada, observa-se a ausência desses leitos em aproximadamente 80,0% dos municípios. Além disso, a partir do planejamento territorial é possível verificar nos municípios, cidades referências para possíveis incentivos de saúde e criação de complexos sanitários além-capital. **Conclusões:** Aspectos como destinação de recursos à saúde, incentivos em novas estruturas hospitalares e implementação de políticas para o isolamento social podem ser levantados como opções possíveis ao enfrentamento do novo coronavírus, contudo, sabe-se que muitas prefeituras não têm caixa para fortalecer seu sistema de saúde em um curto período de tempo, medida esta que deve ser executada pelo governo estadual e/ou federal em ações conjuntas. Além do isolamento social, a utilização de estruturas hospitalares emergenciais pode ser uma alternativa temporária para frear o avanço da COVID-19 no interior e/ou desafogar o sistema de saúde na capital e seu entorno.

PALAVRAS-CHAVE: SARS-CoV-2; Brasil; Pandemia

ABSTRACT

Introduction: The new coronavirus (SARS-CoV-2) has arrived in Brazil and measures to combat the spread are being implemented. It is important to observe the hospital structure in order to empower decision making, where territorial planning is included, giving the proper support. **Objective:** To analyze how territorial planning can help combat COVID-19 in Pernambuco, based on vital information about the population's health and good practices in the epidemiological literature. **Method:** The methodology involved geoprocessing together with data collection from hospital beds and the local population in the municipalities. **Results:** Of the 158 municipalities, 33 have more than 100 beds. When only the complementary beds are filtered, i.e., beds of higher complexity, the absence of these beds is observed in approximately 80% of the municipalities. In addition, from the territorial planning, it is possible to verify in the municipalities reference cities for possible health incentives and creation of health complexes beyond the capital. **Conclusions:** Aspects such as allocation of resources to health, incentives in new hospital structures and implementation of policies for social isolation can be raised as possible

^I Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Meio Ambiente, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil.

^{II} Programa de Pós-graduação em Geografia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

^{III} Departamento de Engenharia Cartográfica e Agrimensura, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

^{IV} Departamento de Administração, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

* E-mail: jadsonfreireufpe@hotmail.com



options to confront the new coronavirus; however, it is known that many municipalities do not have cash to strengthen their health system in a short period of time, a measure that should be executed by the state government and/or federal in joint actions. In addition to social isolation, the use of emergency hospital structures can be a temporary alternative to halt the advance of COVID-19 in the interior and/or to unburden the health system in the capital and its neighborhoods.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; Brazil; Pandemic

INTRODUÇÃO

Observa-se a existência de surtos epidêmicos no tempo e em diversos territórios, configurando-se pandemia quando a patologia consegue disseminar-se rapidamente no globo, ameaçando a saúde de grandes parcelas populacionais e forçando as instituições públicas e privadas a mobilizar-se para mitigação das perdas, sejam elas no âmbito emocional, humanas ou econômicas^{1,2,3,4,5,6,7,8}. A Gripe Espanhola (1918), o vírus influenza H1N1 (2009) e o mais recente novo coronavírus (SARS-CoV-2), agente etiológico da *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), são exemplos de pandemias que causaram mortes em diferentes países. Dá-se ênfase à COVID-19 para a qual, até o momento, não se desenvolveu a cura ou a produção de uma vacina.

De transmissão variada, o novo coronavírus pode ser disseminado facilmente entre humanos, via gotículas de saliva, espirro, tosse, catarro, toques e objetos/superfícies contaminadas e, diante o fluxo populacional sendo transportado por diferentes modais diariamente, o vírus conseguiu em um curto período temporal infectar milhares de pessoas^{9,10}. A COVID-19 na sua forma mais aguda ataca o trato respiratório, podendo causar pneumonia e outras complicações, que necessitam do amparo de Unidades de Terapia Intensiva (UTI); na ausência de medicamentos voltados ao tratamento do vírus ou vacinas para prevenção, a população mais idosa e com comorbidades são as mais vulneráveis e passíveis a mortes pelo vírus^{11,12}.

Diante disso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou práticas a serem implementadas pelos países para contenção da pandemia. Tais práticas compreendem, dentre outros aspectos: o isolamento social da população para barrar a disseminação do vírus e reduzir o número de infectados; a reavaliação e a remarcação de cirurgias de baixo risco para manutenção dos leitos de UTI serem direcionados aos casos mais graves de COVID-19; a implementação de novos leitos de UTI hospitalares; a criação de hospitais de campanha; a testagem massiva de indivíduos e o incentivo à criação de redes científicas de cooperação para desenvolvimento de tratamentos efetivos contra o vírus¹³.

Mesmo tendo iniciado na China em dezembro de 2019 (a partir da notificação oficial), no Brasil os primeiros casos foram datados em março de 2020; o aparente retardo fez possível a aplicação de políticas preventivas por parte do Estado Brasileiro, mediante a observação da evolução do vírus em outros países. Notadamente, governadores e prefeitos adotaram políticas diferentes, alinhando-se ou não as recomendações técnicas da OMS e de pesquisadores da área¹⁴. Para o distanciamento das boas práticas aconselhadas pela OMS, as principais justificativas foram: a esfera econômica, a redução de empregos e a respectiva recessão ocasionada pela pandemia¹⁵.

A região Sudeste do Brasil vem sendo o epicentro da COVID-19 no país, contudo, há casos confirmados em todas as regiões do Brasil. Os estados mais pobres, enfatizando-se os do Norte-Nordeste quando comparados aos do Sudeste-Sul, mantêm aparatos de saúde inferiores e podem colapsar com mais rapidez, sendo essencial a aplicação de políticas preventivas, bem como o respeito destas por parte da população¹⁴. Vale salientar que, como em outras pandemias, a ciclicidade, também conhecida como “ondas epidêmicas”, venha a atingir regiões mais vulneráveis posteriormente, causando mais mortes que nas primeiras investidas, como aconteceu na Gripe Espanhola¹⁶.

Frente a esses desafios e limitações, o governo de Pernambuco, desde os primeiros dados no Brasil, vem implementando com transparência e recomendando para os prefeitos políticas alinhadas ao Ministério da Saúde, à OMS e aos especialistas, evitando o aumento abrupto de número de infectados e o consequente congestionamento dos hospitais^{17,18}. Recife, a capital do estado, vem aplicando, além dos aspectos recomendados pela OMS, um monitoramento mediante redes e celulares, para delegar a atuação do poder público no que diz respeito à política de isolamento social e ao fechamento dos serviços não essenciais^{19,20}.

Além da capital, observa-se outras cidades presentes no litoral, na zona da mata e no sertão sendo atingidas pelo novo coronavírus. A disponibilidade de dados oficiais, as boas práticas presentes na literatura sobre as pandemias ao longo dos anos e sobre a própria COVID-19 e a possibilidade do planejamento integrado, mediante o sistema de informações geográficas e das técnicas de geoprocessamento, podem dar subsídios para o enfrentamento e a tomada de decisão governamental e para a redução das mortalidades pelo vírus no território pernambucano.

Enfrentamento da COVID-19 em alguns países

Devido ao alto grau de transmissão, o novo coronavírus se disseminou rapidamente entre territórios chineses a partir de Wuhan, levando a uma transmissão global. O aumento, o controle e a manutenção da curva epidemiológica estão diretamente relacionados às atitudes governamentais de cada país, bem como a aspectos culturais e à disciplina populacional.

O caso Hubei - Wuhan (China): o lockdown

No dia 31 de dezembro foram notificados os primeiros casos de COVID-19 em Wuhan, cidade com aproximadamente 11 milhões de pessoas na China. Sua disseminação muito preocupou o



governo chinês, uma vez que o festival da primavera (conhecido também como Ano Novo Lunar) estava muito próximo e movimentaria um fluxo superior a 2 bilhões de pessoas no período^{21,22,23,24}. Diante desse alarde, os níveis de emergência foram elevados em Wuhan e, no que se refere às políticas de saúde, aplicou-se o denominado *lockdown* ou bloqueio²⁵, que consistiu: no fechamento do transporte público, de escolas, de universidades e do comércio não essencial; na proibição de viagens para dentro ou fora do raio da cidade; na expulsão dos não cidadãos - população flutuante. Essas medidas também alcançaram a província de Hubei, atingindo um contingente populacional próximo de 50 milhões de habitantes^{23,24,26}.

Ademais, houve uma testagem em massa de toda a população desse território e todos os casos suspeitos ou confirmados foram isolados em suas casas do convívio social. Hospitais direcionados ao tratamento clínico dos sintomas da COVID-19 foram criados em tempo recorde para manter perene os níveis de leitos aos infectados e evitar colapso da saúde, sendo essa tentativa de isolamento para contenção viral umas das maiores da história do saneamento ambiental, quando comparada a cobertura populacional a outros momentos²⁶.

Mesmo não evitando a propagação da COVID-19 para outras cidades chinesas e outros países, segundo Tian et al.²⁶, a medida adotada pelo governo chinês conseguiu dar tempo de retardo para outras cidades e províncias chinesas se prepararem implementando políticas semelhantes às de Hubei-Wuhan e auxiliando na contenção geral da epidemia na China. Os autores ressaltaram que a proibição da mobilidade populacional e o isolamento dos casos suspeitos e confirmados estão fortemente ligados ao controle de transmissão, impedindo que centena de milhares de casos ocorressem.

Após a contenção do vírus no território no que tange ao aumento dos casos, a China anunciou a desativação dos hospitais temporários criados para controle da doença. Contudo, ainda há muita segurança e controle por parte governamental e populacional, para que o surto não retorne^{27,28}.

A Coreia do Sul e o seu método de achatamento da curva de transmissão

A experiência obtida em 2002/2003 com a Síndrome respiratória aguda grave (SARS) fez a Coreia do Sul enfrentar a COVID-19 com muita seriedade. Em ações multidisciplinares, foi possível inicialmente desenvolver testes rápidos, que foram aplicados em generalidade na população, detectando até os casos assintomáticos, que foram isolados em quarentena. Os testes eram executados em *drive-thru* e facilitaram o conhecimento dos resultados e o controle, consequentemente²⁹.

Além dos testes massivos, o país desenvolveu um aplicativo de rastreamento de casos confirmados, distribuiu renda básica para o provimento das despesas das famílias que estão em isolamento social, impediu viagens de outros países e aplicou outras recomendações apresentadas pela OMS e observadas na atuação chinesa contra o vírus^{30,31}. Essas atividades somadas à quantidade de

leitos disponíveis, à cultura sul-coreana de utilizar máscaras de prevenção e à ausência de contato ao cumprimentar contribuíram no achatamento da curva de infecção no país^{31,32}.

Vale ressaltar que durante o período de isolamento social houve um caso de aglomeração em uma igreja que resultou em disseminação do vírus³², o que levantou ainda mais o alerta da importância do isolamento social, mesmo em atividades religiosas.

A Itália e a importância das políticas de isolamento social

A demografia italiana mantém como característica os idosos em quantidade e é natural que eles desenvolvam alguma comorbidade crônica ao longo da vida que reduza seu sistema imunológico¹¹. Ademais, o afrouxamento inicial de políticas importantes de isolamento social também pode ser levantado como um dos fatores dos altos índices de mortes na Itália devido à COVID-19, que teve seus casos iniciados no território em meados de fevereiro^{33,34}.

Modificando a política de teste no meio da evolução da epidemia - de generalizada para apenas casos graves -, a campanha "Milão não para"³⁵, que pregou a normalização das atividades em meio a pandemia, dificultou as políticas de isolamento social na região que, posteriormente, virou epicentro da COVID-19 na Itália, a região da Lombardia. O aumento das mortes nessa região e o colapso do sistema de saúde fizeram o prefeito dessa cidade admitir publicamente que errou em não adotar as políticas restritivas em prol da continuidade dos resultados econômicos locais^{35,36}.

Após dias com o número de infectados crescendo e com recordes de mortes devido ao congestionamento do sistema de saúde, o qual chegou a sua capacidade máxima, implementou-se a quarentena no país³⁷. Day³⁸ relatou que não só a quarentena influenciou na redução dos infectados, mas também o retorno da testagem massiva, inclusive dos assintomáticos, para que se aplique a política necessária.

Deve-se novamente salientar o padrão de infectados e mortos pela COVID-19 na Itália estudado por Onder, Rezza e Brusaferro³⁴: com 23% da população acima dos 65 anos, o padrão de mortalidade abarca os homens com 60 anos ou mais e com comorbidades preexistentes. Contudo, a quantidade de idosos explica a alta letalidade do novo vírus quando comparada a outros países.

Planejamento territorial

Segundo Santos e Nascimento³⁹, o planejamento territorial é uma ação que visa a continuidade e tem como serventia direcionar e dirigir a racionalização das tomadas de decisões individuais ou coletivas em relação à evolução de um objeto ou coisa no espaço vivido. A utilização de recursos e sua potencialização e destinação apropriadas também podem ser consideradas vias no planejamento territorial.

Utiliza-se comumente o planejamento territorial em regiões urbanas, contudo, o seu uso pode extrapolar diversas serventias.



O ordenamento territorial⁴⁰, meio ambiente⁴¹, alocação adequada de empresas⁴², estudos populacionais^{43,44} e saúde pública^{45,46} são alguns exemplos de como o planejamento territorial pode amparar, com relevância, situações alternativas. No caso da pandemia da COVID-19, o conhecimento especializado em seus diversos *layers* pode auxiliar no melhor planejamento para o enfrentamento dessa pandemia.

Diante ao exposto, o objetivo dessa pesquisa foi analisar como o planejamento territorial pode auxiliar no combate da COVID-19 em Pernambuco, tendo como base a observação de informações vitais à saúde da população e as boas práticas existentes na literatura epidemiológica.

MÉTODO

Área de estudo

O estado de Pernambuco é um dos territórios mais influentes do Nordeste do Brasil. Com 185 municípios, a região possui o décimo produto interno bruto (PIB) nacional, maior PIB *per capita* do Nordeste e é um dos mais populosos do país. De clima variado, nota-se a presença de zonas litorâneas, de transição com o ambiente semiárido e o semiárido propriamente dito⁴⁷.

As dinâmicas econômicas são diversas frente as diferentes condições edafoclimáticas presentes no estado, tendo polos tecnológicos, complexos gesseiros, monocultura da cana-de-açúcar, turismo e agronegócio de exportação como exemplos de sucesso no território em questão⁴⁷.

Procedimentos metodológicos

As informações foram obtidas por meio de consulta no DATASUS⁴⁸, com base nos dados do mês de março, referente à quantidade de leitos disponíveis em Pernambuco. Quanto às informações de leitos nos municípios, foram coletados os dados do somatório total de leitos e de leitos complementares (privados e públicos).

Diferentemente dos leitos gerais, os complementares correspondem aos leitos de complexidade superior, sejam eles de cuidados semi-intensivos, unidade de terapia intensiva (UTI - coronariana, onde são levados os pacientes cardíacos; queimados - para indivíduos com queimaduras de graus elevados; neonatal para recém nascidos; direcionada para os atuais casos de COVID-19 ou classificada pela sua vistoria e complexidade do local - 1, 2 ou 3.), unidades de isolamentos e outros locais que podem ser reorganizados para utilização no combate ao novo coronavírus. Sabe-se que a COVID-19 atinge com mais incidência os adultos⁴⁸, por isso ocorreu a escolha generalizada desse tipo de leito pela capacidade de reorganização dos aparatos tecnológicos que esses leitos mais complexos possuem.

Além das informações das estruturas de saúde, foram coletados os dados de população estimados para 2019 via Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com o objetivo de analisar via taxa de letalidade e internação da COVID-19 o quantitativo médio de pessoas que precisarão de hospitais.

A metodologia, os períodos de referências e outros procedimentos da estimativa populacional podem ser verificados na página do IBGE Populações⁴⁹.

Sobre o mapa do percentual de UTI de acordo com a população de cada município, foram utilizadas as informações da OMS, que recomenda que para cada 10 mil habitantes haja um leito de UTI^{50,51}. Desta forma, aplicou-se as formulações seguindo a lógica (Equações 1 e 2):

$$\text{N}^\circ \text{ de UTI por hab (OMS)} = \frac{\text{População projetada (2019)}}{10.000 \text{ (habitantes)}} \quad (1)$$

$$\% \text{ de preparo do município de leitos} = \frac{\text{Qnt. existente de leitos complementares}}{\text{N de UTI por hab (OMS) no município}} \quad (2)$$

Onde: o resultado da equação 2 abaixo de 1 indica despreparo da rede municipal em relação ao quantitativo de leitos de complexidade superior sobre as recomendações da OMS de leitos para 10.000 habitantes.

Observando a literatura presente sobre o tema e as notícias em veículos de mídias que participam das boas práticas de transparência, foram confeccionados mapas, com considerações direcionadas a auxiliar a esfera pública e sua consequente política de prevenção. Salienta-se que os resultados são absolutos e não consideram o sistema de saúde em colapso nem a capacidade atual de internações por outras enfermidades nos leitos.

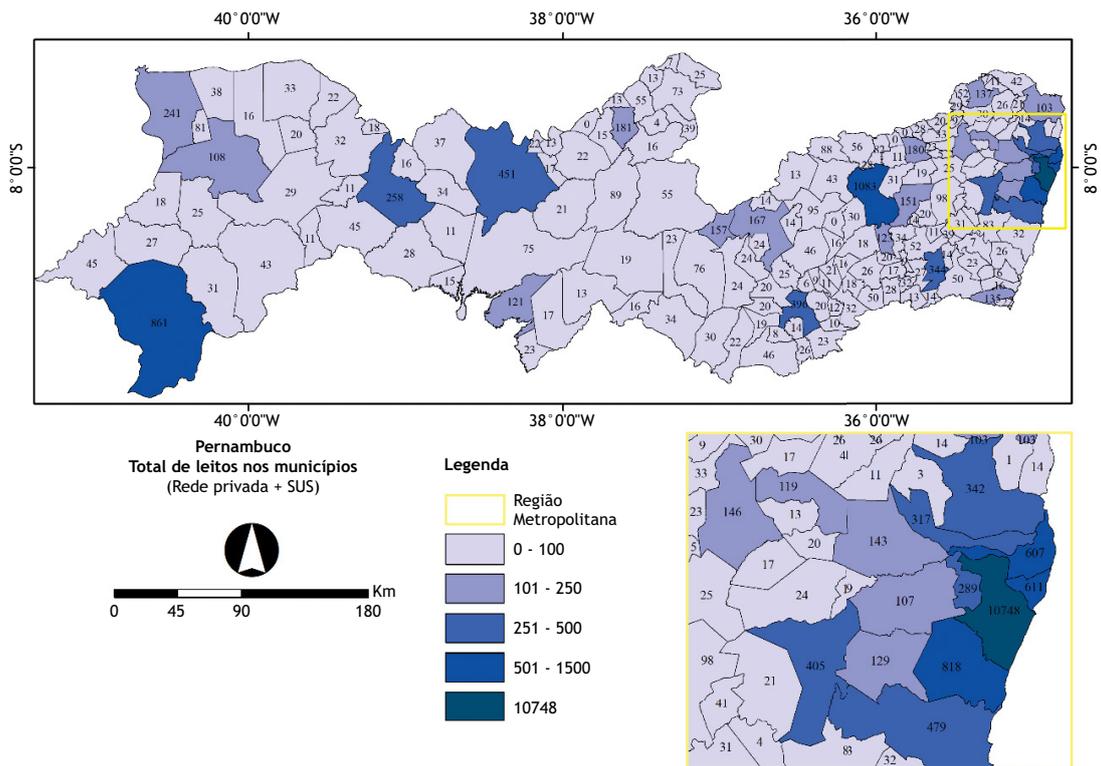
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Planejamento territorial e o avanço da COVID-19: considerações sobre o sistema de saúde dos municípios pernambucanos

A OMS recomenda que exista no mínimo um leito de UTI para cada 10 mil habitantes e, quando se observa esse cenário para o Nordeste do Brasil, apenas o estado de Pernambuco e o de Sergipe conseguem alcançar esse quantitativo com apenas o aparato do Sistema Único de Saúde (SUS)⁵¹. Essa realidade é diferente na rede privada, onde o quantitativo é alcançado para todos os estados satisfatoriamente. A junção das duas redes (pública e privada) favorece positivamente a relação um leito para cada 10 mil habitantes para todos os estados do Nordeste⁵¹.

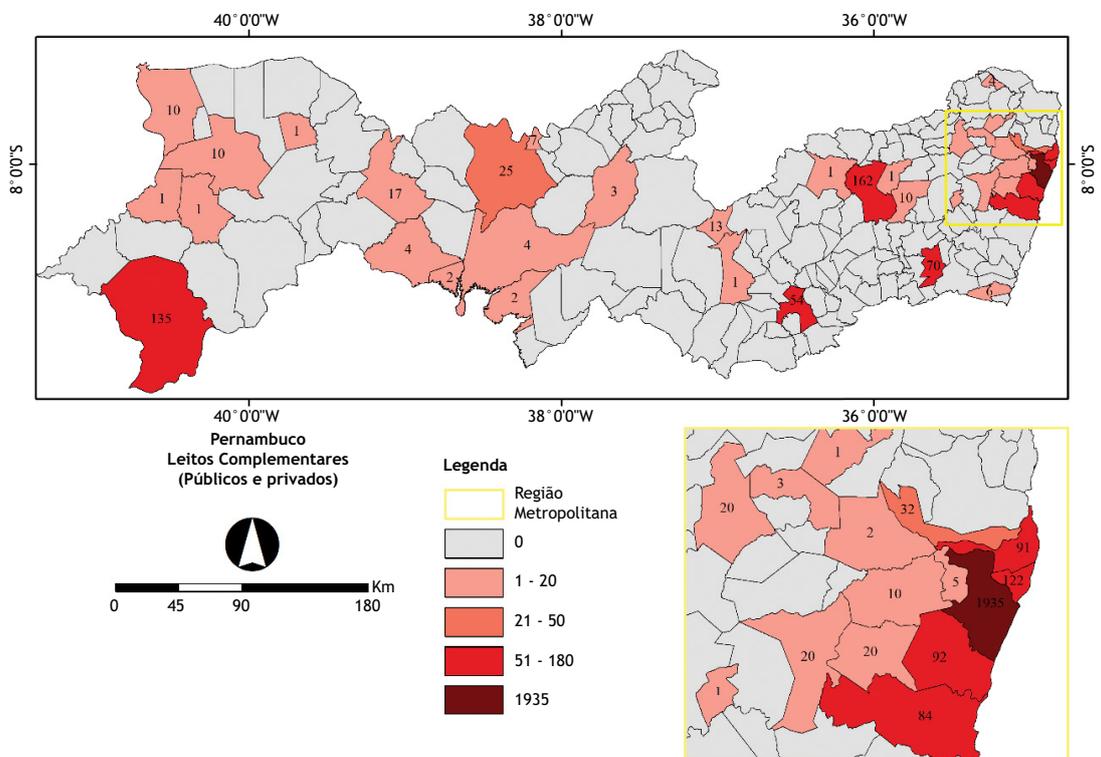
Foi observado em outros países atingidos pela COVID-19 a demanda por duas UTI por 10 mil pessoas⁵⁰, contudo, sabe-se que no Brasil a espacialização das UTI nos territórios não é homogênea, estando comumente concentrada nas grandes capitais^{50,51}. Essa condição somada à possibilidade de outras ondas epidemiológicas em regiões ausentes de leitos de UTI acende o alerta da necessidade de implementação de uma política pública que consiga de um lado prover saúde para a população demandada e, de outro, não retroalimentar surtos em regiões já controladas.

Destarte, a situação dos municípios em Pernambuco frente ao avanço da COVID-19 deve ser analisada com atenção, uma vez que os leitos acompanham a situação brasileira de concentração na capital. A partir das Figuras 1, 2 e 3 é possível observar



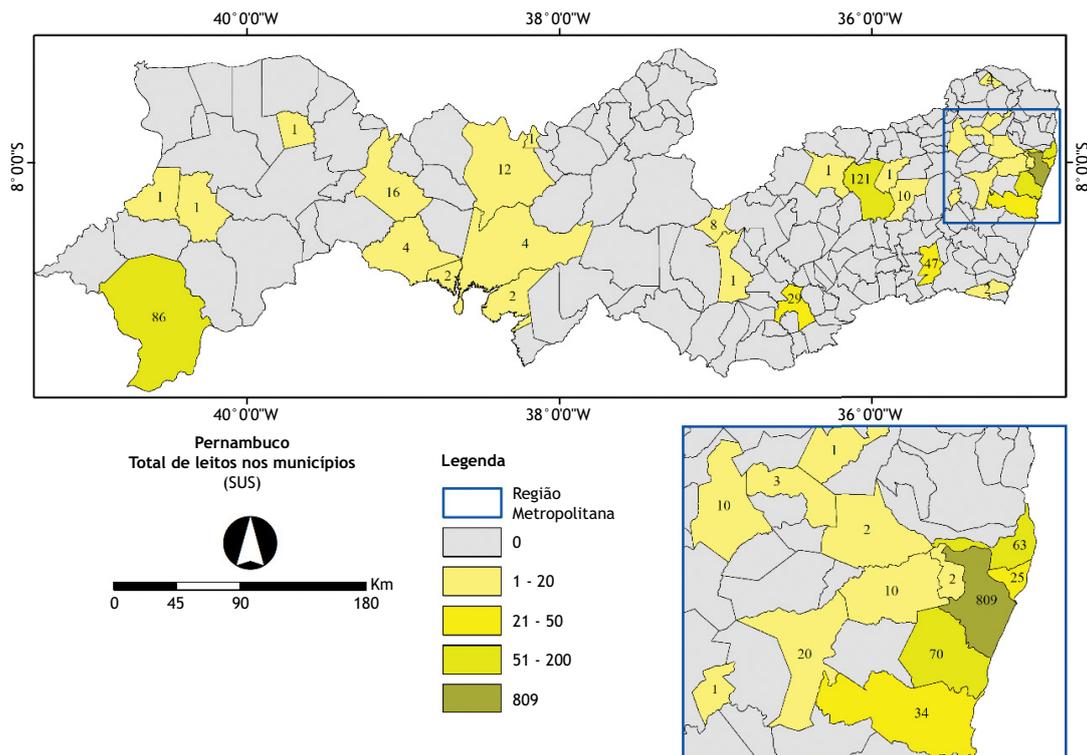
Fonte: Elaborada pelos autores, com base nos dados da Secretaria de Atenção à Saúde; Ministério da Saúde (CNESNet) e DATUM: SIRGAS 2000, 2020.

Figura 1. Espacialização do total de leitos nos municípios de Pernambuco.



Fonte: Elaborada pelos autores, com base nos dados da Secretaria de Atenção à Saúde; Ministério da Saúde (CNESNet) e DATUM: SIRGAS 2000, 2020.
* Cuidados semi-intensivos, unidades de terapia intensiva, unidades de isolamento e outros locais que podem ser reorganizados para utilização no combate ao novo coronavírus.

Figura 2. Espacialização do total de leitos complementares* (públicos e privados) nos municípios de Pernambuco.



Fonte: Elaborada pelos autores, com base nos dados da Secretaria de Atenção à Saúde; Ministério da Saúde (CNESNet) e DATUM: SIRGAS 2000, 2020.
* Cuidados semi-intensivos, unidades de terapia intensiva, unidades de isolamentos e outros locais que podem ser reorganizados para utilização no combate ao novo coronavírus.

Figura 3. Espacialização de leitos complementares* (pertencentes ao Sistema Único de Saúde) nos municípios de Pernambuco.

a espacialização dos leitos nos municípios pernambucanos e, a partir das análises territoriais, aplicar considerações para provimento das melhores políticas sanitárias. Sabe-se que, em períodos emergenciais, políticas públicas de parcerias e empréstimos de leitos em redes privadas são incentivados para que não haja colapso da rede pública. Outras alternativas, como a adaptação de leitos de internação para criação de UTI, também podem emergir, desde que os equipamentos sejam adquiridos^{51,52,53}.

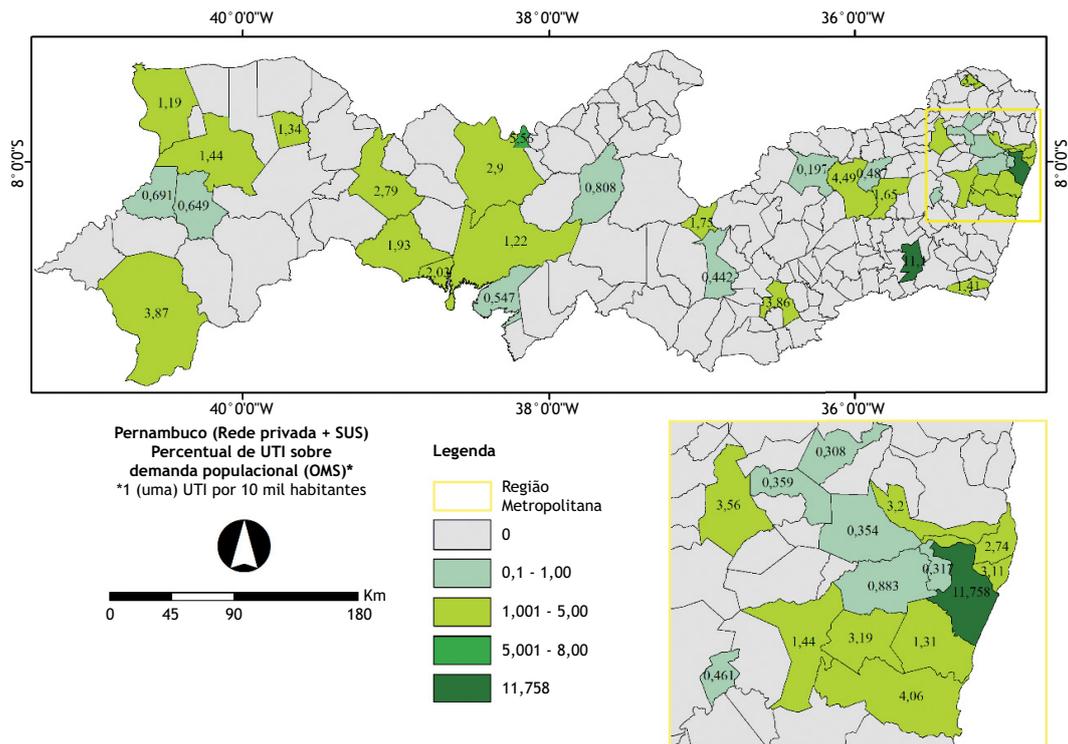
De acordo com a Figura 1, nas mesorregiões que compõem o sertão pernambucano (Mesorregião do Sertão Pernambucano e Mesorregião do São Francisco Pernambucano), dos 56 municípios, apenas oito possuem número de leitos (rede privada + SUS) acima de 100 (Araripina $n = 241$; Ouricuri $n = 108$; Petrolina $n = 861$; Salgueiro $n = 258$; Petrolândia $n = 121$; Serra Talhada $n = 451$; Afogados da Ingazeira $n = 181$; Arcoverde $n = 157$), com ênfase para Petrolina, Salgueiro e Serra Talhada. O complexo região Agreste e Zona da Mata é sustentado pelos municípios de Caruaru $n = 1.083$; Garanhuns $n = 396$ e Palmares $n = 344$, com as maiores quantidades de leitos. Além desses três municípios citados, vale destacar: Bezerros $n = 151$ e Agrestina $n = 123$, que, devido à proximidade de Caruaru, podem favorecer a criação de um complexo de saúde fora da Região Metropolitana do Recife (RMR - Recife, Cabo de Santo Agostinho, Olinda, Paulista e Jaboatão dos Guararapes). A capital mantém a maior quantidade de leitos do estado (Recife $n = 10.748$) e, junto a ela, municípios de elevado quantitativo de leitos que fazem da RMR e seus

limitrofes um ambiente favorecido para a saúde em Pernambuco quando comparado a outras regiões do estado.

Observando as Figuras 2 e 3, nota-se uma amplitude heterogênea dos leitos complementares no estado, sobretudo quando se observa o somatório da rede privada e do SUS, com aproximadamente 79,0% dos municípios sem leitos. Quando se dá enfoque apenas ao SUS, verifica-se uma diminuição da quantidade de leitos (82,0% de municípios sem leitos). Mesmo com sua quantidade reduzida, salienta-se a importância desses leitos nos municípios, bem como o reforço e a atenção para rede pública, uma vez que sem estes o cenário da saúde em Pernambuco seria ainda mais preocupante.

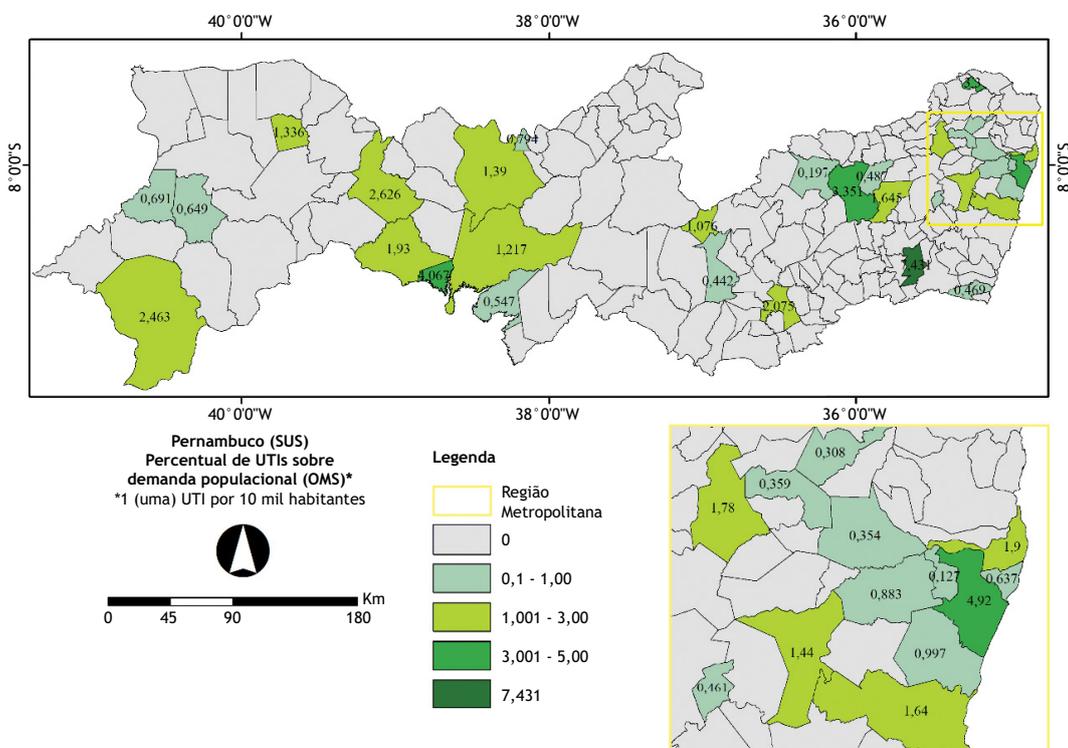
No geral, Petrolina, Serra Talhada, Garanhuns, Caruaru, Palmares e o complexo da RMR possuem as maiores quantidades de leitos complementares no estado e esse quantitativo se reflete na capacidade recomendada de leitos pela OMS *versus* a população (Figuras 4 e 5).

Os resultados do somatório rede pública e privada (Figura 4) do percentual de leitos complementares sobre a população não só trazem para alguns municípios a capacidade satisfatória, mas também a possibilidade de ter leitos de alta complexidade em diversos territórios pernambucanos. Junto aos dados expostos, nota-se que Petrolina, Serra Talhada, Garanhuns, Caruaru, Palmares e complexo da RMR possuem os melhores índices de leitos.



Fonte: Elaborada pelos autores, com base nos dados da Secretaria de Atenção à Saúde; Ministério da Saúde (CNESNet); IBGE Populações (2019) e DATUM: SIRGAS 2000, 2020.

Figura 4. Percentual de unidades de terapia intensiva (rede privada + Sistema Único de Saúde) sobre demanda populacional, segundo a Organização Mundial da Saúde nos municípios de Pernambuco. Os valores abaixo de 1 indicam despreparo da rede municipal.



Fonte: Elaborada pelos autores, com base nos dados da Secretaria de Atenção à Saúde; Ministério da Saúde (CNESNet); IBGE Populações (2019) e DATUM: SIRGAS 2000, 2020.

Figura 5. Percentual de unidades de terapia intensiva (apenas Sistema Único de Saúde) sobre demanda populacional, segundo a Organização Mundial da Saúde, nos municípios de Pernambuco. Os valores abaixo de 1 indicam despreparo da rede municipal.



Trabalhando apenas com os leitos complementares do SUS (Figura 5), observa-se uma redução da quantidade de leitos *versus* a população, com as maiores perdas presentes na Microrregião de Araripina, pois se o suporte privado não for considerado, os municípios de Araripina e Ouricuri não mantêm sob seus domínios ambientes de leitos intensivos à saúde. A RMR perde força quando se compara a estrutura pública frente as recomendações de leitos por população, destacando-se apenas Recife, Paulista e Cabo de Santo Agostinho. As cidades destaques fora da RMR são: Palmares, com o melhor índice do estado, seguidas de Itacuruba, Caruaru, Ferreiros, Salgueiro, Petrolina e Garanhuns.

A exposição dos dados mostra a vulnerabilidade que diversos municípios mantêm caso sejam novos epicentros do COVID-19 em Pernambuco e a necessidade de investimento em saúde, não somente para amparar os casos da pandemia em questão, mas para dar suporte às famílias presentes na região. A longo prazo, a criação de complexos de saúde tal como existe na RMR pode ser uma opção a ser discutida - observando a repetição de outros municípios. Os complexos Floresta-Salgueiro-Serra Talhada, Garanhuns-Pesqueira, Araripina-Ouricuri, Petrolina e Palmares podem ser pensados, assim, o investimento em estrutura e capital humano na saúde seria descentralizado e, como consequência, desafogaria o sistema de saúde, principalmente o da capital, que recebe pacientes de todo estado.

Contudo, o que fazer já que o novo coronavírus vem sendo disseminado entre a população e novos casos confirmados estão presentes nos municípios no interior? O governo de Pernambuco vem trabalhando com seriedade e transparência¹⁷, aplicando medidas, destinando recursos e reativando estruturas hospitalares, bem como orientando os prefeitos das cidades a implementarem medidas preventivas nas cidades que administram. O fechamento de praias e serviços não essenciais, testagem dos funcionários da saúde, suspensão de cirurgias eletivas, recomendação às famílias para não viajarem nesse período de pandemia e criação de aplicativos para acompanhamento e informação da população vem sendo realizados^{19,54,55,56,57}, mas sabe-se que muitas prefeituras não têm caixa para fortalecer seu sistema de saúde em um curto período de tempo⁵⁸. Essa medida deve ser executada pelo governo estadual e/ou federal em ações conjuntas.

A utilização das estruturas hospitalares da rede privada e estruturas hospitalares emergenciais - também conhecidas como hospitais de campanha⁵⁹ - já foi implementada em outros países e estão sendo construídas no Brasil para aliviar os sistemas de saúde que estão próximos a lotação máxima⁶⁰. Rio de Janeiro, Goiás, Fortaleza, Roraima e São Paulo já iniciaram as obras e espera-se, com isso, conseguir avançar no enfrentamento do coronavírus, medicar casos intermediários e realocar casos mais complexos^{61,62,63}. Vale destacar que São Paulo amplia esses hospitais emergenciais, implementando em cidades do interior, a utilização de contêineres e tendas como base estrutural⁶⁴, como extensões nas Unidades de Pronto Atendimento (UPA).

Em Pernambuco, Recife é o local que vem recebendo mais leitos emergenciais nessa pandemia até então, uma vez que tem o maior número de casos confirmados da COVID-19. Ademais, o

governo tem um projeto de criar 1.000 leitos, sendo 400 de UTI, direcionados exclusivamente para o enfrentamento ao novo coronavírus. Além da capital, cidades como Caruaru, Serra Talhada, Araripina e Petrolina serão beneficiadas^{65,66}. Indo de encontro às afirmativas do governo estadual em relação ao aumento de leitos e às Figuras apresentadas na pesquisa, vale considerar outras cidades para implementação de mais investimentos à saúde e, a curto prazo, de hospitais de campanha. As cidades já citadas passíveis de complexos a partir dos dados presentes nas Figuras são: Floresta-Salgueiro-Serra Talhada, Garanhuns-Pesqueira, Araripina-Ouricuri, Petrolina e Palmares, frente a boa estrutura de saúde presente em relação à população do entorno e local estratégico no território. Essas afirmativas não ausentariam o massivo incentivo que a zona litorânea e a RMR devem ter, uma vez que nelas existe um elevado contingente populacional e o colapso nos sistemas de saúde tem que ser evitado, já atuando com 95,0% de leitos ocupados⁶⁷.

Tal como qualquer infecção epidêmica sem tratamento consolidado, com o afrouxamento das políticas restritivas, ela pode voltar a emergir em um território que posteriormente fora controlado, bem como atingir regiões ainda não infectadas, criando novos epicentros: são as chamadas ondas epidêmicas. A gripe espanhola, que matou mais de 40 milhões de pessoas no mundo é um exemplo, uma vez que foram datadas três ondas epidêmicas e as duas últimas foram as mais letais, devido a aspectos como a transmissão para regiões menos assistidas^{16,68,69}.

A província de Hubei, palco do primeiro epicentro da COVID-19 no mundo, começa agora o relaxamento dos bloqueios aplicados para contenção das infecções, já que os casos se reduziram a zero e a preocupação voltou-se aos casos importados. Devido às medidas preventivas aplicadas com sucesso na província, foi possível o controle da epidemia, contudo, um alto contingente populacional ainda não é imune ao vírus e inspira cuidados na volta à normalidade, visto que ainda não há a cura para o novo coronavírus⁷⁰.

As medidas draconianas implementadas pela China possibilitaram a eles retomarem a sua economia, mesmo com apreensão⁷¹, mas deve-se salientar que essas medidas não estão sendo adotadas de forma exata em outros países e isso dá margem a novas ondas epidêmicas, principalmente em países mais pobres e subdesenvolvidos. De acordo com Zorzetto⁷², a segunda onda epidêmica da COVID-19 no Brasil consistirá no espalhamento da malha infecciosa em todo litoral (do Rio Grande do Sul até a Bahia) e o aumento do raio dos pontos focais do novo coronavírus no estado.

A partir dessas modelagens e do planejamento integrado é possível preparar-se e de antemão aplicar ou manter medidas preventivas para conter o avanço da doença para áreas mais adensadas e distantes dos complexos de saúde. Além disso, as ondas epidêmicas levantam a discussão da descentralização dos hospitais de referência ao longo do território brasileiro, o que é especialmente tratado neste trabalho, em Pernambuco.

O caráter novo faz dessa doença um desafio para qualquer país, pois muitos, mesmo desenvolvidos, sofreram adversidades nos



campos econômicos e sociais (fechamento de empresas e o consequente aumento do desemprego e perdas familiares, por exemplo). No momento, a união de pontos como reforço na estrutura de saúde como um todo (proteção da saúde dos profissionais existentes, admissão de novos profissionais, ampliação de estruturas já existentes e criação de novas estruturas) e sua rede secundária, implementação das recomendações para o isolamento social e respeito por parte da população bem como a absorção plena dessas medidas no dia a dia são as receitas de sucesso observadas em países que vêm controlando e reduzindo a ocorrência das infecções pela COVID-19 na sociedade, devendo se perpetuar no território brasileiro com a finalidade de preservar vidas.

CONCLUSÕES

As observações das primeiras disseminações do novo coronavírus nas cidades chinesas e a gravidade da infecção na Europa proporcionaram tempo para que práticas fossem implementadas na tentativa de controlar os casos no Brasil. Pelas dimensões territoriais e dinâmicas diferentes, cada estado vem executando diferentes medidas para evitar ou, em certos casos, combater o aumento exponencial apresentado pelo novo coronavírus.

Por meio do planejamento territorial é possível observar a situação de cada município no que se refere aos leitos de hospitais em especificidades para que, dessa forma, apliquem-se soluções que abarquem toda a população. Quando se filtra apenas os leitos complementares, estes correspondendo a leitos de

complexidade mais elevada, observa-se a ausência desses em aproximadamente 80,0% das cidades de Pernambuco. Além disso, através do planejamento territorial, é possível verificar cidades referenciais para possíveis incentivos de saúde e para criação de complexos sanitários além da capital e/ou da Região Metropolitana do Recife.

O governo de Pernambuco vem trabalhando com seriedade e transparência. Aspectos como aplicação de medidas, destinação de recursos, reativação de estruturas hospitalares, bem como orientação dos prefeitos a implementarem medidas preventivas nas cidades que administram são observadas e levantadas como exemplificação. Contudo, sabe-se que muitas prefeituras não têm caixa para fortalecer seu sistema de saúde em um curto período de tempo. Essa medida deve, portanto, ser executada pelo governo estadual e/ou federal em ações conjuntas.

Além do isolamento social, respeito às medidas implementadas por parte da população e investimento nas estruturas de saúde, para as cidades com baixa estrutura de saúde é recomendável a utilização de estruturas hospitalares emergenciais - também conhecida como hospitais de campanha - como uma alternativa temporária no combate da COVID-19 no interior e/ou desafogar o sistema de saúde na capital e seu entorno.

Nenhum país está totalmente preparado para enfrentar uma pandemia, mas o acompanhamento das boas práticas é essencial para que não ocorram perdas significativas, sejam elas estruturais, familiares ou econômicas.

REFERÊNCIAS

1. Carvalheiro JR. Epidemias em escala mundial e no Brasil. *Estud Av.* 2008;22(64):7-17. <https://doi.org/10.1590/S0103-40142008000300002>
2. Magalhães SSA, Machado CJ. Conceitos epidemiológicos e as pandemias recentes: novos desafios. *Cad Saude Colet.* 2014;22(1):109-10. <https://doi.org/10.1590/1414-462X201400010016>
3. Grenfell BT, Bjørnstad ON, Kappey J. Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. *Nature.* 2001;414(6865):716-23. <https://doi.org/10.1038/414716a>
4. Wesolowski A, Eagle N, Tatem AJ, Smith DL, Noor AM, Snow RW et al. Quantifying the impact of human mobility on malaria. *Science.* 2010;338(6104):267-70. <https://doi.org/10.1126/science.1223467>
5. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, Fraser C, Riley S, Meeyai A et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in southeast Asia. *Nature.* 2005;437(7056):209-14. <https://doi.org/10.1038/nature04017>
6. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature.* 2008;451(7181):990-3. <https://doi.org/10.1038/nature06536>
7. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature.* 2004;430(6996):242-9. <https://doi.org/10.1038/nature02759>
8. Viboud C, Bjørnstad ON, Smith DL, Simonsen L, Miller MA, Grenfell BT. Synchrony, waves, and spatial hierarchies in the spread of influenza. *Science.* 2006;312(5772):447-51. <https://doi.org/10.1126/science.1125237>
9. Cai J, Xu B, Chan KKY, Zhang X, Zhang B, Chen Z et al. Roles of different transport modes in the spatial spread of the 2009 influenza A(H1N1) pandemic in mainland China. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(2):222. <https://doi.org/10.3390/ijerph16020222>
10. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet.* 2020;395(10223):470-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
11. Remuzzi A, Remuzzi G. Covid-19 and Italy: what next? *The Lancet.* 2020;395(10231):1225-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30627-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9)
12. Rosenbaum L. Facing Covid-19 in Italy: ethics, logistics and therapeutics on the epidemic's front line. *N Engl J Med.* 2020;1-3. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2005492>
13. World Health Organization - WHO. Corona virus disease 2019. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 6 abr 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>



14. Ministério da Saúde (BR). O que é coronavírus? (Covid-19). Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 6 abr 2020]. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/>
15. Canofre F. Zema destoa de 25 governadores e não endossa carta que cobra ação de Bolsonaro contra pandemia. Folha de S. Paulo Painei. 28 mar 2020[acesso 6 abr 2020]. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/poder/2020/03/zema-destoa-de-25-governadores-e-nao-endossa-carta-que-pede-acao-de-bolsonaro-contracoronavirus.shtml>
16. Souza CMC. A epidemia de gripe espanhola: um desafio à medicina baiana. Hist Cienc Saude-Manguinhos. 2008;15(4):945-72. <https://doi.org/10.1590/S0104-59702008000400004>
17. Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco - SES-PE. Covid-19: PE é o mais transparente do Brasil. Blog. 3 abr 2020[acesso 6 abr 2020]. Disponível em: <http://portal.saude.pe.gov.br/noticias/secretaria/covid-19-pe-e-o-mais-transparente-do-brasil>
18. Redação. Com alta de coronavírus, Pernambuco manda fechar praias no fim de semana. Estado de S. Paulo Saúde. 4 abr 2020[acesso 6 abr 2020]. Disponível em: <https://saude.estadao.com.br/noticias/geral,com-alta-de-coronavirus-pernambuco-manda-fechar-praias-no-fim-de-semana,70003260584>
19. Prefeitura da Cidade de Recife - PCR. PCR e governo lançam aplicativo web para população ser orientada à distância por profissionais de saúde. Notícias. 26 mar 2020[acesso 6 abr 2020]. Disponível em: <http://www2.recife.pe.gov.br/noticias/26/03/2020/pcr-e-governo-lancam-aplicativo-web-para-populacao-ser-orientada-distancia-por>
20. Marreiro F. Alertas pelo celular contra o coronavírus, uma arma contra a pandemia e um debate sobre privacidade. El País. 3 abr 2020[acesso 6 abr 2020]. Disponível em: <https://brasil.elpais.com/sociedade/2020-04-03/contra-coronavirus-startup-brasileira-lanca-indice-de-isolamento-e-alertas-inspirados-em-modelo-sul-coreano.html>
21. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. China novel coronavirus investigating and research team, a novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382:727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
22. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395(10224):565-74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
23. Chen S, Yang J, Yang W, Wang C, Barnighausen T. Covid-19 control in China during mass population movements at new year. Lancet. 2020;395(10226):764-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30421-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30421-9)
24. Kraemer MUG, Yang CH, Gutierrez B, Wu CH, Klein B, Pigott DM et al. The effect of human mobility and control measures on the Covid-19 epidemic in China. Science. 2020;368(6490):493-7. <https://doi.org/10.1126/science.abb4218>
25. China Daily. Tibet activates highest-level public health alert. Chinadaily.com.cn. 30 jan 2020[acesso 12 abr 2020]. Disponível em: <https://www.chinadaily.com.cn/a/202001/29/WS5e318a36a3101282172739c1.html>
26. Tian H, Liu Y, Li Y, Wu CCB, Kraemer M, Li B et al. An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the Covid-19 epidemic in China. Science. 2020;1-7. <https://doi.org/10.1126/science.abb6105>
27. Reuters. Wuhan fecha hospital temporário e comemora queda de novos casos de Covid-19 no epicentro do surto. G1 Mundo. 2 abr 2020[acesso 13 abr 2020]. Disponível em: <https://g1.globo.com/mundo/noticia/2020/03/02/wuhan-fecha-hospital-temporario-e-comemora-queda-de-novos-casos-de-covid-19-no-epicentro-do-surto.ghtml>
28. Universo On Line São Paulo. China desativa hospitais temporários de Wuhan após contenção do coronavírus. Últimas Notícias Saúde. 10 mar 2020[acesso 13 abr 2020]. Disponível em: <https://noticias.uol.com.br/saude/ultimas-noticias/redacao/2020/03/10/china-desativa-hospitais-temporarios-de-wuhan-apos-contencao-do-coronavirus.htm>
29. Silva AAM. On the possibility of interrupting the coronavirus (Covid-19) epidemic based on the best available scientific evidence. Rev Bras Epidemiol. 2020;23:1-3. <https://doi.org/10.1590/1980-549720200021>
30. Shim E, Tariq A, Choi W, Lee Y, Chowell G. Transmission potential and severity of Covid-19 in South Korea. Int J Infect Dis. 2020;1-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.031>
31. Dudden A, Marks A. South Korea rapid intrusive measures Covid-19: and they worked. The Guardian. 20 mar 2020[acesso 14 abr 2020]. Disponível em: <https://www.theguardian.com/commentisfree/2020/mar/20/south-korea-rapid-intrusive-measures-covid-19>
32. Graham-Harrison E. Experience of SARS key factor in response to coronavirus. The Guardian. 15 mar 2020[acesso 14 abr 2020]. Disponível em: <https://www.theguardian.com/world/2020/mar/15/experience-of-sars-key-factor-in-response-to-coronavirus>
33. Livingston E, Bucher K. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) in Italy. JAMA. 2020;323(14):1335. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344>
34. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to Covid-19 in Italy. JAMA. 2020;1-2. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
35. O Globo. Após mortes prefeito de Milão admitiu erro de ter apoiado campanha para cidade não parar. O Globo Mundo. 27 mar 2020[acesso 14 abr 2020]. Disponível em: <https://oglobo.globo.com/mundo/apos-5402-mortes-prefeito-de-milao-admitiu-erro-de-ter-apoiado-campanha-para-cidade-nao-parar-24332774>
36. Donadio R. Italy's coronavirus response is a warning from the future. The Atlantic Global. 8 mar 2020[acesso 14 abr 2020]. Disponível em: <https://www.theatlantic.com/international/archive/2020/03/italy-coronavirus-covid19-west-europe-future/607660/>



37. Paterlini M. Lockdown in Italy: personal stories of doing science during the Covid-19 quarantine. *Nature Career Feature*. 2 abr 2020. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01001-8>
38. Day M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. *The BMJ News*. 23 mar 2020. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1165>
39. Santos M, Nascimento J. A inserção da variável ambiental no planejamento do território. *Rev Adm Publica*. 1992;26(1):6-12.
40. Fabbro Neto F, Souza MP. O planejamento integrado de bacia hidrográfica e uso do solo na Escócia. *Eng Sanit Ambient*. 2017;22(6):1215-23. <https://doi.org/10.1590/s1413-41522017155286>
41. Oliveira AM, Costa HSM. A trama verde e azul no planejamento territorial: aproximações e distanciamentos. *Rev Bras Estud Urbanos Reg*. 2018;20(3):538-55. <https://doi.org/10.22296/2317-1529.2018v20n3p538>
42. Proença ADA, Santos Jr WR. Reestruturação produtiva e consolidação de novos eixos de desenvolvimento territorial: o caso do vetor de desenvolvimento perimetral da macrometrópole paulista. *Rev Bras Estud Urbanos Reg*. 2019;21(2):312-28. <https://doi.org/10.22296/2317-1529.2019v21n2p312>
43. Pera CKL, Bueno LMM. Revendo o uso de dados do IBGE para pesquisa e planejamento territorial: reflexões quanto à classificação da situação urbana e rural. *Cad Metrop*. 2016;18(37):722-42. <https://doi.org/10.1590/2236-9996.2016-3705>
44. Rosemback RG, Rigotti JIR, Feitosa FF, Monteiro AMV. Demografia, planejamento territorial e a questão habitacional: prognóstico da situação habitacional do litoral norte paulista. *Rev Bras Estud Popul*. 2017;34(2):301-20. <https://doi.org/10.20947/s0102-3098a0005>
45. Ribeiro PT. Perspectiva territorial, regionalização e redes: uma abordagem à política de saúde da República Federativa do Brasil. *Saude Soc*. 2015;24(2):403-12. <https://doi.org/10.1590/S0104-12902015000200001>
46. Medeiros CRG, Saldanha OMFL, Grave MTQ, Koetz LCE, Dhein G, Castro LC et al. Planejamento regional integrado: a governança em região de pequenos municípios. *Saude Soc*. 2017;26(1):129-40. <https://doi.org/10.1590/s0104-12902017162817>
47. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Brasil/Pernambuco: população 2020. Brasília: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2020[acesso 15 abr 2020]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pe/panorama>
48. Ministério da Saúde (BR). Datasus. Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 6 abr 2020]. Disponível em: <http://cnes2.datasus.gov.br/Index.asp?home=1>
49. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Estimativas populacionais 2019. Brasília: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2019[acesso 6 abr 2020]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html>
50. Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB. Comunicado da AMIB sobre o avanço do Covid-19 e a necessidade de leitos em UTIS no futuro. São Paulo: Associação de Medicina Intensiva Brasileira; 2020[acesso 13 abr 2020]. Disponível em: <http://www.somiti.org.br/arquivos/site/comunicacao/noticias/2020/covid-19/comunicado-da-amib-sobre-o-avanco-do-covid-19-e-a-necessidade-de-leitos-em-utis-no-futuro.pdf>
51. Canzian F. SUS nos estados não tem leitos de UTI contra o coronavírus. *Folha de S. Paulo Equilíbrio e Saúde*. 15 mar 2020[acesso 13 abr 2020]. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2020/03/sus-nos-estados-nao-tem-leitos-de-uti-contra-o-coronavirus.shtml>
52. Redação. Contra coronavírus, Espanha estatiza hospitais privados. *Exame Mundo*. 17 mar 2020[acesso 6 abr 2020]. Disponível em: <https://exame.abril.com.br/mundo/contracoronavirus-espanha-estatiza-hospitais-privados/>
53. Gonçalves G, Farias F. Fiocruz lança programa de parcerias para ações contra Covid-19. *Fiocruz Notícias*. 3 abr 2020[acesso 6 abr 2020]. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-lanca-programa-de-parcerias-para-acoes-contracovid-19>
54. TV Jornal. Paulo Camara pede para pernambucanos não viajarem no feriadão de páscoa. *TV Jornal*. 9 abr 2020[acesso 15 abr 2020]. Disponível em: <https://tvjornal.ne10.uol.com.br/noticias/2020/04/09/coronavirus-paulo-camara-pede-para-pernambucanos-nao-viajarem-no-feriado-de-pascoa-186780>
55. TV Jornal. Governo de pernambuco diz ter implantado 390 leitos em 30 dia para combate ao coronavírus. *TV Jornal*. 12 abr 2020[acesso 14 abr 2020]. Disponível em: <https://tvjornal.ne10.uol.com.br/noticias/2020/04/12/governo-de-pernambuco-diz-ter-implantado-390-leitos-em-30-dias-para-combate-ao-coronavirus-186878>
56. Diário de Pernambuco. Pernambuco anuncia fechamento de comércio e serviços. *Diário de Pernambuco Notícias de Brasil*. 20 mar 2020[acesso 13 abr 2020]. Disponível em: <https://www.diariodepernambuco.com.br/noticia/brasil/2020/03/covid-19-governo-de-pe-anuncia-fechamento-de-comercio-e-servicos-nao.html>
57. Alencar I. Governo de Pernambuco orienta testagem de profissionais de saúde. *Cremepe*. 3 abr 2020[acesso 14 abr 2020]. Disponível em: <http://www.cremepe.org.br/2020/04/03/governo-de-pernambuco-orienta-testagem-de-covid-19-nos-profissionais-de-saude/>
58. Jornal da Globo. Centenas de municípios não conseguem se manter com recursos próprios. *G1 Jornal da Globo*. 22 maio 2019[acesso 13 abr 2020]. Disponível em: <https://g1.globo.com/jornal-da-globo/noticia/2019/05/22/centenas-de-municipios-nao-conseguem-se-manter-com-recursos-proprios.ghtml>
59. Ruprecht T. Hospitais de campanha: como vão funcionar e por que são tão importantes. *Saúde*. 9 abr 2020[acesso 15 abr 2020]. Disponível em: <https://saude.abril.com.br/medicina/hospitais-de-campanha-como-vaofuncionar/>



60. R7. Hospitais de campanha aliviam sistemas de saúde lotados. R7 Coronavírus. 25 abr 2020[acesso 13 abr 2020]. Disponível em: <https://noticias.r7.com/saude/fotos/coronavirus-hospitais-de-campanha-aliviam-sistemas-de-saude-lotados-25032020#!/foto/1>
61. Bocchini B. Hospital de campanha em São Paulo já recebe pacientes. Agência Brasil Saúde. 6 abr 2020[acesso 14 abr 2020]. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-04/hospital-de-campanha-em-sp-ja-recebe-pacientes-com-coronavirus>
62. Secretaria de Comunicação do Governo de Goiás. Hospital de campanha para enfrentamento ao coronavírus começa a receber pacientes. Secretaria de Estado da Saúde do Governo do Estado de Goiás. 26 mar 2020[acesso 14 abr 2020]. Disponível em: <https://www.saude.go.gov.br/noticias/764-coronavirus/10637-hospital-de-campanha-para-enfrentamento-ao-coronavirus-comeca-a-receber-pacientes-com-a-covid-19>
63. G1. Estados montam hospitais de campanha para receber pacientes com coronavírus. G1 Fantástico. 29 mar 2020[acesso 14 abr 2020]. Disponível em: <https://g1.globo.com/fantastico/noticia/2020/03/29/estados-montam-hospitais-de-campanha-para-receber-pacientes-com-coronavirus.ghtml>
64. Tomazela JM. Cidades montam hospitais de campanha para coronavírus no interior. Estado de S. Paulo Saúde. 21 mar 2020[acesso 14 abr 2020]. Disponível em: <https://outline.com/mK6tEC>
65. Nascimento AM, Mendes Y. Estado de Pernambuco abrirá 1000 leitos sendo 400 de UTI. Diário de Pernambuco. 18 mar 2020[acesso 14 abr 2020]. Disponível em: <https://www.diariodepernambuco.com.br/noticia/vidaurbana/2020/03/governo-do-estado-abrira-1000-novos-leitos-sendo-400-de-uti-para-cuid.html>
66. Góes C. Recife monta hospital provisório com 100 leitos de UTI. G1 Pernambuco. 10 abr 2020[acesso 14 abr 2020]. Disponível em: <https://g1.globo.com/pe/pernambuco/noticia/2020/04/10/recife-monta-hospital-provisorio-com-cem-leitos-de-uti-e-60-de-enfermaria-para-pacientes-de-covid-19.ghtml>
67. Alves P. Com ocupação de 95% nas UTIs públicas, Pernambuco contrata leitos em hospitais particulares. G1 Pernambuco. 17 abr 2020[acesso 18 abr 2020]. Disponível em: <https://g1.globo.com/pe/pernambuco/noticia/2020/04/17/com-ocupacao-de-95percent-nas-utis-publicas-governo-de-pe-contrata-leitos-em-hospitais-particulares.ghtml>
68. Reid H, Taubenberger JK, Fanning TG. The 1918 spanish influenza: integrating history and biology. *Microbes Infect.* 2001;3(1):81-7. [https://doi.org/10.1016/S1286-4579\(00\)01351-4](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(00)01351-4)
69. Phillips H, Killingray D, editores. The spanish influenza pandemic of 1918-19: new perspectives. London: Routledge; 2003.
70. Cyranoski, D. We need to be alert: scientists fear second coronavirus wave as China's lockdowns ease. *Nature News.* 30 mar 2020. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00938-0>
71. Rui G, Xie E. Covid 19 (China): fear of second wave. *Europe Solidaire Sans Frontières.* 1 abr 2020.
72. Zorzetto R. A segunda onda do coronavírus. *Pesquisa Fapesp.* 30 mar 2020[acesso 6 abr 2020]. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/2020/03/30/a-segunda-onda-do-coronavirus/>

Contribuição dos Autores

Freire-Silva J - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Ferreira HS, Candeias ALB - Interpretação dos dados redação do trabalho. Pinho MAB, Oliveira BRB - Concepção, planejamento (desenho do estudo) e redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada. Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.

Perfil e financiamento da pesquisa em saúde desencadeada pela pandemia da COVID-19 no Brasil

Profile and funding of health research triggered by the COVID-19 pandemic in Brazil

Rondineli Mendes da Silva^I 

Rosângela Caetano^{II} 

Angélica Baptista Silva^{III} 

Ana Cristina Carneiro

Menezes Guedes^{III} 

Gizele da Rocha Ribeiro^{IV} 

Daniela Lacerda Santos^{V,VI} 

Carla Cardi Nepomuceno^{II} 

^I Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{III} Núcleo de Telessaúde, Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{IV} Biblioteca de Saúde Pública, Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^V Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis, RJ, Brasil

^{VI} Faculdade Arthur Sá Earp Neto, Petrópolis, RJ, Brasil

* E-mail: rondineli.mendes@gmail.com

Recebido: 04 maio 2020

Aprovado: 07 maio 2020

RESUMO

Introdução: O enfrentamento da pandemia COVID-19 desafia o Brasil sobre as medidas a tomar com a crise sanitária instalada e quais intervenções são mais eficientes e efetivas frente aos problemas decorrentes da nova doença. Esse quadro de incertezas tem levado a ações de financiamento de pesquisa em saúde, que visam o aprimoramento científico e tecnológico, subsidiando a tomada de decisões baseada em evidências. **Objetivo:** Mapear as oportunidades de financiamento de pesquisa em saúde para o enfrentamento da COVID-19 no Brasil, em termos das áreas priorizadas, fontes financiadoras e volumes financeiros. **Método:** Fontes públicas foram utilizadas para mapear documentos relativos ao fomento à pesquisa e à inovação em saúde, junto às instâncias públicas e privadas. Realizou-se levantamento diretamente nos sítios eletrônicos das instituições públicas de pesquisa e busca assistemática para identificar financiamentos privados. Os objetos de financiamentos dos editais e chamadas identificados foram categorizados segundo grandes áreas e temáticas específicas. **Resultados:** Foram identificadas 23 oportunidades de financiamento para o enfrentamento à COVID-19, cobrindo 20 diferentes agentes de financiamento, totalizando R\$ 337.460.612,00. Cinco instâncias públicas responderam aproximadamente por 75,0% dos recursos. **Conclusões:** Apesar do pequeno montante de recursos, houve esforço de fomento à P&D/S em tempo oportuno, principalmente por parte de órgãos públicos federais, com destaque para CAPES e CNPq. As áreas mais contempladas foram os insumos necessários ao enfrentamento da COVID-19 (testes diagnósticos, equipamentos e dispositivos médicos, medicamentos, vacinas e produtos biológicos) e a tecnologias de telecomunicação e informação. Entretanto, os aportes atenderam praticamente todas as áreas importantes para o conhecimento, prevenção e tratamento da doença. Destaca-se que a P&D/S no Brasil tem tido seus recursos significativamente reduzidos desde 2015.

PALAVRAS-CHAVE: Sistemas de Financiamento da Pesquisa; Política de Pesquisa em Saúde; COVID-19; Epidemia por 2019-nCoV; Pandemias

ABSTRACT

Introduction: Facing COVID-19 pandemic challenges Brazil on taking actions to deal with the installed health crisis, and to choose which interventions are more efficient and effective with the problems arising from the new disease. This picture of uncertainties has led to health research financing actions, which aim at scientific and technological improvement, supporting evidence-based decision making. **Objective:** To map the health research funding opportunities to face the COVID-19 in Brazil, in terms of priority areas, funding sources and financial volumes. **Methods:** We search public sources to map documents related to the promotion of research and innovation in health, with public and private sectors. We conducted a survey directly on the websites of public research institutions and an unsystematic search to identify private financing, and categorized objects of the financing notice and calls identified in large areas and specific topics. **Results:** We found 23 financing opportunities focusing on the combat of COVID-19



pandemic, covering 20 different financing agents in a total amount of BRL 337,460,612.00. Five public institutions finance 75.0% of the resources. **Conclusions:** Despite the small amount of resources, there was an effort to promote health R&D in a timely manner, mainly by federal public agencies, with emphasis on CAPES and CNPq. The most contemplated areas were the inputs needed to face COVID-19 (diagnostic tests, medical equipment and devices, medicines, vaccines and biological products) and telecommunication and information technologies. However, the contributions covered practically all the important areas for knowledge, prevention and treatment of the disease. It is noteworthy that health R&D in Brazil has had its resources significantly reduced since 2015.

KEYWORDS: Research Financing Systems; Health Research Policy; COVID-19; 2019-nCoV Epidemic; Pandemics

INTRODUÇÃO

A pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, agente etiológico da COVID-19, desde o início de 2020 por ser uma doença totalmente nova, representa uma ameaça de magnitude antes não enfrentada neste último século¹. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), até 6 de maio, existiam 3.588.773 casos confirmados em todo mundo, com 247.503 mortes². O Brasil reportou o primeiro caso de doença pelo novo coronavírus em 26 de fevereiro e, em 6 de maio, possuía 125.218 casos confirmados e 8.536 óbitos, mas com reconhecida subnotificação de casos e falecimentos, devido à testagem insuficiente e restrita aos casos sintomáticos e graves, ao grande número de casos em que o falecimento ocorre no domicílio e ao estrangulamento posto aos serviços de saúde³.

Agregada à rápida velocidade de expansão do vírus, existem dificuldades de se estabelecer respostas frente a algo desconhecido e necessidade urgente de envidar esforços, especialmente na pesquisa científica, como potente instrumento na elucidação das inúmeras questões emergentes da doença, com medidas capazes de trazer evidências quanto às políticas públicas e intervenções mais eficientes e efetivas frente aos problemas decorrentes da pandemia. Nesse cenário pouco desvelado, ainda há inúmeras incertezas sobre a história natural da doença e sua evolução, seus impactos econômicos e na saúde das pessoas e na sociedade, medidas efetivas e seguras de tratamento e prevenção etc. Além de se buscar ações emergenciais de reforço assistencial para preparar o sistema de saúde para lidar com a crise sanitária já instalada.

Pesquisa em saúde assume papel central na resposta às emergências de saúde pública e no impacto na geração de novos conhecimentos, sobretudo aqueles potencialmente aplicáveis em novos produtos que possam ser utilizados em seu enfrentamento e prevenir riscos futuros. Como resultados, iniciativas de estímulo e fomento à Pesquisa e Desenvolvimento em Saúde (P&D/S) relacionadas à COVID-19 têm se multiplicado por todo mundo, desde o início da pandemia, inclusive capitaneadas pela OMS.

Independentemente da presença da epidemia em curso, a P&D/S é uma importante ferramenta para a melhoria da situação de saúde das populações, que permite, dentre outros, subsidiar a tomada de decisões na definição de políticas e no planejamento em saúde, contribuindo para ações de promoção, proteção, recuperação e reabilitação da saúde e para diminuição das desigualdades sociais e em saúde, amplamente observadas no cenário socio-sanitário brasileiro⁴. Na superação dessas

desigualdades, Guimarães⁵ afirmou ser imperativo enquadrar no debate das políticas de pesquisa científica em geral – e, em particular, no campo da saúde – o compromisso da não dissociação entre a prática científica e a realidade sanitária que as cerca.

A concepção de P&D/S empregada neste artigo tem perspectiva ampliada, na qual o fomento científico e tecnológico em saúde abrange desde a pesquisa básica à operacional e à translacional, incluindo o desenvolvimento de insumos estratégicos à saúde. Para além da geração de conhecimentos, envolve sua transformação em tecnologias, concretizadas na forma de produtos e processos acabados que atendam às necessidades do mercado. Em suma, P&D/S integrada à inovação^{5,6}.

A P&D/S é o principal componente setorial de pesquisa do país, embora o financiamento das pesquisas ligadas a essa área social seja ainda insuficiente, principalmente quando comparados aos benefícios por ela proporcionados⁷. Além disso, muitas vezes os esforços de pesquisa em saúde podem ocorrer sem coerência com a Política Nacional de Saúde. Orientação para essa integração já se encontrava expressa na Constituição Federal de 1988 que, dentre as competências do Sistema Único de Saúde (SUS), agrega o incremento do desenvolvimento científico e tecnológico em sua área de atuação⁸. Outro complicador decorre do fato de que, a par do financiamento insuficiente, os últimos anos foram tempos de desinvestimento e sucateamento das agências de fomento.

Considerando o papel central da P&D/S no presente contexto de pandemia, esse trabalho objetivou mapear as oportunidades de financiamento de pesquisa em saúde desencadeadas para o enfrentamento da COVID-19 no Brasil, em termos das áreas priorizadas, fontes financiadoras e volumes financeiros.

MÉTODO

Trata-se de estudo exploratório, transversal, baseado em fontes públicas de dados com acesso irrestrito na internet, adaptado segundo trabalho de Silva e Caetano⁹ com foco especificamente no financiamento de pesquisas em saúde relacionadas à COVID-19.

A pesquisa de dados incluiu múltiplas fontes. Realizada entre 20 a 23 de abril de 2020, envolveu buscas diretas e identificação de documentos públicos, principalmente chamadas e/ou editais de financiamento.



As ações de apoio financeiro e científico frente à pandemia COVID-19 foram levantadas nos sítios da internet das instâncias brasileiras federais ligadas ao fomento de Ciência e Tecnologia (C&T): Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Outra fonte pública de pesquisa em saúde também examinada foi a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), que tradicionalmente tem financiamentos próprios para a P&D/S, como parte de seu orçamento institucional.

Ademais, foi realizada busca no portal do Conselho Nacional das Fundações Estaduais de Amparo à Pesquisa em <https://confap.org.br/pt/faps>, que permite acessar e identificar iniciativas de fomento à pesquisa e desenvolvimento (P&D) nos sítios eletrônicos de cada uma das vinte e seis Fundações de Amparo à Pesquisa (FAP) das unidades federativas do país.

Complementarmente, foram também mapeadas iniciativas de apoio ao financiamento de pesquisas na internet, que incluem algumas ações pontuais oriundas dos setores privado ou público,

identificadas no sítio de pesquisa Google. Foi realizada busca assistemática, usando como palavras-chave uma combinação dos termos: “financiamento de pesquisa e desenvolvimento”, “pesquisa e inovação”, “epidemia pelo coronavírus”, “SARS-CoV-2”, “coronavírus” e “COVID-19”.

Todos os documentos públicos foram sistematizados e organizados em planilha eletrônica por meio do aplicativo Microsoft Excel®. Essa etapa envolveu a apuração dos valores financiados. Quando em moeda estrangeira, foi feita conversão usando o conversor do Banco Central do Brasil, disponível em <https://www.bcb.gov.br/>. As análises foram feitas por meio de estatística descritiva.

Os objetos de financiamentos dos editais foram categorizados segundo grandes áreas e linhas temáticas específicas contempladas no Quadro 1, elaborado a partir de adaptação da plataforma internacional de pesquisa *The Global Health Network*¹⁰ e construído *a posteriori*, a partir do exame cuidadoso de cada edital/chamada identificado.

Quadro 1. Categorias das áreas temáticas identificadas nos editais e/ou chamadas públicas para financiamento de pesquisa científico-tecnológica e inovação em saúde no enfrentamento à COVID-19.

Grandes áreas temáticas	Temáticas específicas	Abordagens envolvidas
Insumos para enfrentamento da COVID-19	Testes diagnósticos	Novos testes sorológicos ou moleculares. Construção de soroteca e banco de secreções respiratórias para avaliar novos testes. Inclui estudos de acurácia.
	Equipamentos e dispositivos médicos	Desenvolvimento de ventiladores/respiradores, peças, monitores, outros insumos para fabricação de equipamentos e dispositivos médicos.
	Medicamentos, vacinas e produtos imunobiológicos	Novos medicamentos, vacinas e imunobiológicos. Abrange estudos de terapêuticas já existentes para outras indicações. Inclui pesquisas clínicas.
	Outros insumos e novos materiais	Produtos para antissepsia, nanotecnologia, sistemas de automatização, dentre outros.
Prevenção e segurança sanitária	Prevenção e redução do contágio	Estudos sobre desenvolvimento e uso de equipamentos de proteção individual e coletiva, outros instrumentos ou equipamentos para proteção, tratamento e isolamento de pacientes, técnicas de desinfecção.
Tecnologia da informação e comunicação (TIC)	Aplicação das TIC	Inclui soluções digitais envolvendo inteligência artificial, internet das coisas, desenvolvimento de aplicativos, <i>softwares</i> , dentre outros.
	Telemedicina	Novas aplicações e estudos englobando teleconsultoria, telediagnóstico, telemonitoramento, telerregulação, tele-educação, segunda opinião formativa e teleconsulta.
Sistemas de saúde	Infraestrutura	Atividades relacionadas às pesquisas e adequação na melhoria das instalações de laboratórios, serviços de saúde, cadeia de suprimentos e na logística de materiais e de pacientes.
	Políticas, sistemas de redes e serviços de saúde	Estudos sobre acesso e organização da rede de saúde, protocolos assistenciais e de diagnóstico, planejamento e gestão, processo de cuidado.
Conhecimento epidemiológico da doença	Desenvolvimento de cenários e modelagens	Pesquisas sobre modelagens matemáticas da dinâmica de transmissão, de dados médicos georreferenciados e modelos de previsão para controle, monitoramento e previsão da disseminação viral. Projeções de necessidade e capacidade instalada do sistema de saúde.
	Epidemiologia	Compreende estudos sobre a carga da doença, riscos, sistemas de informação. Avaliação da distribuição espaço-temporal da epidemia, estimativas de tempo de incubação, taxas de transmissão e letalidade da doença. Vigilância epidemiológica da doença.
Caracterização da doença e sua história natural	Virologia, imunidade e inflamação, modelos experimentais, aspectos clínicos	Patogênese, fisiopatologia da doença para avaliar o espectro clínico, gravidade e fatores de risco, fatores de agravamento, resposta imunológica, estratégias de manuseio clínico e tratamento, critérios de cura e efeitos de longo prazo.
Impactos socioeconômicos	Ciências sociais, pesquisas econômicas e de comportamento	Pesquisa baseada em dados sociais e de comportamento. Ética e engajamento social. Inclui estudos econômicos e previsão de impacto das medidas de enfrentamento da epidemia.
Outras áreas de pesquisa com aplicação na saúde	Fomentos que não se encaixem nas categorias acima	Inclui subsídios ao pagamento de bolsas e outras situações não especificadas, impossibilitando classificação.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.



RESULTADOS

Foram identificadas 23 oportunidades de financiamento de P&D/S para enfrentamento à COVID-19, muitas delas tratadas como ações emergenciais no contexto pandêmico, que envolveu 20 diferentes agentes de financiamento. O valor total apurado para este financiamento foi de R\$ 337.460.612,00, dos quais 29,0% oriundos de instituições públicas estaduais (FAP) e 9,6% de instâncias privadas, enquanto o restante se refere a organismos públicos da esfera federal.

A CAPES sozinha respondeu por pouco mais de 1/3 dos volumes financeiros (R\$ 110.425.600,00), que somados a outras quatro instituições — CNPq, Fiocruz, Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) e Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAPDF) — corresponderam a quase 75% dos valores totais (Tabela 1).

A CAPES, órgão vinculado ao Ministério da Educação, lançou o “Programa Estratégico Emergencial de Combate a Surtos, Endemias, Epidemias e Pandemias”, com objetivo de incrementar a

formação de recursos humanos qualificados e financiar projetos de pesquisa frente à COVID-19. O programa está estruturado em duas vertentes, das quais a primeira, as “Ações Estratégicas Emergenciais Imediatas”, para concessão emergencial de bolsas de mestrado e doutorado no âmbito dos programas de pós-graduação *stricto sensu* para pesquisas estritamente relacionadas à epidemia. A segunda, as “Ações Estratégicas Emergenciais Induzidas em Áreas Específicas”, consiste no lançamento de três editais para submissão de projetos temáticos: Edital de Seleção Emergencial nº 09/2020 - Epidemias; Edital de Seleção Emergencial nº 11/2020 - Fármacos e Imunologia, e Edital de Seleção Emergencial nº 12/2020 - Telemedicina e Análise de Dados Médicos^{11,12,13}.

O CNPq, vinculado ao Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC) e instância tradicional no fomento às pesquisas no Brasil, ofertou a chamada¹⁴ MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit nº 07/2020. Os recursos totais foram de R\$ 50.000.000,00, tendo como fonte o MCTIC (com R\$ 30.000.000,00) e a diferença provida pelo Ministério da Saúde (MS). A chamada conjunta envolveu sete temas ou linhas

Tabela 1. Valores previstos pelas agências de fomento/órgão financiador de pesquisas científicas, desenvolvimento tecnológico e inovação para enfrentamento da COVID-19, Brasil, até 23 de abril de 2020.

Esfera	Agente financiador	Valor	%	% Acumulado
Pública federal	CAPES	110.425.600,00	32,7	32,7
Pública federal	CNPq	50.000.000,00	14,8	47,5
Pública estadual	FAPDF	30.000.000,00	8,9	56,4
Pública estadual	FAPERJ	30.000.000,00	8,9	65,3
Pública federal	Fiocruz	30.000.000,00	8,9	74,2
Pública estadual	FAPESP	20.000.000,00	5,9	80,1
Pública federal	Finep	15.000.000,00	4,4	84,6
Privada	SENAI	15.000.000,00	4,4	89,0
Pública estadual	FA	8.000.000,00	2,4	91,4
Privada	Vale S.A.*	5.446.100,00	1,6	93,0
Privada	ABDI	5.000.000,00	1,5	94,5
Pública estadual	FAPERGS	5.000.000,00	1,5	96,0
Privada	EMBRAPII	4.000.000,00	1,2	97,2
Pública estadual	FAPEMIG	2.000.000,00	0,6	97,8
Privada	Sebrae	2.000.000,00	0,6	98,3
Pública federal	Enap	1.750.000,00	0,5	98,9
Pública estadual	FAPEAM	1.618.912,00	0,5	99,3
Pública estadual	FAPESQ	1.000.000,00	0,3	99,6
Privada	Instituto Serrapilheira**	1.000.000,00	0,3	99,9
Pública estadual	FAPESB	220.000,00	0,1	100,0
Total Geral		337.460.612,00	100,0	-

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior; CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; FAPDF: Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal; FAPERJ: Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro; Fiocruz: Fundação Oswaldo Cruz; FAPESP: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo; Finep: Financiadora de Estudos e Projetos; SENAI: Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial; FA: Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Estado do Paraná; ABDI: Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial; FAPERGS: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul; EMBRAPII: Empresa Brasileira de Pesquisa e Inovação Industrial; FAPEMIG: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais; Sebrae: Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas; Enap: Escola Nacional de Administração Pública; FAPEAM: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas; FAPESQ: Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado da Paraíba; FAPESB: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia.

* Os valores da empresa Vale S.A foram de USD 1,000,000.00, convertidos a reais em 23/04/2020 no conversor do Banco Central do Brasil (1 USD = R\$ 5,4461), disponível em <https://www.bcb.gov.br/>.

** Identificação do fomento realizada por meio de levantamento no portal da instituição a partir de informação verificada após pesquisa no Google.



de pesquisa que, além da abordagem de enfrentamento à COVID-19, incluíram em seu escopo pesquisas sobre outras síndromes respiratórias agudas graves.

Ressalta-se ainda a Fiocruz, autarquia federal integrante do MS, que lançou, por intermédio do Programa Fiocruz de Fomento à Inovação “Inova Fiocruz”, dois editais temáticos de emergências, um que busca trazer ações, decisões e respostas rápidas e o outro para selecionar propostas para a geração de conhecimento visando o entendimento da doença.

E mais, a Escola Nacional de Administração Pública (Enap), vinculada ao Ministério da Economia, lançou edital de financiamento na forma “Desafios para o enfrentamento à COVID-19”, visando capitanear soluções inovadoras para combater a nova doença.

A Finep, também ligada ao MCTIC, lançou juntamente com a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), um edital de pesquisa para o desenvolvimento de tecnologias para produtos, serviços e processos para o combate à COVID-19, com valores na ordem de R\$ 20.000.000,00 (50% para cada)¹⁵. Os recursos são para empresas no estado de São Paulo que pretendam desenvolver processos e serviços inovadores para disponibilizar produtos no mercado de forma emergencial e célere. Além disso, a FINEP lançou Seleção Pública de subvenção econômica à inovação para desenvolvimento de soluções inovadoras relacionadas a equipamentos e sistemas de proteção individual (EPI) e coletiva (EPC), visando a segurança biológica e proteção de equipes da cadeia de atendimento médico-hospitalar.

Das 26 Fundações de Amparo à Pesquisa presentes nos estados e Distrito Federal (exceto Roraima), nove envidaram esforços com aporte de recursos financeiros para promover a P&D/S relacionada à COVID-19. Algumas FAP, como a de Pernambuco, apesar de não terem lançado mão de novos recursos, publicou edital para redirecionar projetos contratados, anteriores à pandemia. A FAPERJ e a FAPESP promoveram suplementação para que pesquisas em curso também pudessem ser redirecionadas ao enfrentamento do novo coronavírus.

A FAPERJ publicou a chamada “Ação Emergencial Covid-19/SARS-COV-2 FAPERJ/SES”, dividida em três partes que abarcam diversas temáticas visando o fortalecimento de redes de pesquisa e o incentivo à empresas, tais como *startups*, micro, pequena e média empresas privadas¹⁶.

Também foi observada participação de algumas empresas no fomento à pesquisa, com forte incentivo ao desenvolvimento tecnológico e inovação. A empresa Vale S.A e outras entidades com personalidade jurídica privada, mas sem fins lucrativos, como a Empresa Brasileira de Pesquisa e Inovação Industrial (EMBRAPPI), Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI), Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas (Sebrae) e o Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial (SENAI), em parcerias entre si, marcaram papel importante (Quadro 2).

Não foi possível distribuir o montante total de recursos identificados nos fomentos pelas temáticas específicas, exceto em situações particulares quando o edital e/ou chamada trazia definido,

desde o princípio, o foco do financiamento, por exemplo: a seleção pública da Finep que era exclusiva para financiamento de EPI e EPC¹⁷. Isso porque a grande maioria dos processos seletivos está em curso e ainda não possui resultados das pesquisas que serão efetivamente financiadas, cuja informação seria condição para a distribuição em questão.

No que diz respeito às categorias de temáticas apuradas nos editais e/ou chamadas públicas para financiamento de pesquisa científico-tecnológica e inovação em saúde no enfrentamento à COVID-19, foi observado que todas as oito grandes áreas contaram com presença de financiamentos.

Destacam-se, em ordem de predominância, as seguintes linhas temáticas: aplicação das tecnologias de telecomunicação e informação (TIC); testes diagnósticos; prevenção e redução do contágio e telemedicina; medicamentos, vacinas e produtos imunobiológicos; epidemiologia; e políticas, sistemas de redes e serviços de saúde. A categoria “outros” envolveu maciçamente editais e/ou chamadas dirigidos ao pagamento de bolsas, que também contribui para o esforço de P&D/S (Tabela 2).

Diversas FAP (Amazonas, Bahia, Paraíba, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e São Paulo) estimularam oportunidades de fomento relacionadas à pesquisa científica e tecnológica sobre as TIC, que permite o desenvolvimento de ações de apoio aos serviços de saúde. Muitas envolviam desenvolvimento de aplicativos e metodologias educacionais ou equipamentos, com vistas a desenvolver tecnologias para melhoria da formação e assistência à saúde. Ressalta-se também ações para soluções digitais envolvendo inteligência artificial; internet das coisas; aplicativos para polícia, bombeiros, médicos e enfermeiros, e aplicativos para serviços públicos de suporte à saúde, muito atrelados ao desenvolvimento tecnológico. Essa temática específica também esteve fortemente presente nos financiamentos privados, que por meio de “desafios” (como Enap e Vale S.A.) buscavam o desenvolvimento de soluções tecnológicas para o monitoramento (inclusive comportamental), controle e prevenção durante o contexto pandêmico.

A temática da telemedicina também mereceu destaque. A CAPES publicou edital emergencial específico (Edital nº 12/2020) diretamente relacionado a aplicações da telemedicina, como na radiologia e análise de dados médicos para diagnóstico e auxílio a tomadas de decisão. Os agentes de financiamento indicaram fomento para melhorias nos serviços remotos de saúde voltados à expansão do diagnóstico, tratamento, prevenção e demais atividades que conduzam à escalabilidade do atendimento; envolvendo operação remota de ressonância magnética e tomografia computadorizada e mecanismos de apoio a pacientes em confinamento domiciliar ou quarentena hospitalar, dentre outros.

Como esperado, insumos para o enfrentamento da COVID-19 – testes diagnósticos, fármacos (novos e outros com nova indicação terapêutica) e novas vacinas e imunobiológicos – obtiveram bastante destaque. A Fiocruz, CNPq, diversas FAP (Amazonas, Bahia, Paraíba, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, São Paulo) e outras instâncias privadas se mobilizaram neste

**Quadro 2.** Agências de fomento/órgão financiador para pesquisas científicas, desenvolvimento tecnológico e inovação direcionadas ao enfrentamento da COVID-19 segundo instrumento e objetivo da chamada, Brasil, até 23 de abril de 2020.

Agentes de financiamento	Instrumento legal	Objetivo central
CNPq	Chamada MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit nº 07/2020	Apoiar o desenvolvimento de pesquisas científicas e/ou tecnológicas relacionadas à COVID-19 e outras síndromes respiratórias agudas graves.
CAPES	Edital nº 9/2020 - Epidemias	Apoiar pesquisa científica e tecnológica e formação de recursos humanos com foco na prevenção e combate a surtos, endemias, epidemias e pandemias.
	Edital nº 11/2020 - Fármacos e imunologia	Apoiar pesquisa científica e tecnológica e formação de recursos humanos com foco no estudo de fármacos vacinas, produtos imunobiológicos e temas correlatos.
	Edital nº 12/2020 - Telemedicina e análise de dados médicos	Apoiar pesquisa científica e tecnológica e formação de recursos humanos exclusivamente ao desenvolvimento de estudos, procedimentos e inovações tecnológicas em telemedicina e análise de dados médicos e temas correlatos.
Enap	Edital de chamamento público nº 26/2020	Seleção de propostas de soluções inovadoras para a resolução de desafios públicos.
Finep	Seleção Pública MCTIC/FINEP/FNDCT Subvenção Econômica à Inovação - nº 01/2020	Desenvolvimento de soluções inovadoras, com risco tecnológico, para o desenvolvimento de equipamentos e sistemas de proteção individual e coletiva, visando a segurança biológica e a proteção de equipes da cadeia de atendimento médico-hospitalar.
Finep FAPESP	Chamada FAPESP nº 11/2020 - Colaboração FAPESP + Finep	Projetos de pesquisa tecnológica para pequenas empresas no estado de São Paulo de tecnologias para produtos, serviços e processos inovadores.
Fiocruz	Chamada nº 02/2020 - Programa Inova Fiocruz	Trazer ações, decisões e respostas rápidas. Encomendas Estratégicas Ideias e Produtos Inovadores.
	Chamada nº 03/2020 - Programa Inova Fiocruz	Selecionar propostas para geração de conhecimento visando acúmulo de conhecimentos necessários ao entendimento da doença.
FA	Chamada Pública nº 09/2020	Pagamento de Bolsas - projetos de extensão prioritariamente a egressos e alunos de cursos da área de Saúde.
FAPERJ	Ação Emergencial COVID-19/ SARS-CoV-2 FAPERJ/SES	Três chamadas: pesquisas das redes em viroses emergentes e reemergentes, aporte para projetos em andamento e constituição de redes de pesquisa para novos projetos envolvendo <i>startups</i> , micro, pequena e média empresa.
FAPESB	Edital FAPESB nº 01/2020	Apoio à pesquisa científica, tecnológica e/ou de inovação.
FAPEMIG	Chamada FAPEMIG nº 01/2020	Fortalecer ações inovadoras nas Instituições Científicas, Tecnológicas e de Inovação Públicas de Minas Gerais.
FAPESP	Chamada FAPESP nº 12/2020	Suplementação para que pesquisas em curso sejam redirecionadas ao enfrentamento do coronavírus e/ou possíveis caminhos para sua gestão ou prevenção, nas modalidades temático, jovem pesquisador, Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão ou Centro de Pesquisa em Engenharia.
FAPEAM	Edital nº 005/2020	Fomentar pesquisas e/ou serviços estratégicos que subsidiem a política pública de saúde no Amazonas.
FAPERGS	Edital emergencial FAPERGS nº 06/2020	Apoiar projetos de pesquisa científica, tecnológica ou de inovação, mediante a seleção de propostas para apoio financeiro.
FAPDF	Convênio nº 03/2020	Cooperação técnico-científica entre FAPDF e Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos para apoiar projetos e ações de pesquisa, inovação e extensão relativas à COVID-19.
FAPESQ	Edital nº 003/2020	Contribuir para rápida implementação de soluções de monitoramento, análise e recomendações por meio de fomento à pesquisa socialmente referenciada.
EMBRAPII Sebrae	Contrato EMBRAPPII e SEBRAE (número não identificado)	Para projetos de <i>startups</i> e pequenas empresas, associadas ou não a médias e grandes empresas, para criação de soluções relacionadas a <i>softwares</i> , sistemas inteligentes, <i>hardwares</i> , peças e equipamentos médicos, entre outros.
ABDI SENAI	Edital de Inovação para a Indústria: missão contra COVID-19 - ABDI + SENAI	Apoiar projetos compostos por consultoria, metrologia/ensaios/análises e/ou pesquisa, desenvolvimento e inovação que desenvolvam soluções de impacto.
Instituto Serrapilheira	Instrumento não identificado*	Analisar a evolução de prevalência de infecção de COVID-19 na população gaúcha, com perspectivas de reprodução no país inteiro, por solicitação do Ministério da Saúde. Também patrocinado pela Unimed Porto Alegre e Instituto Cultural Floresta.
Vale S.A.	Chamada Vale desafio COVID-19	Selecionar iniciativas nas temáticas: “prevenção e rastreamento de risco”, “triagem e diagnóstico” e “monitoramento e acompanhamento de pacientes”, “cuidados intensivos”. Soluções com maturidade para rápida implantação e de custo baixo ou zero para o usuário final.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior; Enap: Escola Nacional de Administração Pública; Finep: Financiadora de Estudos e Projetos; FAPESP: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo; Fiocruz: Fundação Oswaldo Cruz; FA: Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Estado do Paraná; FAPERJ: Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro; FAPESB: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia; FAPEMIG: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais; FAPEAM: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas; FAPERGS: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul; FAPDF: Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal; FAPESQ: Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado da Paraíba; EMBRAPPII: Empresa Brasileira de Pesquisa e Inovação Industrial; Sebrae: Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas; ABDI: Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial; SENAI: Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial.

* Identificação do fomento realizada por meio de levantamento no portal da instituição a partir de informação verificada após pesquisa no Google.



Tabela 2. Grandes áreas e linhas temáticas nos editais e/ou chamadas públicas para financiamento de pesquisa científico-tecnológica e inovação em saúde no enfrentamento da COVID-19, Brasil, até 23 de abril de 2020.

Grandes áreas temáticas	Linhas temáticas	N	%*
Insumos para enfrentamento da COVID-19	Testes diagnósticos	14	60,9
	Equipamentos e dispositivos médicos	9	39,1
	Medicamentos, vacinas e produtos imunobiológicos	11	47,8
	Outros insumos e novos materiais	3	13,0
Prevenção e segurança sanitária	Prevenção e redução do contágio	12	52,2
Tecnologia da informação e comunicação (TIC)	Aplicação das TIC	16	69,6
	Telemedicina	12	52,2
Sistemas de saúde	Infraestrutura	3	13,0
	Políticas, sistemas de redes e serviços de saúde	10	43,5
Conhecimento epidemiológico da doença	Desenvolvimento de cenários e modelagens	6	26,1
	Epidemiologia	11	47,8
Caracterização da doença e sua história natural	Virologia, imunidade e inflamação, modelos experimentais, aspectos clínicos	8	34,8
Impactos socioeconômicos	Ciências sociais, pesquisas econômicas e de comportamento	7	30,4
Outras áreas de P&D/S com aplicação na área da saúde	Fomentos que não se encaixem nas categorias acima	12	52,2

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

TIC: Tecnologia da informação e comunicação.

* Percentual calculado em relação ao total de 23 ocorrências de financiamento de pesquisa e desenvolvimento tecnológico em saúde.

sentido (Vale S.A, SENAI, ABDI, EMBRAPPII e Sebrae). Em geral, o fomento tem intenção de promover esforços para ampliar oferta de novos testes diagnósticos. Além disso, observaram-se ações para agilização da capacidade técnica na produção, incluindo redução do tempo entre a coleta do material e resultado do teste, e estudos de acurácia diagnóstica.

O desafio de desenvolver medicamentos e produtos imunobiológicos (vacinas) implica na identificação de candidatos terapêuticos, seja pelo reposicionamento de medicamentos e esquemas já existentes contra a COVID-19 (por exemplo: cloroquina, hidroxicloroquina, nitazoxanida etc.), seja pelo desenvolvimento de novos protótipos de fármacos antivirais e outras formulações. As vacinas preventivas e/ou terapêuticas também representaram campo de muito investimento, sendo considerada outra ferramenta estratégica. Os estudos pré-clínicos e/ou clínicos envolvidos no desenvolvimento de vacinas e medicamentos fizeram parte dessa temática. Diversas instâncias formularam editais e chamadas com esse foco, tais como CNPq, Fiocruz, FAPESP. A CAPES¹² lançou o Edital emergencial nº 11/2020, com foco no estudo de fármacos, vacinas e produtos imunobiológicos para a COVID-19, no valor de R\$ 25.844.000,00. Interessante destacar que não foi identificado qualquer fomento oriundo do setor privado especificamente mencionando medicamentos e vacinas, ainda que o objeto de alguns sejam genéricos e possam, na análise e decisão, vir a contemplar essa temática.

Equipamentos médicos, como ventiladores mecânicos, se mostram extremamente necessários no enfrentamento, face a sua utilização na emergência sanitária. Possibilidades de financiamento, como os da empresa Vale S.A (chamada desafio COVID-19)¹⁸ e da parceria entre FAPESP e Finep, condicionavam subsidiar as pesquisas inovativas para produtos e equipamentos médicos, desde que estas estivessem em estágio de maturidade para rápida entrada no mercado.

Ações para desenvolvimento de equipamentos e sistemas de proteção individual e coletiva, visando a segurança biológica e proteção de equipes da cadeia de atendimento médico-hospitalar, tiveram por foco o desenvolvimento de soluções inovadoras. A Finep enviou esforços diretos nessa temática, por meio de seleção pública, com subvenção econômica específica de R\$ 5.000.000,00 para empresas. Outros agentes, como FAPERJ, CNPq, Enap e o setor privado, também buscaram destinar recursos.

Ampliação do conhecimento epidemiológico sobre a COVID-19 foi alvo de financiamentos de todos os agentes públicos federais e de algumas FAP. Os editais têm por foco subsidiar estudos epidemiológicos capazes de acompanhar a disseminação da doença e sua contenção e ações relevantes para a vigilância em saúde. Outro destaque foi a iniciativa do governo do estado do Rio Grande do Sul e outros agentes, intermediados pelo Instituto Serrapilheira, com valores de R\$ 1.000.000,00, que encomendou estudo à Universidade Federal de Pelotas (com outras universidades do estado) para levantamento sobre a prevalência de infecção pelo SARS-CoV2¹⁹.

O enfrentamento à epidemia tem desafiado os sistemas de saúde de todas as esferas, tendo em vista o ambiente desconhecido que as redes de saúde, em suas diversas dimensões, enfrentam. A FAP do Estado do Rio Grande do Sul, FAPESP, CNPq e Fiocruz foram instituições públicas que aplicaram recursos nesta temática. Questões de acesso, rede de serviços de assistência, cuidado em saúde, tanto de paciente como dos profissionais que estão na linha de atendimento, foram elencados como foco para o desenvolvimento de estudos, bem como elementos de gestão, como eficiência e efetividade do sistema de saúde.

DISCUSSÃO

A palavra “crise”, quando escrita em chinês, é composta por dois caracteres, um representando perigo e outro, oportunidade. Ainda que essa percepção seja considerada equivocada, no caso



da pandemia em curso, investimentos em P&D/S podem tornar tal analogia menos irrealista.

Certamente, o caráter de uma nova doença antes inexistente, sua extensão, que já atingiu 214 países, magnitude em termos de casos e óbitos, e a grande dificuldade encontrada por todos os sistemas de saúde para seu enfrentamento contribuem para relevância que a P&D/S relacionada à COVID-19 tem recebido em termos de estímulo e incentivo financeiro por todo mundo, desde o início da pandemia. Nesse esforço, a OMS se destaca, a partir da mobilização do *P&D Blueprint*, um plano global de estratégia e preparação, iniciado com a epidemia de Ebola na África e depois com o Zika vírus. Esse plano permite a rápida ativação de atividades de P&D durante epidemias e visa melhorar a coordenação entre cientistas e profissionais de saúde de todo mundo, acelerando o processo e desenvolvendo novas normas e padrões para aprender e melhorar a resposta global²⁰. Nesse sentido e considerando o impacto que a epidemia tem causado (e ainda é esperado causar), no contexto nacional, verifica-se que iniciativas nacionais de P&D/S estão começando a se multiplicar, mesmo considerando o curto espaço de tempo desde o início da pandemia.

Sobre o volume de fomentos em P&D/S para a COVID 19 – R\$ 337.460.612,00 –, alguns aspectos merecem ser trazidos à discussão, para sua melhor contextualização. Dispendios (federais, estaduais e empresariais) em P&D no Brasil contabilizaram, segundo o MICTC, valores de R\$ 82,8 bilhões em 2017 (0,82% do produto interno bruto), todavia, com tendência decrescente desde 2015. Os dispendios públicos somaram R\$ 41,2 bilhões, dos quais R\$ 25,7 bilhões tiveram origem federal, sendo 55,8% do Ministério da Educação e 17,7% do MCTIC. O MS respondeu por R\$ 2,165 bilhões (8,4% dos dispendios federais)²¹.

Dentre os financiadores da P&D/S no Brasil, o MS tem desempenhado papel crescente como construtor de política e financiador nesse setor desde 2005. Buscas realizadas na Plataforma Pesquisa Saúde sobre o financiamento global direto em pesquisa em saúde mostram que houve investimento global (na forma de contratação direta, fomento descentralizado: Programa Pesquisa para o SUS - PPSUS e fomento nacional) de R\$ R\$ 1.340.329.324,49 entre 2005 e 2019 em valores correntes. Entretanto, observa-se tendência declinante ao longo do tempo tanto no número de pesquisas financiadas quanto no fomento – R\$ 635.429.763,28 (2.703 pesquisas) de 2005 a 2009, R\$ 390.212.471,51 (1.746) de 2010 a 2014, e R\$ 314.687.089,70 (937 pesquisas) de 2015 a 2019²². Ainda que possam parecer pequenos, os valores aplicados em P&D/S no Brasil relacionados à COVID-19, por todos os agentes financiadores, incluindo os privados, do início da epidemia até 23 de abril representam seis vezes todo valor investido em P&D/S pelo MS em 2019 (R\$ 55.815.609,24) identificado nessa base.

A grande maioria dos recursos direcionados a essa P&D/S provém de fontes públicas, com destaque para a Capes e o CNPq, que juntos somaram 47,5% do total de investimentos e historicamente são importantes financiadores da pesquisa setorial. O MS, contudo, foi responsável por valores bastante pequenos: R\$ 20.000.000,00 na Chamada MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit nº 07/2020¹⁴ e outros R\$ 30.000.000,00 via editais da Fiocruz.

Aspecto importante a ser assinalado sobre essa participação é matéria veiculada no Jornal Valor Econômico de 9 de março de 2020, em que o Ministro da Saúde à época, Luiz Henrique Mandetta, declarou que “sem recursos, o país ficará fora da pesquisa contra o vírus” e que não entraria “na corrida pelo desenvolvimento de uma vacina ou retroviral, onde já há outros países na vanguarda”. O ex-ministro argumentou que diversos agentes e países (Banco Mundial, EUA e Comunidade Europeia) vinham investindo recursos da ordem de bilhões de dólares nessa pesquisa, advogava que seria de pouco valor o país utilizar seus limitados recursos de ciência para atuar “em redundância” com megalaboratórios, devendo “preparar seu parque tecnológico para, no momento em que a vacina for desenvolvida, ter a capacidade de produzi-la”²³. Posição certamente complicada de ser defendida, como assinalou Reinaldo Guimarães, ex-secretário de Ciência e Tecnologia do MS entre 2007 e 2010, que seria pouco razoável esperar que o Brasil tenha direito de comercializar novos produtos patenteados que cheguem ao mercado para o enfrentamento da epidemia ou que um país não envolvido no esforço global de P&D de insumos diagnósticos, terapêuticos ou de vacinas poderá ter capacidade de produzi-los industrialmente²⁴.

Interessante ainda que essa postura do MS seja bastante diversa daquela presente à época do surto de Zika vírus, ocorrido em 2015, quando foi organizado grande esforço intersetorial, com a participação de diversas pastas das diferentes esferas de governo, comunidade acadêmica, indústria e sociedade civil. Nesse momento, ocorreu alinhamento dos esforços dos institutos de pesquisa. Isso propicia otimização dos recursos financeiros e reduz duplicidades em situações emergenciais, fortalecendo, assim, o enfrentamento e a implantação de políticas públicas.

Em resposta a essa manifestação do MS, um conjunto de entidades científicas (Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, Associação Brasileira de Saúde Coletiva, Federação das Sociedades de Biologia Experimental, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Sociedade Brasileira de Bioética) solicitou em carta ao secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde, que o MS incorporasse e financiasse emergencialmente ações no campo da P&D/S entre as prioridades na aplicação dos recursos financeiros extraordinários anunciados para enfrentar a epidemia, chegando a sugerir valores (R\$ 100.000.000,00) a serem distribuídas em projetos de resposta rápida e à pesquisa translacional²⁵.

Traduzir conhecimento em ação não é trivial e requer desenvolvimento de medidas colaborativas de construção de conhecimento entre agentes de interesse que envolvam a interface entre pesquisadores, formuladores de políticas e comunidades²⁶.

A posição de abdicação do esforço de pesquisa relacionada à COVID-19 enunciada pelo MS pode ter tido repercussões desfavoráveis fora fronteiras nacionais. A pandemia tem reforçado a necessidade de acelerar o desenvolvimento de vacinas contra o SARS-CoV-2, considerada fundamental para o controle futuro dessa doença, e a OMS mobilizou ampla coalizão de cientistas, pesquisadores e parceiros industriais para desenvolver e avaliar imunobiológicos. Sete vacinas, das mais de 120 candidatas, já estão em avaliação clínica e 82 em avaliação pré-clínica. Em



fins de abril, a OMS fez uma reunião para discutir que a vacina a ser desenvolvida receba distribuição igualitária, com objetivo de garantir que todas as pessoas tenham acesso a preços acessíveis, evitando a especulação financeira. Porém, o Brasil não foi convidado a participar e não assinou a declaração pública de colaboração no desenvolvimento da vacina COVID-19²⁷. Ainda assim, alguns dos editais/chamadas oriundos apenas das esferas públicas incluem P&D/S relativo à vacina como um de seus objetos de interesse^{12,14}.

Oito prioridades de ação imediata em termos de P&D/S para a COVID-19 foram estabelecidas, considerando as lacunas de conhecimento existentes e as necessidades para seu enfrentamento²⁸. Todas as áreas temáticas objeto de editais e chamadas identificadas neste trabalho estão entre elas, com destaque para algumas linhas específicas.

Há profusão de financiamentos direcionados a insumos para o enfrentamento da COVID-19, que certamente se baseia no fato de que testes diagnósticos, falta de terapias eficazes e de uma vacina para o SARS-CoV-2 tem sido um dos maiores entraves no cenário pandêmico. Destaca-se que essas intervenções têm impacto direto, com respostas mais efetivas nos índices de morbidade e mortalidade. Ademais, representam produtos passíveis de resultarem em fortalecimento da capacidade produtiva nacional, o que guarda relação com sua presença nas chamadas de agentes como Finep e Vale S.A.

Outro tema muito abordado na crise sanitária são os EPI e EPC - estratégicos para proteção de profissionais de saúde, pacientes, equipes de limpeza, agentes de segurança pública, transporte de pacientes, trabalhadores essenciais e o público em geral -, que inclui a desinfecção de ambientes e de utensílios e que foram objeto de editais como o da Finep, Enap, SENAI, Fiocruz etc.

Em tempos da COVID-19, foi predominante nas temáticas de financiamento o fomento para emprego das TIC, que somadas à telemedicina, são áreas que propiciam soluções inovadoras de prestação de serviços de saúde. Ambas, por meio de sua abrangência tecnológica, podem promover benefícios, como: integração de ferramentas computacionais de análise de dados médicos para diagnósticos; processamento de imagens e reconhecimento de padrões para interpretação de exames médicos à distância, sobretudo radiológicos; ferramentas para diagnósticos, por técnicas modernas de análise de dados e inteligência artificial; suporte à modelagem de dados médicos georreferenciados; teleconsultas de pacientes para monitoramento de parâmetros de saúde e/ou doença; apoio na educação em saúde. Isso

é premente nas circunstâncias de isolamento social e quarentena forçada, medidas adotadas mundialmente durante a pandemia²⁹.

Algumas limitações são presentes, pois podem existir outros financiadores públicos e, sobretudo, privados não identificados ou que ainda poderão promover novos incentivos para a P&D/S. Assim, os resultados não reproduzem e nem refletem, necessariamente, o quadro para todo o investimento de pesquisa em saúde relacionado à COVID-19 no país. Os editais/chamadas foram as fontes de dados utilizadas na pesquisa, o que dita restrições em termos de informações disponíveis. Além disso, a grande maioria ainda não teve seus resultados de seleção anunciados, o que impossibilita examinar a distribuição efetiva dos dispêndios por área temática, que poderia ser o melhor indicativo do que efetivamente se priorizará em termos de P&D/S e COVID no Brasil.

CONCLUSÕES

A pandemia do novo coronavírus evidenciou o valor da ciência, da medicina e da saúde. A implementação da investigação no âmbito dessa tragédia social é fundamental tanto para compreender como combater esta doença, bem como para aprender a lidar com futuros surtos deste ou de outros agentes infecciosos. É necessário colocar diferentes questões em diferentes contextos e realizar os diversos tipos de estudos capazes de abordar aspectos prioritários para seu enfrentamento e mitigação de seus efeitos.

Foi relevante identificar que alguns esforços em P&D/S nessa área puderam ser desencadeados em curto prazo no contexto nacional, em que pesem os dispêndios serem pequenos, frente aos desafios postos.

Por outro lado, é importante manter na lembrança que a COVID-19 chegou ao Brasil depois de sucessivos cortes na ciência e na saúde universal, fortemente atacadas nos últimos anos. Investimentos em pesquisa nessa temática podem ajudar a aumentar a capacidade nacional de resposta e salvar vidas, mas se faz extremamente necessário que o país retome e amplie seus investimentos em C&T e, mais especificamente, em P&D/S, como forma de não se distanciar ainda mais dos países mais desenvolvidos e reduzir a dependência nacional e do SUS. Tarefa nada fácil em um contexto governamental que é fortemente contencionista e que sistematicamente, e desde antes do surgimento da COVID-19, ataca a ciência, a educação e a saúde. Urge, pois, reforçar a luta por recursos adequados para o desenvolvimento da ciência e da tecnologia, e para a saúde e educação no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Stein RA. The 2019 coronavirus: learning curves, lessons, and the weakest link. *Int J Clin Pract.* 2020;74(4):1-4. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13488>
2. World Health Organization - WHO. Coronavirus disease 2019 (Covid-19): situation report 107. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 6 maio 2020]. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200506-covid-19-sitrep-107.pdf?sfvrsn=159c3dc_2
3. Ministério da Saúde (BR). Painel coronavirus de dados. Corona Vírus Brasil. 6 maio 2020[acesso 6 maio 2020]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>



4. Ministério da Saúde (BR). Por que pesquisa em saúde? Brasília: Ministério de Saúde; 2007.
5. Guimarães R. Pesquisa em saúde no Brasil: contexto e desafios. *Rev Saude Publica*. 2006;40(esp):3-10. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000400002>
6. Ministério da Saúde (BR). Seleção de prioridades de pesquisa em saúde: guia PPSUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2008[acesso 23 abr 2020]. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/selecao_prioridades_pesquisa_saude_ppsus.pdf
7. Guimarães R. Bases para uma política nacional de ciência, tecnologia e inovação em saúde. *Cienc Saude Coletiva*. 2004;9(2):375-87. <https://doi.org/10.1590/S1413-8123004000200014>.
8. Senado Federal (BR). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília: Senado Federal; 1988.
9. Silva RM, Caetano R. Um exame dos fluxos financeiros do ministério da saúde em pesquisa e desenvolvimento (2003-2005), segundo a agenda nacional de prioridades de pesquisa em saúde. *Cad Saude Publica*. 2011;27(4):687-700. <https://doi.org/10.159/S0102-311X2011000400008>.
10. The Global Health Network - TGKN. Covid-19 outbreak: research knowledge network. London: Global Health Network; 2020[acesso 25 abr 2020]. Disponível em: <https://coronavirus.tghn.org>
11. Ministério da Educação (BR). Edital Capes Nº 9, de 26 de março de 2020. Torna pública a realização de chamamento público de médicos intercambistas, oriundos da cooperação internacional, para reincorporação ao projeto mais médicos para o Brasil, nos termos do artigo 23a da lei Nº 12.871, de 22 de outubro de 2013, acrescido pelo artigo 34 da lei Nº 13.958, de 18 de dezembro de 2019, conforme estabelecido neste edital. *Diário Oficial União*. 27 mar 2020.
12. Ministério da Educação (BR). Edital Capes Nº 11, de 15 de abril de 2020. Capes: fármacos e imunologia: seleção emergencial II: programa estratégico emergencial de combate a surtos, endemias, epidemias e Pandemias. *Diário Oficial União*. 16 abr 2020.
13. Ministério da Educação (BR). Edital Capes Nº 12, de 15 de abril de 2020. Capes: telemedicina e análise de dados médicos: programa estratégico emergencial de combate a surtos, endemias, epidemias e pandemias. *Diário Oficial União*. 20 abr 2020.
14. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (BR). Chamada MCTIC/CNPq Nº 7, de 6 de abril de 2020. Pesquisas para enfrentamento da Covid-19, suas consequências e outras síndromes respiratórias agudas graves. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. 6 abr 2020[acesso 20 abr 2020]. Disponível em: http://www.cnpq.br/web/guest/chamadas-publicas?p_p_id=resultadosportlet_WAR_resultadoscnpqportlet_INSTANCE_0ZaM&filtro=abertas&detalha=chamadaDivulgada&desc=chamadas&idDivulgacao=9382
15. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - Fapesp. Edital de pesquisa para o desenvolvimento de tecnologias para produtos, serviços e processos para o combate à doença por corona virus 2019 (Covid-19). São Paulo: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo; 2020[acesso 10 abr 2020]. Disponível em: <http://www.fapesp.br/14087>
16. Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro - Faperj. Ação emergencial projetos para combater os efeitos da Covid-19. Rio de Janeiro: Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro; 2020[acesso 11 abr 2020]. Disponível em: http://www.faperj.br/downloads/A%C3%87%C3%83O_EMERGENCIAL_FAPERJ_COVID-19_FINAL.pdf
17. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (BR). Seleção pública MCTIC subvenção econômica à inovação 01/2020: EPIs e EPCs no combate do Covid-19. Brasília: Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações; 2020[acesso 23 abr 2020]. Disponível em: http://www.finep.gov.br/images/chamadas-publicas/2020/16_04_2020_Edital_MCTIC_FINEP_FNDCT_EPIs_COVID19.pdf
18. Vale S/A. Chamada vale desafio Covid-19. Rio de Janeiro: Vale; 2020[acesso 24 abr 2020]. Disponível em: http://www.vale.com/PT/sustainability/Documents/covid-19-desafio/Chamada%20VALE%20DESAFIO%20COVID-19_v02.pdf
19. Instituto Serrapilheira. Serrapilheira financiará pesquisa sobre avanço do coronavírus no RS. Portal Instituto Serrapilheira. 10 abr 2020[acesso 23 abr 2020]. Disponível em: <https://serrapilheira.org/serrapilheira-financiara-pesquisa-sobre-avanco-do-coronavirus-no-rs/>
20. World Health Organization - WHO. An R&D blueprint for action to prevent epidemics: update 2017: accelerating R&D and saving lives. Geneva: World Health Organization; 2017[acesso 27 abr 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/teams/blueprint/about>
21. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (BR). Indicadores consolidados: indicadores nacionais de ciência, tecnologia e inovação 2019. Brasília: Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações; 2019[acesso 30 abr 2020]. Disponível em: https://www.mctic.gov.br/mctic/export/sites/institucional/indicadores/arquivos/Indicadores_CTI_2019.pdf
22. Ministério da Saúde (BR). Plataforma pesquisa saude. Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 27 abr 2020]. Disponível em: <https://pesquisasaude.saude.gov.br/pesquisas.xhtml>
23. Truffi R, Exman F, Schuchi M. Sem recursos, país fica fora da pesquisa contra o vírus. *Valor Econômico*. 9 abr 2020[acesso 30 abr 2020]. Disponível em: <https://valor.globo.com/impresso/noticia/2020/03/09/sem-recursos-pais-fica-fora-da-pesquisa-contra-o-virus.ghtml>
24. Guimarães R. O Ministério da Saúde e a pesquisa sobre o Covid-19. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Saúde Coletiva. 10 mar 2020[acesso 30 abr 2020]. Disponível em: <https://www.abrasco.org.br/site/outras-noticias/opiniao/o-ministerio-da-saude-e-a-pesquisa-sobre-o-covid-19-por-reinaldo-guimaraes/45603/>



25. Associação Brasileira de Saúde Coletiva - Abrasco. Entidades científicas pedem que ministério da saúde incorpore P&D entre ações prioritárias contra Covid-19. Abrasco Notícias. 24 mar 2020[acesso 30 de abr 2020]. Disponível em: <https://www.abrasco.org.br/site/noticias/notas-oficiais-abrasco/entidades-cientificas-pedem-que-ministerio-da-saude-incorpore-pd-entre-acoes-prioritarias-contracovid-19/46212/>
26. Miranda ES, Figueiró AC, Potvin L. Are public health researchers in Brazil ready and supported to do knowledge translation? *Cad Saude Publica*. 2020;36(4):1-5. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00003120>
27. World Health Organization - WHO. Public statement for collaboration on Covid-19 vaccine development. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 1 maio 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/13-04-2020-public-statement-for-collaboration-on-covid-19-vaccine-development>
28. World Health Organization - WHO. A coordinated global research roadmap. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 23 abr 2020]. Disponível em: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Coronavirus_Roadmap_V9.pdf
29. Caetano R, Silva AB, Guedes ACCM, Nepomuceno CCP, Ribeiro GR, Santos DL. et al. Desafios e oportunidades para telessaúde em tempos da pandemia pela Covid-19: uma reflexão sobre os espaços iniciativas no contexto brasileiro. *Cad Saude Publica*. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00088920>

Agradecimentos

O artigo foi apoiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), no processo 305439/2017-4.

Contribuição dos Autores

Silva RM, Caetano R, Silva AB - Concepção, planejamento (desenho do estudo) e redação do trabalho. Guedes ACCM, Santos DL, Nepomuceno CC, Ribeiro GR - Aquisição, análise, e interpretação dos dados. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.

Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.

Drug repurposing clinical trials in the search for life-saving COVID-19 therapies; research targets and methodological and ethical issues

Ensaio clínico para reposicionamento de medicamentos para COVID-19 na busca de terapias para salvar vidas; alvos de pesquisa, e questões metodológicas e éticas

Francisco José Roma
Paumgarten^{1,*} 

Isabella Fernandes Delgado^{1,**} 

Luciana da Rocha Pitta^{II} 

Ana Cecilia Amado Xavier de
Oliveira^I 

ABSTRACT

Introduction: So far, there is no vaccine, nor are there effective drugs to treat COVID-19, an emerging viral respiratory infection deadlier than influenza. **Objective:** To take a snapshot picture of planned and ongoing clinical research addressing drugs potentially useful for treating SARS-CoV-2 infections. **Method:** A search was conducted (20 April 2020) in an international registry of clinical studies (<https://ClinicalTrials.gov>, US NIH). After excluding observational studies and other interventions that fell outside the scope of this study, 294 research protocols (out of 516 retrieved protocols) were selected for analysis. **Results:** Of 294 included trials, 249 were Randomized Controlled Trials (RCT), 118 of which were double-, triple- or quadruple-blinded studies. The interventions (drug therapies) were compared with “standard-of-care” (SOC) or with the placebo plus SOC, or yet with presumed “active” comparators. RCT focused on the primary treatment of the disease (inhibitors of viral replication) or on the therapy for resolution of hyperinflammation in pneumonia/Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and thromboembolism associated with SARS-CoV-2. The trials found in the database involve existing antiviral compounds and drugs with multiple modes of antiviral action. Antiparasitic drugs, which inhibited viral replication in cell-culture assays, are being tested as well. Regarding the adjunctive immunomodulatory, anti-inflammatory and antithrombotic therapies, a number of drugs with distinct pharmacological targets are under investigation in trials enrolling patients with severe COVID-19. **Conclusions:** Although many clinical studies of drugs for COVID-19 are planned or in progress, only a minority of them are sufficiently large, randomized and placebo-controlled trials with masking and concealment of allocation. Owing to methodological limitations, only a few clinical trials found in the registry are likely to yield robust evidence of effectiveness and safety of drugs repurposable for COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19; Clinical Trials; Antiviral Drugs; Pneumonia; Acute Respiratory Distress Syndrome

RESUMO

Introdução: Até agora, não há vacinas ou medicamentos eficazes para tratar COVID-19, uma infecção viral respiratória emergente mais letal do que a gripe. **Objetivo:** Desenhar um quadro das pesquisas planejadas e em curso sobre medicamentos potencialmente úteis para tratar infecções por SARS-CoV-2. **Método:** Um levantamento foi realizado (20 de abril de 2020) em um registro internacional de estudos clínicos (<https://ClinicalTrials.gov>, US NIH). Após excluir estudos observacionais e outras intervenções fora do escopo deste estudo, 294 protocolos (de 516 identificados na busca) foram selecionados para análise. **Resultados:** De 294 ensaios incluídos, 249 eram Ensaios Controlados Randomizados (ECR), dos quais 118 eram estudos duplo-, triplo- ou quadruplo-cego. As intervenções (medicamentos testados) foram comparadas com o “tratamento padrão” (TP) ou com

^I National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^{II} Post-Graduation Program in Health Surveillance, National Institute of Quality Control in Health, Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

* E-mail: paum@ensp.fiocruz.br

** E-mail: isabella.delgado@fiocruz.br

Recebido: 11 maio 2020

Aprovado: 19 maio 2020



placebo mais TP, ou ainda com comparadores supostamente ativos. ECR abordaram o tratamento primário da doença (inibidores da replicação viral) ou a resolução da super-inflamação na pneumonia e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), e do tromboembolismo associados ao SARS-CoV-2. Os ensaios localizados no registro envolviam fármacos antivirais com múltiplos modos de ação e medicamentos anti-parasitários que inibem a replicação viral em cultura de células. Em relação às terapias imunomodulatória, antiinflamatória e antitrombótica adjuvantes, inúmeros medicamentos com alvos farmacológicos distintos também estão sendo investigados em ensaios envolvendo pacientes graves com COVID-19. **Conclusões:** Embora muitos ensaios clínicos de medicamentos para COVID-19 tenham sido planejados e estejam em andamento, apenas uma minoria deles são estudos suficientemente grandes, randomizados, controlados com placebo e com mascaramento, e ocultação da alocação. Em virtude das limitações metodológicas apontadas, provavelmente apenas uns poucos ensaios clínicos fornecerão evidências robustas da eficácia e segurança de medicamentos potencialmente redirecionáveis para COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Estudos Clínicos; Drogas Antivirais; Pneumonia; Síndrome Respiratória Aguda Grave

INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic might be anything but unforeseeable. Throughout history, mankind has faced many devastating pandemics, such as the Middle Age bubonic plague (‘Black death’), the 20th century Spanish flu (H1N1 first pandemic) and AIDS (HIV), and the swine flu (H1N1 second pandemic) in the past decade. Notwithstanding a similar deadly viral infection (SARS-CoV-1) had lit a warning light in 2002-4, no vaccine was created, nor were drugs against coronaviruses developed¹.

If vaccines are not available, strategies to curb the spread of contagious illnesses rely on quarantine, a traditional health practice dating back to 1377², disease-specific preventive actions and medications.

When swine flu (H1N1) emerged in 2009, there existed neuraminidase-inhibiting antiviral drugs (oseltamivir, zanamivir) for treatment and prophylaxis of influenza infections³. Neuraminidase blockage prevents virion release from the surface of infected cells thereby halting their replication³. Although expectations on oseltamivir for prophylaxis and treatment of swine flu were largely unmet^{4,5,6,7}, a vaccine was developed and H1N1 was finally tamed.

Contrasting to the poor performance of antiviral medicines in H1N1 pandemic, the extensive use of effective antiretroviral therapies (ART) was a notable public health triumph. ART combines three or more drugs (new molecular entities, NME) acting on distinct molecular targets, and by doing so it maximally suppresses HIV replication. The combination of antiretroviral drugs not only stopped disease progression in HIV-infected patients, but it also prevented onward transmission of the virus⁸. It took decades, however, to develop such a set of antiretrovirals with complementary and synergistic modes of action, including inhibition of virus reverse-transcriptidase, protease, integrase and cell entry/fusion. This length of time is not available under the current scenario of COVID-19 pandemic progression.

Development of NME drugs from the bench to the bedside is a long and costly endeavor the success of which can not be taken for granted. Certainly, it is not on the table when we are facing COVID-19, a fast-spreading viral infection that, within a few days, may progress from relatively mild symptoms to a life-threatening Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).

Tackling such a challenging contagious disease, drug repurposing or repositioning (DR) seems to be the most viable approach to find effective therapies in a timely manner. DR implies in identifying new medical uses for existing (in use, discontinued, shelved or experimental) drugs. It requires conducting clinical trials of drug effectiveness and safety for new and still unapproved therapeutic indications⁹.

The advantage of DR over NME drug development is a reduction of development time, costs and uncertainty. Since data on manufacturing process, quality control and analytical methods, as well as nonclinical safety, pharmacokinetics, pharmaceutical formulation and first-use in humans are available for existing medications, these time-consuming steps of drug development are circumvented⁹.

In the quest for life-saving COVID-19 therapies, time is certainly the most valuable commodity. Those researchers and managers who are committed to developing COVID-19 drugs hear the clock ticking constantly while pandemic death toll steadily rises. It is not surprising that the pandemic had broken the emergency glass on all possible options and many drugs are rushing into compassionate use and clinical investigation even when enough preliminary evidence of safety and efficacy for COVID-19 is missing.

This study was performed to identify and analyze drug clinical trials (on April 20th, 2020) addressing the treatment of COVID-19 and infection-related Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). A special focus was placed on identifying which drugs are being considered for repurposing and their pharmacological targets as well as the drawbacks and strengths of ongoing DR studies. Moreover, this report addresses prospects and perils ahead in the desperate race to find a drug useful to attenuate COVID-19 (and ARDS) morbidity and death toll.

METHOD

On April 20th, 2020, a clinical trials database (<https://clinicaltrials.gov>) was searched for identifying which drug treatments (DR, drug repurposing or repositioning) for COVID-19 are under investigation. The foregoing clinical trials registry is run by the United



States National Library of Medicine at the US National Institutes of Health. It is the largest international registry of clinical trials and holds registrations from over two hundred countries. The searching terms used to identify studies of pharmacological therapies for COVID-19 were as follows: Status (“All”); Condition or Disease (“Covid”); Other terms (“Treatment”); Countries (no selection). All retrieved trials that investigated therapeutic options other than drugs (e.g., hyperbaric O₂, mesenchymal stem cells, plasma of convalescent patients and others) were excluded and so were non-interventional trials (i.e., observational, cohort or case-control designs). Information extracted from all potentially relevant studies (records) found in the searched database were: Registry ID number, status (recruiting, not yet recruiting, active, complete, terminated, suspended), drug treatment, clinical indication, study design features (arms, randomization, masking, type of comparator, i.e., placebo or active treatment comparator, number of patients enrolled), estimated date of completion, and, if available, study results. Extracted data were consolidated in spreadsheets for further analysis and qualitative synthesis.

All authors screened the retrieved records for trials which were relevant for the study and took part in data extraction. Data were extracted independently by each investigator and cross-checked by the others.

RESULTS AND DISCUSSION

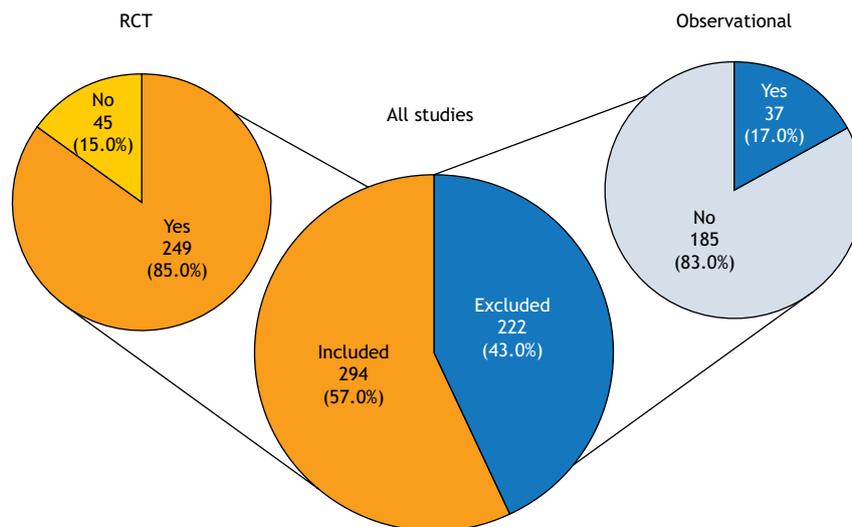
Unsurprisingly, the emergence of COVID-19, a fast-spreading respiratory infection much deadlier than influenza, has unleashed a worldwide race for finding effective pharmacological therapies. This survey (on 20 April 2020) identified 516 studies addressing therapeutic interventions for COVID-19 (Table 1). About 57.0% of these studies were trials of potentially repurposable drugs while the remaining ones were of hyperbaric O₂, mesenchymal stem cells, plasma of convalescent patients, heat-killed *Mycobacterium*, medical devices and observational (prospective cohorts or case-control) designs (n = 37, 17.0% of excluded studies). It was amazing to find such an expressive number of observational studies in ClinicalTrials.gov database because it supposedly should contain only trials, i.e., interventional clinical studies (Figure).

The majority of drugs under clinical investigation for COVID-19 are antiviral agents developed for and used to treat other viruses. Two structurally related old antimalarial compounds (chloroquine and hydroxychloroquine) with mild immunosuppressive properties and putative antiviral activity, and a diversity of drugs belonging to other therapeutic classes are being tested as well (Tables 2 and 3).

Table 1. Results of the search for planned and ongoing clinical research on drugs potentially repurposable for COVID-19.

All search findings N = 516	Included studies N = 294 (57.0%)		Excluded studies N = 222 (43.0%)			
	Randomized 259 (85.0%)	Not randomized 45 (15.0%)	Observational 37 (17.0%)	Interventional 185 (83.0%)		
Sample size of trials included in the analysis						
≤ 25		15		5.1%		
30 ≤ N ≤ 100		82		27.9%		
102 ≤ N ≤ 200		52		17.7%		
202 ≤ N ≤ 300		30		10.2%		
304 ≤ N ≤ 400		30		10.2%		
405 ≤ N ≤ 500		17		5.8%		
510 ≤ N ≤ 600		13		4.4%		
630 ≤ N ≤ 900		12		4.1%		
804 ≤ N ≤ 1,300		14		4.8%		
1,450 ≤ N ≤ 2,414		10		3.4%		
2,486 ≤ N ≤ 4,140		13		4.4%		
≥ 6,000		6		2.0%		
Total		294		100.0%		
Number of arms and type of masking in randomized controlled trials (RCT)						
Arms	Trials	Masking				
		No	Single	Double	Triple	Quadruple
2	197	83	18	28	15	53
3	31	15	5	5	2	4
4	19	11	1	3	1	3
≥ 5	12	7	1	1	1	2
Total	259	116	25	37	19	62

Source: <https://ClinicalTrials.gov> at the US NIH on 20 April 2020.



Source: <https://ClinicalTrials.gov> at the US NIH on 20 April 2020.

Figure. Clinical studies and randomized controlled trials (RCT) on drugs potentially repurposable for COVID-19 identified in an international registry of clinical trials.

Survey results revealed that pharmacological interventions against COVID-19 generally pursue one of two distinct therapeutic goals: 1) to accelerate resolution and/or to prevent worsening of oligosymptomatic or mild COVID-19 infections (i.e., proactive prophylaxis) or 2) to relieve symptoms and to reduce mortality in severe infections and ARDS.

Drugs that effectively inhibit SARS-CoV-2 replication in humans are likely to be of benefit to patients with mild symptoms as well as to those with severe manifestations of COVID-19. Based on the pathophysiology of COVID-19 pneumonia and ARDS¹⁰, it is plausible to think that drugs other than typically antiviral compounds, such as immunosuppressive and anti-inflammatory agents, might also be useful to alleviate the respiratory symptoms and to reduce disease fatality rate. Immunosuppression, on the other hand, is likely to facilitate viral proliferation thereby aggravating mild, oligo and asymptomatic infections. Physicians should be aware that risks of drug adverse events (AE) that might be tolerable for critically ill patients are not necessarily acceptable for those who exhibit only mild symptoms of COVID-19.

A recent report by the World Health Organization (WHO) estimated that approximately 80.1% of patients with laboratory confirmed COVID-19 infection had only mild to moderate symptoms and showed spontaneous resolution of the disease, while 13.8% developed ARDS and 6.1% had infections that progressed to a critical clinical condition (respiratory failure, septic shock and multiple organ dysfunctions)¹¹.

Obviously, patients showing only mild symptoms of COVID-19 should not receive drugs that are capable of causing moderate to severe AE. In mild COVID-19 infections, depending on the drug toxicity profile, AE might eventually be worse than the disease. A different picture emerges when drugs are prescribed to treat severe and life-threatening manifestations of COVID-19.

In severely ill patients, one might presume that expected (but still undemonstrated) clinical benefits of a repurposable drug are likely to outweigh risks of AE. So far, there exists no approved treatment for COVID-19, nor are there sufficient data to recommend for or against the use of drugs outside of clinical trials¹². In other words, there are no proven beneficial effects to support COVID-19-specific pharmacological interventions. Along this line, compassionate (or expanded) use of repositionable medicines for COVID-19 must be cautious and based on robust scientific evidence. Narrow margin-of-safety (MOS) medicines, for instance, must be avoided in oligosymptomatic or mild clinical presentations of the infection.

Antiviral agents

Clinical trials on drug repurposing for COVID-19 address a diversity of existing and experimental (new) antiviral drugs with distinct mechanisms of action, such as inhibition of viral protease - Lopinavir+Ritonavir (LOP+RIT), Darunavir, DRV, ASCO9^{13,14}; RNA replicase - Favipiravir (FAV), Remdesivir (RDV)^{15,16,17}; neuraminidase (OSV)³; RNA synthesis and mRNA capping (Ribavirin, RBV)¹⁸; and membrane fusion, a key step for enveloped viruses entry into cells (Umifenovir, UMV)^{19,20} (Table 2). The boosted protease inhibitors form an integral part of the current ART for HIV infections. Guanosine analog inhibitors of RNA synthesis (RBV) are used in the treatment of respiratory syncytial virus (RSV) and hepatitis C virus (HCV), and a few other infections^{18,21}. The remaining antiviral agents under investigation for COVID-19 (UMV and OSV) are predominantly used to treat influenza infections. It is of note that OSV and RBV had been used experimentally in 2003's outbreak of SARS. Poutanen et al.²² reported that five of seven SARS Canadian patients treated with RBV improved with the therapy. However, since RBV-treated patients also received an array of other drugs, it is unclear whether RBV did in fact affect the clinical outcome²².



Table 2. Antiviral, antibiotic and antiparasitic drugs under clinical investigation (RCT trials) for the treatment of COVID-19. Information retrieved from *ClinicalTrials.gov* database (National Library of Medicine at the US NIH) on 20 April 2020.

Drug	Mode of action	Clinical target in COVID-19 trials	RCT masking/blinding ^{5*}
Antiviral agents			
Favipiravir (FAV)	Inhibitor of viral RNA-dependent RNA polymerase (or RNA replicase). FAV was originally developed to treat influenza infections ¹⁷ .	Interventions targeted to unspecified (any) clinical manifestations, mild to moderate, or moderate to severe infections.	Open (n = 40, n = 100, n = 120, n = 150, n = 210, n = 320); S (n = 120); D (n = 100)
FAV + (LOP+RIT)		COVID-19	Open (n = 320)
Remdesivir (RDV)	Inhibitor of viral replicase. Development focused treatment of Ebola virus infections. Further laboratory tests showed promising activity against SARS and MERS ¹⁶ .	Interventions targeting mild, moderate or severe COVID-19 infections.	Open (n = 700, n = 1600, n = 3100, n = 6,000); D (n = 800); Q (n = 237, n = 308)
Umifenovir (UMV)	Broad-spectrum antiviral activity. UMV (or Arbidol) blocks membrane fusion, an essential step when enveloped viruses enter cells. Used to treat influenza in Russia and China ²⁰ .	Interventions focusing on COVID-19 with clinical manifestations of pneumonia (confirmed by CT imaging). Prophylaxis/prevention of progression from mild to severe infections.	Open (n = 18, n = 380, n = 520); T (n = 40)
Darunavir (DRV)	Inhibitor of viral protease. DRV is generally combined with other drugs in HIV antiretroviral therapies (ART) ¹³ .	Interventions to treat COVID-19 patients with pneumonia.	Open (n = 30)
Lopinavir+Ritonavir (LOP+RIT)	Although both drugs are inhibitors of viral protease, RIT is a potent inhibitor of CYP3A4 and combined to lopinavir and other protease inhibitors as pharmacokinetic enhancer. This combination is part of antiretroviral (HIV) therapies (ART) ⁸ .	Interventions to treat COVID-19 hospitalized patients with mild and moderate to severe symptoms and/or pneumonia.	Open (n = 60, n = 80, n = 127, n = 150, n = 150, n = 160, n = 165, n = 440, n = 500, n = 520, n = 3,100); S (n = 400); T (n = 40, n = 40, n = 1,200); Q (n = 4,000)
Oseltamivir (OST)	OST inhibits viral neuraminidases that cleave sialic acid in cell glycoproteins. Since glycoproteins help new virions to exit the cells, neuraminidase inhibition prevents the release of new viral particles. Some influenza strains became resistant to it ⁴ .	Interventions to treat Covi-19 patients with pneumonia.	Open (n = 320); S (n = 60, n = 400); D (n = 500)
ASC09	New HIV protease inhibiting compound (developed by Ascleptis pharma) under clinical testing in HIV patients. The experimental drug ASC09F is a combination of ASC09 and ritonavir ¹⁴ .	Tested in COVID-19 patients with mild to moderate respiratory symptoms. Patients with severe respiratory symptoms were excluded.	Open (n = 160); S (n = 60)
Ribavirin (RBV)	Guanosine analog and nucleoside inhibitor that stops viral RNA synthesis and mRNA capping, thereby inhibiting viral replication. RBV is used to treat infections by Respiratory Syncytial Virus (RSV), hepatitis C and some hemorrhagic fever viruses. Activity against filoviruses (Ebola, Marburg) and flaviviruses (dengue, yellow fever) was shown to be poor ¹⁸ .	Hospitalized COVID-19 patients (moderate to severe infections). COVID-19 and ARDS.	Open (n = 127); D placebo-controlled (n = 340)
Antibiotics			
Carrimycin (CRM)	Macrolide antibiotic effective against gram-negative bacteria. CRM was effective in vitro against Mycobacterium tuberculosis. It is predominantly used to treat upper respiratory tract infections caused by bacteria.	Interventions to treat patients with any clinical stratification of COVID-19, including mild as well as severe cases with ARDS.	Open (n = 520)
Azithromycin (AZM)	AZM binds to 50S subunit of bacterial ribosome thereby inhibiting translation of mRNA into protein and thus protein synthesis. It is widely used to treat a variety of bacterial infections and COPD (chronic obstructive pulmonary disease).	Intervention to treat hospitalized COVID-19 with moderate to severe symptoms including the ARDS.	Open (n = 160, n = 276, n = 405, n = 440, n = 500, n = 500, n = 600, n = 630); S (n = 75); D (n = 150, n = 900); T (n = 240); Q (n = 456, n = 2,271)
Antiparasitic agents			
Chloroquine (CQ)	CQ and its derivative HCQ are 4-aminoquinoline antimalarials. Both inhibit formation of hemozoin in the protozoa digestive vacuole leading to increased levels of free heme and parasite death. CQ and HCQ also present mild immunosuppressive action and are clinically used to treat rheumatic and auto-immune diseases. Both 4-aminoquinolines inhibited the replication of a variety of enveloped viruses (including coronaviruses) in cell culture assays ^{24,34,35,36} .	COVID-19 patients with any (unspecified) clinical presentation of the illness. Prevention: health care workers HIV+COVID-19; COVID-19 with comorbidities Mild COVID-19 Moderate to severe COVID-19	Open (n = 40, n = 210, n = 250, n = 400, n = 500); S (particip.) (n = 120); D (n = 55000) ✦; Q (n = 210, n = 440); CQ or HCQ for HIV+COVID-19, Open (n = 560); CQ or HCQ Open (n = 950)
Hydroxychloroquine (HCQ)		Interventions to treat mild, moderate and severe COVID-19, including pneumonia and ARDS. HCQ was also tested for proactive prophylaxis and prevention of progression from mild to severe clinical symptoms. COVID-19 outpatients; Prevention: exposed health care workers; exposed people. COVID-19 patients from a group at risk of complications;	Open (n = 30, n = 80, n = 150, n = 202, n = 300, n = 350, n = 400, n = 500, n = 700, n = 1,116, n = 1,200, n = 1,500, n = 1,550); S (n = 75, n = 530, n = 1,250, n = 2,486); D (n = 86, n = 400, n = 800, n = 850, n = 900, n = 1,300, n = 2,000); T (n = 100, n = 400, n = 440, n = 1,200, n = 1,660, n = 3,000, n = 15,000); Q (n = 58, n = 210, n = 334, n = 350, n = 400, n = 400, n = 440, n = 456, n = 500, n = 1,600, n = 2,700, n = 3,000, n = 3,500, n = 4,000).

continue



continuation

Nitazoxanide (NTZ)	Thiazolide compound with broad spectrum anthelmintic and anti-protozoal activities. NTZ is used to treat infections by helminths and protozoa. In vitro studies indicated that NTZ inhibits replication of a variety of viruses. It blocks the maturation of influenza virus hemagglutinin at the post-translational stage. Repositioning clinical trials suggest that NTZ is useful to treat influenza infections ⁴¹ .	Interventions targeting COVID-19 (symptoms and illness severity unspecified). Uncomplicated COVID-19.	S (partic.) (n = 120) T (n = 600); Q (n = 50); NTZ vs HCC: S (particip.) (n = 86)
Ivermectin (IVM)	Broad spectrum anti-parasitic drug used in veterinary and human medicine (onchocerciasis and other worms). In in vitro assays, IVM inhibited interaction between HIV virus integrase and importin and integrase nuclear import. In laboratory tests ivermectin inhibited the replication of several viruses including SARS-CoV-2 ⁴² .	Interventions targeting COVID-19 (symptoms and infection severity unspecified). COVID-19	Open (n = 60); S (particip.) (n = 120); D (n = 50)
Niclosamide (NCL)	NCL is widely used against tapeworm (Cestoda) infestations. In tapeworms, NCL inhibits glucose uptake, oxidative phosphorylation and anaerobic metabolism. In vitro testing suggests that NCL inhibits replication of several viruses including coronaviruses ^{43,44} .	Interventions targeting treatment of COVID-19 (symptoms and illness severity unspecified).	S (partic.) (n = 120); Diltiazem+NCL: S (invest.) (n = 480)
Levamisole (LVM)	LVM is an anthelmintic drug. It was shown to possess immunoenhancing properties. LVM use as immuno stimulant has been discouraged by serious adverse events such as neutropenia and agranulocytosis ^{45,49} .	Interventions focusing on patients with mild COVID-19. Exposed health care workers (prevention).	LVM: Open (n = 100) *; LVM vs HCC/RIT+LOP: D (n = 30)

Source: <https://ClinicalTrials.gov> at the US NIH on 20 April 2020.

Diltiazem: Ca²⁺ channel blocker used to treat high blood pressure, angina, and certain heart arrhythmias; *: preventive intervention (exposed health care workers); RCT: randomized controlled; SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome; MERS: Middle East Respiratory Syndrome; ART: antiretroviral therapies; HIV: Human Immunodeficiency Virus; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; FAV: Favipiravir; LOP: Lopinavir; RIT: Ritonavir; RDV: Remdesivir; UMY: Umifenovir; DRV: Darunavir; OST: Oseltamivir; RBV: Ribavirin; CRM: Carrimycin; AZM: Azithromycin; CQ: Chloroquine; HCQ: Hydroxychloroquine; NTZ: Nitazoxanide; IVM: Ivermectin; NCL: Niclosamide; LVM: Levamisole.

⁵ Number of trial participants shown in brackets (n=); open: no masking; single blinded (participant or outcomes assessor); D: double blinded (participant and investigator or investigator and assessor); T: triple blinded (participant, care provider and investigator); Q: quadruple blinded (participant, care provider, investigator and outcomes assessor). [#] These examples of RCT studies are illustrative but not necessarily exhaustive. Sometimes the tested pharmacological intervention is a combination therapy (2 or more drugs) rather than a monotherapy.

Among the tested antivirals, RDV is perhaps researchers' best guess in an effective anti-COVID-19 drug, and, therefore, there is a great deal of expectation regarding the results of ongoing clinical trials. In *in vitro* assays, RDV strongly inhibited replication of SARS-CoV-1 and MERS-CoV viruses in several cell lines^{23,24}. Furthermore, data from a cohort of patients hospitalized for severe COVID-19 who had received RDV in a compassionate-use basis, indicated that 36 (68%) drug-treated patients showed a clear-cut clinical improvement²⁵. Early results (29 April 2020) of an ongoing US NIH-sponsored large (> 1,000 participants) placebo-controlled randomized controlled trial (RCT) suggested that RDV cut recovery time for hospitalized COVID-19 patients by four days, or 31% (i.e., about 11 days in RDV-treated against 15 days in the placebo group)²⁶. A nonsignificant reduction in death rate (8% in RDV-treated patients against 11% in the placebo group) was also noted. Although these preliminary figures suggest a relatively modest clinical benefit, they were enthusiastically celebrated as a first reliable clinical indication of efficacy of a COVID-19 drug and a "proof-of-concept"²⁶ regarding this antiviral mode of action for SARS-CoV-2.

Antibiotics

It is hard to see the rationale behind the clinical trials on the potential benefits of macrolide antibiotics such as carrimycin (CRM) and azithromycin (AZM) in COVID-19 pneumonia. Antibiotics are known to be ineffective against viruses and their use for treatment or prevention of acute viral infections of

the (lower and/or upper) respiratory tract is not only unnecessary but also inappropriate^{27,28,29}. The most recently issued UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines recommend "not to offer an antibiotic for treatment or prevention of pneumonia if COVID-19 is likely to be the cause and symptoms are mild"³⁰. In theory, use of antibiotics in patients with a diagnosis of COVID-19 pneumonia might have one of three explanations: physicians' uncertainty about the viral etiology of the pneumonia, to prevent a bacterial secondary infection if immunosuppressive agents are employed as adjunct therapies, or a difficulty in ruling out the co-existence of viral and bacterial infections what considerably worsens the prognosis of critically ill patients^{31,32,33}.

Antiparasitic agents

Antimalarials

An array of antiparasitic drugs with putative antiviral activity (found in *in vitro* assays) are under investigation in COVID-19 clinical trials. The most well-known potentially repurposable drugs are the old antimalarials chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ) (Table 2). The hypothesis that CQ and HCQ might be useful to treat SARS-CoV infections can be traced back to 2003³⁴. Based on the reports that CQ inhibited replication of enveloped RNA virus, Savarino et al.³⁵ proposed that it could be useful to treat the disease caused by SARS-CoV, a positive-stranded RNA virus. Further *in vitro* studies in African green



Table 3. Immunomodulators, anti-inflammatory and miscellaneous drugs under evaluation (RCT trials) for the treatment of COVID-19 and the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). From *ClinicalTrials.gov* (US NIH) accessed on 20 April 2020.

Drug	Mode of action	Clinical target in COVID-19 trials	RCT masking status ⁵
Immunomodulators and Anti-inflammatory agents			
Siltuximab	Anti-IL-6 chimeric monoclonal antibody.	COVID-19 Acute Respiratory Failure, cytokine release syndrome Hospitalized with Pneumonia - ICU	Open (n = 200, n = 342)
Tocilizumab	Anti IL-6 receptor human monoclonal antibody.	COVID-19 Acute Respiratory Failure, cytokine release syndrome.	Open (n = 24, n = 150, n = 228, n = 273, n = 276, n = 310, n = 342, n = 398); D (n = 330)
Leronlimab (PRO 140)	Antibody against chemokine CCR5 receptor on T lymphocytes. Used to treat HIV infections ⁵² .	Severe or critical COVID-19 patients	Q (n = 75, n = 390)
Piclidenoson	Anti-inflammatory A3 adenosine receptor agonist (A3AR) ⁵⁸ .	Confirmed COVID-19 admitted to hospital	Open (n = 40)
Thymosin B4	Hormone from the thymus. It stimulates T cells production - Thymosin Beta 4 possibly decreases mortality in sepsis via the regulation of actin and other anti-inflammatory properties ⁶² .	COVID-19 severe pneumonia associated with lymphocytopenia	S (particip.) (n = 120)
PD-1 antibody	PD-1 is expressed on activated T cells and PD-1-related blockage is believed to decrease mortality in sepsis ^{63,64} .		
Naproxen Ibuprofen	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), non-selective Cox1 and Cox2 inhibitors.	Critically-ill COVID-19 patients Severe COVID-19 patients with ARDS	Open (n = 584) D (n = 230)
Methylprednisolone	Agonist of glucocorticoid receptor (GR) with immunosuppressant and anti-inflammatory action.	COVID-19 admitted to hospital	Open (n = 80, n = 200, n = 310); S (n = 84, n = 100, n = 500); Q (n = 420)
Sirolimus	Rapamycin. Macrolide, inhibitor of cytokines transcription and synthesis.	COVID-19 patients with pneumonia admitted to hospital	D (n = 30)
Thalidomide	Mode of Action not entirely clear, reduction of TNF α and anti-inflammatory immunomodulating actions ^{54,55} .	Moderate COVID-19	Q (n = 40, n = 100)
IFN-B1a or IFN-B1b	INF-B regulates the expression of genes through the classical JAK/STAT and other pathways. Antiviral, antiproliferative and immunomodulatory activities on numerous cell types ⁵⁵ .	COVID-19 with SpO ₂ \leq 88% Respiratory Rate \geq 24 COVID-19 with SPO ₂ \leq 93% OR respiratory rate \geq 24 COVID-19 with ARDS	Open (n = 60, n = 80, n = 125, n = 3,100); T (n = 40, n = 40)
Pegylated INF- λ	Compared to IFN-B, IFN- λ has a restricted cell response pattern and causes less adverse effects ⁶⁶ .	COVID-19	Open (n = 20); S (particip.) (n = 164)
Colchicine	Tubulin disruption, inhibition of neutrophil chemotaxis, adhesion and mobilization, inhibition of inflammasomes and IL-1B processing and release ⁵⁶ .	COVID-19	Open (n = 102, n = 180, n = 310, n = 2,500); S (n = 600)
Tetrandrine	Ca ²⁺ channel blocker, anti-inflammatory ⁵⁹ .	Mild and severe COVID-19 pneumonia	Open (n = 60)
Budesonide	Budesonide is an agonist of glucocorticoid receptors used in COPD and asthma.	COVID-19	S (particip.) (n = 120); D (n = 30)
Dexamethasone	Agonist of glucocorticoid receptor (GR) with immunosuppressant and anti-inflammatory action.	COVID-19 with ARDS	Open (n = 200, n = 290); S (n = 122); Q (n = 550)
Fingolimod	Fingolimod is a sphingosine-1-phosphate receptor modulator, which sequesters lymphocytes in lymph nodes. Used to treat Multiple Sclerosis ⁶⁰ .	Severe COVID-19 pneumonia	Open (n = 30)*
CD24Fc	Antibody-Cytokine Fusion Protein. It represses inflammation caused by tissue damage while preserving innate immune response to pathogens.	Severe hospitalized COVID-19 patients	Q (n = 230)
Ruxolitinib	Janus kinase (JAK) inhibitor selective for JAK1 and JAK2 thereby blocking cytokine signalling ⁵³ .	COVID-19 patients with respiratory symptoms and/or hypoxia (Sp O ₂ < 93%)	Open (n = 94)
Miscellaneous agentes			
Verapamil	Ion channel blockers; Amiodarone blocks voltage gated potassium (KCNH2) and voltage gated calcium channels (CACNA2D2). Verapamil blocks Ca ²⁺ channel. Both drugs inhibited (cell culture) Filoviridae viruses (Ebola, Marburg) cell entry ⁷⁷ .	Hospitalized symptomatic COVID-19 patients with oxygenation index (PaO2 in mmHg / FiO2) > 200	S (outcome assess.) (n = 804)
Amiodarone			
Tranexamic acid (TXA)	Antifibrinolytic drug used to prevent/control post surgical or traumatic bleeding ⁷¹ .	COVID-19 in patients recently admitted to the hospital	Q (n = 60, n = 100)

continue



continuation

Defibrotide	Mixture of single-stranded oligonucleotides Antithrombotic/ fibrinolytic. It protects the cells lining blood vessels and prevents blood clotting ^{69,70} .	Hospital in patients with SARS-CoV-2 infection with clinical status grade 4, 5 or 6 according to the WHO classification	D (n = 120)
Losartan	Selective, competitive angiotensin II receptor type 1 (AT ₁) antagonist, antihypertension drug.	COVID-19 patients admitted to hospital.	Open (n = 200, n = 10,000); S (n = 500); Q (n = 200, n = 580, n = 4,000)
Stopping ACEI / ARB	Testing a hypothesis that discontinuation of ACEI or ARB therapy would be of benefit in COVID-19.	COVID-19 symptomatic patients	Open (n = 554, n = 2,414); S (n = 152, n = 208, n = 215)
RhACE2 Ab	Antibody Recombinant human angotensin-converting enzyme 2.	COVID-19 patients admitted to hospitals	D (n = 200)

Source: <https://ClinicalTrials.gov> at the US NIH on 20 April 2020.

⁵ Number of trial participants shown in brackets (n =); open: no masking; S: single blinded (participant or outcomes assessor); D: double blinded (participant and investigator or investigator and assessor); T: triple blinded (participant, care provider and investigator); Q: quadruple blinded (participant, care provider, investigator and outcomes assessor).

⁶ These examples of RCT studies are illustrative but not necessarily exhaustive. Sometimes the tested pharmacological intervention is a combination therapy (2 or more drugs) rather than a monotherapy. * non randomized allotation

monkey kidney (Vero) cells showed that CQ and HCQ changed terminal glycosylation of the cellular receptor Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) and spike proteins thereby blocking SARS-CoV cell infection at entry and post-entry stages^{24,36}. Moreover, both antimalarials also have (mild) immunosuppressive properties and had been successfully repurposed for treatment of rheumatic and auto-immune diseases. Therefore, CQ and its derivative HCQ may have a dual therapeutic effect because one of the distinctive features of the pathophysiology of COVID-19 pneumonia (and ARDS) involves a massive release of cytokines (cytokine storm) leading to lung hyperinflammation¹⁰. The combined action on two disease-related targets, i.e., inhibition of virus replication (demonstrated *in vitro*) and immunosuppressive/anti-inflammatory action (shown in humans), could potentially make CQ and HCQ unique drugs for severe COVID-19. The severe and life-threatening adverse effects of CQ and HCQ (e.g., retinopathy and irreversible vision lost, cardiac arrhythmias, cardiomyopathy, hearing deficits and tinnitus, shortness of breath, mental disturbances and others) and the narrow margin of safety, however, are a hurdle for their widespread use, particularly to treat the less severe cases of COVID-19³⁴.

Results from a recently completed small study (pilot open-label RCT) involving 30 patients with confirmed COVID-19 showed no discernible difference in clinical improvement between patients treated with HCQ and those who received conventional therapy only³⁷. This study has a number of methodological shortcomings and it is definitely underpowered to evaluate the effectiveness and safety of HCQ for COVID-19.

An observational study (published on 7 May 2020) compared the clinical outcomes in 811 COVID-19 patients who received HCQ with those in COVID-19 (unmatched) patients who did not. A Cox proportional-hazards regression model analysis showed that HCQ was not associated with a significantly higher or lower risk of intubation or death (hazard ratio: 1.04, 95% CI: 0.82 to 1.32)³⁸. Results from this observational investigation do not support the use of CQ/HCQ in COVID-19 patients. Nonetheless, owing to the inherent limitations of studies with an observational design (e.g., unmeasured/uncontrolled confoundings and bias) this investigation is not sufficient to ascertain whether or not HCQ

is in fact of benefit for COVID-19 patients. Patients treated with HCQ, for instance, might have been those with the most severe manifestations of COVID-19 and poorest prognosis.

The antiviral activities of CQ and HCQ in humans, and their effectiveness in the treatment of COVID-19 and ARDS remain to be proven by large, randomized and placebo-controlled studies with masking and concealment of allocation.

Facing a widespread prescription of HCQ and CQ for COVID-19 patients, on April 24th 2020, the US Food and Drug Administration (FDA) issued a warning that it had received reports of serious heart-related adverse events and death in patients with COVID-19 receiving hydroxychloroquine and chloroquine, either alone or combined with azithromycin or other QT prolonging medicines. These adverse events included QT interval prolongation, ventricular tachycardia and ventricular fibrillation, and in some cases, death.

FDA authorized (*Emergency Use Authorization*) CQ-HCQ temporary use only in hospitalized patients with COVID-19 when clinical trials are not available or participation is not feasible³⁹. Along the same line, the Brazilian Ministry of Health and National Agency of Sanitary Surveillance (Anvisa) had authorized (on March 27th, 2020) use of CQ and HCQ (strictly under medical prescription) for patients with the most severe manifestations of COVID-19^{40,41}.

Anthelmintics

Clinical trials on the repurposing of some anthelmintics (Nitazoxanide, NTZ; Ivermectin, IVT; Niclosamide, NCL) for COVID-19 seem to be based on *in vitro* data showing that these compounds inhibit replication of a variety of viruses in cell culture assays. NTZ, for instance, was active in cell culture assays against a broad range of influenza A and B, as well as other RNA and DNA viruses, such as RSV, parainfluenza, coronavirus, rotavirus, norovirus, hepatitis B and C viruses, dengue, yellow fever, Japanese encephalitis and HIV⁴². Likewise, in *in vitro* tests, IVM inhibited the replication of a broad range of viruses (dengue, West Nile virus, HIV, simian SV-40, influenza and others) and strongly repressed SARS-CoV-2 virus replication in Vero-hSLAM



cells⁴³. Also in *in vitro* assays, NCL proved to be a potent inhibitor (nanomolar to micromolar range) of replication of SARS-CoV, MERS-CoV, zika virus, hepatitis C virus and human adenovirus⁴⁴. NCL had been reported to be active (*in vitro*) against SARS-CoV at concentrations as low as 1.56 μM in 2003⁴⁵.

Contrasting to a direct inhibition of viral replication by NTZ, IVM and NCL, the hypothesis that Levamisole (LVM) could be useful in the prophylaxis and therapy of viral infections is based on its putative immuno-stimulant properties⁴⁶. Several clinical trials (as to 1980) showed no benefit from LVM as compared to placebo in the treatment of herpes simplex virus recurrent infections^{46,47,48}. A recent study in piglets, however, indicated that LVM could be useful to prevent intestinal damage in porcine rotavirus diarrhea⁴⁹. At any rate, the scientific evidence supporting the conduction of clinical trials of LVM for COVID-19 is poor. Moreover, the use of LVM as anthelmintic and/or immunomodulator has been discouraged by their immunotoxic side effects and induction of agranulocytosis and neutropenia⁵⁰. A number of cases of agranulocytosis have been reported in users of LVM-tainted cocaine⁵¹.

Immunomodulators and anti-inflammatory agents

Since COVID-19 may elicit massive release of cytokines and pulmonary hyperinflammation, the use of immunosuppressive and anti-inflammatory drugs as adjuvant therapies could be expected^{10,52}. Immunosuppression, however, might be a double-edged sword in these cases. Although it is likely to suppress the massive cytokine release syndrome and to mitigate lung inflammation, it may also facilitate viral proliferation, if it is not combined with effective antiviral therapy. Along this line, the open research questions are: how effective the tested anti-inflammatory interventions (with or without concomitant antiviral therapy) are in COVID-19 pneumonia, which is the most effective and safe immunosuppressive and/or anti-inflammatory compound and at which dosage regimen does it produce the best overall clinical response?

As shown in Table 3, a multiplicity of immunosuppressive drugs or therapies have been used to reverse the cytokine release syndrome in COVID-19 trials. The tested immunomodulating and/or anti-inflammatory drugs cover a broad range of compounds and modes of action such as classical glucocorticoids or agonists of glucocorticoid receptor (dexamethasone, methylprednisolone, budesonide), biologicals including some of the newest ones (anti-IL-6 monoclonal antibodies tocilizumab and siltuximab, the antibody against CCR5 receptors on T-lymphocytes leronlimab⁵³, and an antibody against cytokine fusion protein CD24Fc), ruxolitinib (Janus kinase JAK1 and JAK2 selective inhibitor and blocker of cytokine signalling)⁵⁴, thalidomide (inhibitor of production of TNF- α and activation of NF- κ B)^{55,56}, colchicine (tubulin disruption, inhibition of neutrophil chemotaxis, adhesion and mobilization, inhibition of inflammasomes and IL-1B processing and release)⁵⁷, sirolimus (a macrolide inhibitor of cytokines transcription and synthesis)⁵⁸, piclidenoson (A3 adenosine receptor agonist)⁵⁹, tetrandrine (Ca²⁺ channel blocker anti-inflammatory)⁶⁰ and non-steroidal antiinflammatory agents which are

nonselective inhibitors of Cox1 and Cox2 (naproxen, ibuprofen, aspirin). Another immunosuppressive drug tested for COVID-19 is fingolimod, a sphingosine-1-phosphate receptor modulator, which sequesters lymphocytes in lymph nodes, preventing them from contributing to autoimmune reactions. It is mostly used to treat the relapsing form of multiple sclerosis⁶¹. It is of note that fingolimod-mediated immunodepression has been reported to enhance risks of viral, fungal and bacterial infections, and concerns have been raised regarding influenza infections, reactivation of herpes and varicella-zoster as well as John Cunningham virus, a polyomavirus related to the Progressive Multifocal Leukoencephalopathy⁶².

A RCT study (NCT04268537) was designed to investigate whether treatment with thymosin or with PD-1 antibody would attenuate lung injury and improve prognosis of COVID-19 patients with respiratory failure and lymphocytopenia. Thymosin B4 (a hormone from thymus) stimulates T-lymphocyte production and it is thought to possibly decrease mortality in sepsis via regulation of actin expression and anti-inflammatory actions⁶³. Programmed Cell Death Ligand 1 protein (PD-1) is expressed on activated T-cells and PD-1-related blockage (PD-1 antibody) is believed to potentially decrease mortality in sepsis as well^{64,65}. This research on the possible beneficial effects of thymosin or PD-1 antibody on critically ill COVID-19 patients seems to be based on the notion that sepsis is often secondary to excessive inflammatory response syndrome and that PD-1 and PDL-1 are key mediators of T-cell depletion in sepsis^{64,65}.

Moreover, two cytokines (interferons) playing a key role in innate immunity and control of viral infections, i.e., Interferon-lambda (IFN- λ) and Interferon beta (INF-B), were tested in COVID-19 patients as well. INF-B regulates the expression of a plethora of genes through the classical JAK/STAT and other pathways thereby eliciting antiviral, antiproliferative and immunomodulatory activities on numerous cell types. It is used to treat hepatitis C infection, multiple sclerosis and other conditions⁶⁶. While acting on the control of viral infections (e.g., chronic hepatitis C) and also establishing a robust innate immunity against cancer, IFN- λ has a restricted cell response pattern and thus it was associated with fewer AE⁶⁷. It has been proposed that administration of pegylated IFN- λ in influenza infections improves respiratory function and survival by reducing overabundance of neutrophils in the lungs. A recent study⁶⁸, however, called attention on the fact that IFN- λ , by decreasing neutrophil motility, may impair bacterial clearance during influenza superinfection and by doing this it might increase the likelihood of a secondary bacterial pneumonia.

Miscellaneous drugs

The use of drugs from a variety of other pharmacological classes are also being tested in COVID-19 clinical trials.

Antifibrinolytics and antithrombotic agents

There have been several reports of strong associations between elevated levels of D-dimer (being a degradation product of



cross-linked fibrina, D-dimer reflects blood clot formation and its subsequent fibrinolysis) and poor prognosis in COVID-19 and, therefore, thrombotic complications (e.g., venous thromboembolism, disseminated intravascular coagulation, thrombosis) are a cause for deep concern⁶⁹. Within this context, use of antithrombotic and fibrinolytic drugs (e.g., defibrotide) or heparin-like anticoagulants (e.g., enoxparin, a low molecular heparin) may be necessary to prevent thromboembolism, particularly, if levels of D-dimer are high^{69,70,71}. The rationale for COVID-19 trials investigating the benefits of tranexamic acid (TXA), an antifibrinolytic agent used to prevent or control post-surgical or posttraumatic bleeding⁷², however, is not so obvious. One trial of TXA in COVID-19 is based on a hypothesis that an endogenous protease plasmin acts on SARS-CoV-2 cleaving a newly inserted furin site in the virus S protein portion, what could (theoretically) increase its infectivity and virulence (see trial NCT04338126 in www.ClinicalTrials.gov). If so, the suppression of conversion of plasminogen to plasmin by TAX could blunt this process thereby decreasing the infectivity and virulence of SARS-CoV-2 in infected patients. Even though this hypothesis sounds plausible, nonclinical empiric evidence to adequately support it is missing.

Inhibitors of angiotensin-converting enzyme and angiotensin receptor blockers

Two apparently conflicting pharmacological interventions on the renin-angiotensin system are under investigation in distinct COVID-19 trials. A quadruple-blinded RCT trial evaluates whether administration of losartan, a selective competitive angiotensin II receptor (AT₁) blocker (a drug widely used for hypertension), might be beneficial for patients infected by COVID-19. A second RCT (single-blinded) study investigates whether discontinuation of chronic treatment with inhibitors of angiotensin-converting enzyme 2 (ACEI), or with angiotensin-2 receptor blockers (ARB), could improve outcomes in symptomatic SARS-CoV-2-infected patients. Both experimental interventions are ultimately based on the observation that SARS-CoV-2 uses angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as the receptor binding domain for its spike protein^{73,74}. Thus, it is believed that angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is likely to be a functional receptor for SARS-CoV-2 to enter host target cells.

Experimental studies showed that continued treatments with ARB, as losartan, or ACEI, as captopril and enalapril, upregulate the expression of ACE2 receptors and theoretically might increase the morbidity and mortality of COVID-19⁷⁵. However, studies in mice also indicated that, paradoxically, ARB could also have a protective effect against COVID-19 pneumonia and ARDS because ARB prevented aggravation of lung injury in mice infected with a similar virus (SARS-CoV-1 involved in 2002-2003 outbreak)^{75,76,77}. It should be pointed out that, to date, there is no clinical or experimental indication that ARB or ACEI either increase the susceptibility to SARS-CoV-2 or aggravate the severity of clinical outcomes of COVID-19.

Also, based on this notion, another trial investigates the effectiveness of a recombinant antibody against human angiotensin-converting

enzyme 2 (rhACE2) to block SARS-CoV-2 entry into cells and to inhibit viral replication in COVID-19 patients.

Antiarrhythmics

The antiarrhythmic drugs (ion channel blockers) verapamil and amiodarone were reported to block Filoviridae (e.g., Ebola and Marburg viruses) cell entry in cell culture tests⁷⁸. Based on the foregoing non-clinical evidence, a clinical trial is in progress to investigate whether they are effective against SARS-CoV-2 as well (Table 3).

Mucolytics and bronchodilators

Mucolytics as bromhexine and compounds that decrease the resistance in the respiratory airway, thereby increasing airflow to the lungs (e.g., long-acting selective β_2 -adrenergic agonists, as formeterol), are commonly used to treat pulmonary obstructive conditions such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and others^{79,80}. The therapeutic potential of bromhexine and formeterol as well as that of inhaled nitric oxide (NO), a reported selective pulmonary vasodilator⁸¹, were tested in COVID-19 patients.

Traditional Chinese Medicine and other interventions

A few RCT COVID-19 trials investigate the effectiveness of traditional chinese medicine (TCM) remedies as adjunct therapies to the standard of care. A variety of other modern medicine drugs are under investigation for COVID-19 as well. Serine protease inhibitors (camostat mesylate and nafamostat mesylate) are under clinical testing for COVID-19. Serine protease inhibitors exhibit anti-inflammatory activity (through blockage of NF- κ B signalling pathways), anticoagulant, anticancer and potential antiviral (against Ebola virus) properties^{82,83,84}. Diuretics (spironolactone), symvastatin (inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, a cholesterol-lowering statin), nintedanid (intracellular tyrosine kinase inhibitor used to slow progression of idiopathic pulmonary fibrosis), thyroid hormone T3 (triiodothyronine), high doses of vitamins D and C, deferoxamine (medication that binds iron and aluminium in the blood and enhance their elimination via urine), cobicistat (potent inhibitor of CYP3A subfamily enzymes; although lacking antiviral activity, cobicistat is combined to anti-HIV compounds to slow down their clearance)⁸⁵ and vagezepant (a small molecule calcitonin gene-related peptide-CGRP-receptor antagonist used in the treatment of migraine)^{86,87}. Manufacturers of vagezepant have claimed that their drug might mitigate lung hyperimmune response in COVID-19 and thus this hypothesis is under investigation in a study (by intranasal route) in hospitalized patients requiring supplemental oxygen.

Strengths and weaknesses of COVID-19 drug trials

As aforementioned, this analysis of clinical trials, addressing drugs potentially repurposable for COVID-19, covers only studies involving more than one arm and that are randomized and controlled. Information available on the ClinicalTrials.gov registry



database is rather limited and does not allow in depth and meticulous evaluations of the design and methodological quality of the study. Nonetheless, in a first-round to separate the wheat from the chaff, to keep only the wheat, we examined some study-design key features such as masking, type of comparators and number of participants. Of 294 included trials, 150 (51.0%) were open label (no masking) studies and 26 (8.8%) were single-blinded (participant, investigator or assessor only), so that only 40.1% seemed to have been properly masked (i.e., double-, triple- or quadruple-blinded) (Table 1). Open label studies and those with insufficient or inadequate masking and concealment of randomization entail a high risk of bias. Since under these study conditions clinical outcomes are likely to be influenced by investigators' and or participants' expectations, these not adequately blinded approaches do not yield robust evidence on drug effectiveness and safety. Another drawback of most controlled clinical trials of drugs for COVID-19 is the type of comparator chosen by investigators. Whenever there is no proven effective treatment for the disease (i.e., there is no "active" comparator), trials are expected to be placebo-controlled. Many included studies, however, used standard of care (no intervention arm) with no placebo for the drug as the inactive comparator. Even worse is to compare the intervention under testing with another drug of undemonstrated effectiveness against COVID-19 (e.g., chloroquine/hydroxychloroquine). Therapies of unproven efficacy are by no means suitable "active" comparators for a drug monotherapy or a drug combination under testing. In the set of clinical trials examined in this study, the "standard of care" or no intervention arm at times included drugs of unproven or questionable efficacy for COVID-19.

Adequate sample size estimation in clinical trials is crucial for the robustness of the evidence on drug efficacy and safety for a given therapeutic indication. As shown in Tables 2 and 3, sample sizes of COVID-19 trials ranged from a couple of tenths to thousands. The *ClinicalTrials.gov* registry data did not provide study-design details needed for examining the adequacy of the estimated trial sample size. However, some of the studies enrolled so few participants that they are definitely underpowered to produce any robust evidence of drug effectiveness and safety in COVID-19 patients.

In summary, notwithstanding the multiplicity of clinical studies of medications for COVID-19, only a minority of them (RCT), which are sufficiently large, randomized, placebo-controlled and designed with masking and concealment of allocation, are likely to yield robust evidence on potential benefits for infected patients.

Ethical issues

Ethically, there is a great divide between conducting expeditiously clinical studies on drug effectiveness (and safety) and rushing into trials in COVID-19 patients without a plausible hypothesis and appropriate evidence of safety. The COVID-19 health emergency is by no means a *carte blanche* for neglecting the ethical standards for clinical research.

An article by Emanuel et al.⁸⁸ listed seven conditions that need to be met to make ethical a clinical trial. The analysis of registered study protocols led to the conclusion that at least two of these conditions (scientific validity and favourable risk-benefit ratio) are not fully met in most COVID-19 clinical trials. As explained in the previous section, many trials on drugs for COVID-19 suffer from methodological shortcomings that weaken their power to demonstrate that the drugs are effective and safe for this disease. For instance, trials not testing a clear and scientifically founded hypothesis that are poorly designed (e.g., single arm, nonrandomized, open label) and do not have enough power to definitely respond the research question, do not meet scientific validity requirements. Moreover, of particular concern is the apparently unfavorable drug risk-benefit ratio in several of planned and ongoing trials. This is illustrated by some trials of CQ and HCQ in COVID-19. Both are drugs with narrow MOS that may cause serious AE such as irreversible vision loss, cardiac arrhythmias and death. Since most COVID-19 patients (80.0%) are oligosymptomatic achieving spontaneous cure within two weeks and antiviral activity of these antimalarials in humans remains unproven, it is fair to think that risk-benefit ratio of CQ/HCQ in preventive (prophylactic) intervention trials is unfavorable. For mild COVID-19 patients, risks of severe adverse effects would certainly outweigh the potential health benefits of disease prevention or treatment, even if CQ/HCQ were in fact effective antiviral drugs.

CONCLUSIONS

Ongoing and planned clinical trials of drug repurposing for COVID-19 address the primary treatment of the disease (inhibitors of viral replication) as well as adjunct therapies for resolution of hyperinflammation in pneumonia and thromboembolism associated with SARS-CoV-2 infection.

So far, no antiviral pharmacological intervention has proved to be effective against SARS-CoV-2 in humans. Virtually all existing antiviral compounds, and a multiplicity of modes of action which work against other viruses are under investigation. Antiparasitic drugs which inhibited viral replication in cell culture assays and new SARS-CoV-2 specific modes of action (e.g., rhACE2, TXA) are being tested as well.

As far as adjunctive immunomodulatory, anti-inflammatory and antithrombotic therapies are concerned, a number of drugs with different pharmacological targets are being used and tested in clinical trials mostly in severe cases of COVID-19. Strictly speaking, most of these drugs are not being repurposed for COVID-19, because their therapeutic effectiveness (e.g., glucocorticoids and others) has already been demonstrated for inflammation and thromboembolism in a wide variety of diseases and medical conditions and it is fair to assume that they shall work in COVID-19 infection complications as well. Collectively, the outcomes of these trials are expected to contribute to find out the best timing for the intervention, the most effective and safe drugs and dose regimens to be used, and to evaluate the relevance of the intervention for resolution



of severe COVID-19. Certainly, they will yield empiric information of value to update evidence-based clinical guidelines for COVID-19.

Finally, although a large number of clinical studies of drugs for primary treatment of COVID-19 are planned or in progress, only a minority of them are large, randomized and placebo-controlled trials with masking and concealment of allocation. Therefore, only a few of these studies are likely to produce robust clinical

evidence of antiviral drug efficacy and safety for dealing with COVID-19 pandemic. Five months or so after SARS-CoV-2 emergence as a deadly pandemic, antiviral drug therapy is more and more unlikely to “change the game” in a timely manner along this first wave of COVID-19. Effective and safe vaccines seem to be the best guess for the coming years. Currently, old and proven effective behavioral approaches such as social-distancing and quarantine continue to be public health scientists’ most powerful weapons to fight against the pandemic.

REFERENCES

1. Knobler S, Mahamoud A, Lemon S, Mack A, Sivitz L, Oberholtzer K, editors. Learning from SARS: preparing for the next disease outbreak. Washington: National Academies; 2004.
2. Gensini GF, Yacoub MH, Conti AA. The concept of quarantine in history: from plague to SARS. *J Infect.* 2004;49(4):257-61. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.03.002>
3. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med.* 2005;353(13):1363-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050740>
4. McKimm-Breschkin JL. Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanisms of resistance. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7(Suppl 1):25-36. <https://doi.org/10.1111/irv.12047>
5. Ebell MH. WHO downgrades status of oseltamivir. *BMJ.* 2017;358:j3266. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3266>
6. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014;348:1-2. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2545>
7. Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess.* 2016;20(42):1-242. <https://doi.org/10.3310/hta20420>
8. Saha M, Bhattacharya S. A brief overview on HIV infection, diagnosis and treatment. *Curr Top Med Chem.* 2019;19(30):2739-41. <https://doi.org/10.2174/156802661930200103091335>
9. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(1):41-58. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168>
10. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol.* 2020;1-7. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
11. World Health Organization - WHO. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). Brussels: World Health Organization; 2020[access 2020 Apr 25]. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
12. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate COVID-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr. 24. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009249>
13. Lefebvre E, Schiffer CA. Resilience to resistance of HIV-1 protease inhibitors: profile of darunavir. *AIDS Rev.* 2008;10(3):131-42.
14. Pharmaceutical Business Review Staff Writer. Ascleris receives IND approval for its HIV drug ASC09F. *Pharmaceutical Business Review News.* Apr 14, 2020[access 2020 May 4]. Available at: <http://www.prnewswire.com/news-releases/ascleris-receives-ind-approval-for-its-hivdrug-asc09f-301039297.html>
15. Velkov T, Carbone V, Akter J, Sivanesan S, Li J, Beddoe T et al. The RNA-dependent-RNA polymerase, an emerging antiviral drug target for the hendra virus. *Curr Drug Targets.* 2014;15(1):103-13. <https://doi.org/10.2174/1389450114888131204163210>
16. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JY, Porter DP et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem.* 2020. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.013679>
17. Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, Sakamoto K, Smee DF, Barnard DL et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res.* 2009;82(3):95-102. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.02.198>
18. Khalili JS, Zhu H, Mak NSA, Yan Y, Zhu Y. Novel coronavirus treatment with ribavirin: groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *J Med Virol.* 2020;1-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25798>
19. Wang X, Cao R, Zhang H, Liu J, Xu M, Hu H et al. The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:1-7. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0169-8>
20. Haviernik J, Štefánik M, Fojtíková M, Kali S, Tordo N, Rudolf I et al. Arbidol (umifenovir): a broad-spectrum antiviral drug that inhibits medically important arthropod-borne flaviviruses. *Viruses.* 2018;10(4):1-8. <https://doi.org/10.3390/v10040184>
21. Clercq E, Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(3):695-747. <https://doi.org/10.1128/CMR.00102-15>



22. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, Rose D, Green K et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1995-2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030634>
23. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017;9(396):1-20. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>
24. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
25. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020:1-10. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
26. Idrus AA. Gilead's remdesivir speeds COVID-19 recovery in first controlled trial readout, but it's no 'silver bullet'. *Fierce Biotech.* Apr 29, 2020[access 2020 Apr 20]. Available at: <https://www.fiercebitech.com/biotech/silver-bullet>
27. Hirschmann JV. Antibiotics for common respiratory tract infections in adults. *Arch Intern Med.* 2002;162(3):256-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
28. Shiley KT, Lautenbach E, Lee I. The use of antimicrobial agents after diagnosis of viral respiratory tract infections in hospitalized adults: antibiotics or anxiolytics? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(11):1177-83. <https://doi.org/10.1086/656596>
29. Krantz EM, Zier J, Stohs E, Ogimi C, Sweet A, Marquis S et al. Antibiotic prescribing and respiratory viral testing for acute upper respiratory infections among adult patients at an ambulatory cancer center. *Clin Infect Dis.* 2020;70(7):1421-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz409>
30. The National Institute for Health and Care Excellence - NICE. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community. *NICE Guideline.* Apr 26, 2020[access 2020 Apr 30]. Available at: www.nice.org.uk/guidance/NG165
31. Boersma WG. Antibiotics in acute exacerbations of copd: the good, the bad and the ugly. *Eur Respir J.* 2012;40(1):1-3. <https://doi.org/10.1183/09031936.00211911>
32. Huckle AW, Fairclough LC, Todd I. Prophylactic antibiotic use in copd and the potential anti-inflammatory activities of antibiotics. *Respir Care.* 2018;63(5):609-19. <https://doi.org/10.4187/respcare.05943>
33. Cawcutt KA, Kalil AC. Viral and bacterial co-infection in pneumonia: do we know enough to improve clinical care? *Crit Care.* 2017;21(1):1-2. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1592-y>
34. Paumgarten FJR, Delgado IF, Pittta LR, Oliveira ACAX. Chloroquine and hydroxychloroquine repositioning in times of COVID-19 pandemics, all that glitters is not gold. *Cad Saude Publica.* 2020;36(5):1-3. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00088520>
35. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003;3:722-7. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00806-5)
36. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J.* 2005;2:1-10. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>
37. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci).* 2020;49(1):215-9. <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
38. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020:1-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>
39. US Food and Drug Administration - FDA. Hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19: drug safety communication: FDA cautions against use outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. Washington: US Food and Drug Administration; 2020[access 2020 May 1]. Available at: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-drug-safety-communication-fda-cautions-against-use>
40. Ministério da Saúde (BR). Nota informativa Nº 5, de 26 de março de 2020. Uso da cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves do COVID-19. *Diário Oficial União.* 2020 mar 27.
41. Agência Brasileira de Vigilância Sanitária - Anvisa. Entenda a liberação de cloroquina e hidroxicloroquina. Notícias Novo Coronavírus. Mar 31, 2020[access 2020 May 2]. Available at: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?x=0&y=0&_3_keywords=cloroquina&_3_formDate=1441824476958&p_pid=3&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&_3_groupId=0&_3_struts_action=%2Fsearch%2Fsearch&_3_cur=1&_3_format=
42. Rossignol JF. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res.* 2014;110:94-103. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.07.014>
43. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:1-4. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
44. Xu J, Shi PY, Li H, Zhou J. Broad spectrum antiviral agent niclosamide and its therapeutic potential. *ACS Infect Dis.* 2020;6(5):909-15. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00052>
45. Wu CJ, Jan JT, Chen CM, Hsieh HP, Hwang DR, Liu HW et al. Inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus replication by niclosamide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(7):2693-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.7.2693-2696.2004>



46. Russell AS. Use of levamisole in viral infections. *Drugs*. 1980;20:117-21. <https://doi.org/10.2165/00003495-198020020-00004>
47. Spruance SL, Krueger GG, MacCalman J, Overall Jr JC, Klauber MR. Treatment of recurrent herpes simplex labialis with levamisole. *Antimicrob Agents Chemother*. 1979;15(5):662-5. <https://doi.org/10.1128/aac.15.5.662>
48. Chi CC, Wang SH, Delamere FM, Wojnarowska F, Peters MC, Kanjirath PP. Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):1-73. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010095.pub2>
49. Chethan GE, De UK, Garkhal J, Sircar S, Malik YPS, Sahoo NR et al. Immunomodulating dose of levamisole stimulates innate immune response and prevents intestinal damage in porcine rotavirus diarrhea: a restricted-randomized, single-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *Trop Anim Health Prod*. 2019;51(6):1455-65. <https://doi.org/10.1007/s11250-019-01833-1>
50. Johnson AG, Regal J. Immunotoxicity of immunotherapeutic agents. *Springer Semin Immunopathol*. 1985;8(4):347-59. <https://doi.org/10.1007/BF01857389>
51. Czuchlewski DR, Brackney M, Ewers C, Manna J, Fekrazad MH, Martinez A et al. Clinicopathologic features of agranulocytosis in the setting of levamisole-tainted cocaine. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(3):466-72. <https://doi.org/10.1309/AJCPQPQNB5THKP1>
52. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124(2):188-95. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729>
53. Miao M, Clercq E, Li G. Clinical significance of chemokine receptor antagonists. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(1):11-30. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1711884>
54. Wang A, Singh K, Ibrahim W, King B, Damsky W. The promise of JAK inhibitors for treatment of sarcoidosis and other inflammatory disorders with macrophage activation: a review of the literature. *Yale J Biol Med*. 2020;93(1):187-95.
55. Sampaio EP, Carvalho DS, Nery JAC, Lopes UG, Sarno EM. Thalidomide: an overview of its pharmacological mechanisms of action. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2006;5(1):71-7. <https://doi.org/10.2174/187152306775537337>
56. Yasui K, Kobayashi N, Yamazaki T, Agematsu K. Thalidomide as an immunotherapeutic agent: the effects on neutrophil-mediated inflammation. *Curr Pharm Des*. 2005;11(3):395-401. <https://doi.org/10.2174/1381612053382179>
57. Leung YY, Hui LLY, Kraus VB. Colchicine: update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3):341-50. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.013>
58. Kahan BD. Sirolimus: a comprehensive review. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2(11):1903-17. <https://doi.org/10.1517/14656566.2.11.1903>
59. Silverman MH, Strand V, Markovits D, Nahir M, Reitblat T, Molad Y et al. Clinical evidence for utilization of the A3 adenosine receptor as a target to treat rheumatoid arthritis: data from a phase II clinical trial. *J Rheumatol*. 2008;35(1):41-8.
60. Li DG, Wang ZR, Lu HM. Pharmacology of tetrandrine and its therapeutic use in digestive diseases. *World J Gastroenterol*. 2001;7(5):627-9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v7.i5.627>
61. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious complications of multiple sclerosis therapies: implications for screening, prophylaxis, and management. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(8):1-8. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy174>
62. D'Amico E, Zanghi A, Leone C, Tumani H, Patti F. Treatment-related progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: a comprehensive review of current evidence and future needs. *Drug Saf*. 2016;39(12):1163-74. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0461-6>
63. Belsky JB, Rivers EP, Filbin MR, Lee PJ, Daniel C, Morris DC. Thymosin beta 4 regulation of actin in sepsis. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(Suppl. 1):193-7. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1448381>
64. Zhang Q, Qi Z, Liu B, Li CS. Programmed cell death-1: programmed death-ligand 1 blockade improves survival of animals with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2018;1-8. <https://doi.org/10.1155/2018/1969474>
65. Chang K, Svabek C, Vazquez-Guillamet C, Sato B, Rasche D, Wilson S et al. Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Crit Care*. 2014;18(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/cc13176>
66. Hosseini-Moghaddam SM, Mousavi A, Alavian SM. Is β -interferon a promising therapeutic option for the management of hepatitis C? *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(6):1097-103. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp092>
67. Lasfar A, Zloza A, Cohen-Solal KA. IFN- λ therapy: current status and future perspectives. *Drug Discov Today*. 2016;21(1):167-71. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.10.021>
68. Rich HE, McCourt CC, Zheng WQ, McHugh KJ, Robinson KM, Wang J et al. Interferon λ inhibits bacterial uptake during influenza superinfection. *Infect Immun*. 2019;87(5):1-12. <https://doi.org/10.1128/IAI.00114-19>
69. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, Es N, Oudkerk SF, McCloud TC et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: report of the national institute for public health of the Netherlands. *Radiology*. 2020:1-15. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629>
70. Richardson PG, Ho VT, Giral S, Arai S, Mineishi S, Cutler C et al. Safety and efficacy of defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease. *Ther Adv Hematol*. 2012;3(4):253-65. <https://doi.org/10.1177/2040620712441943>
71. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H, Jin Z, Kurtzberg J et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(7):1005-17. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.02.009>



72. Cai J, Ribkoff J, Olson S, Raghunathan V, Al-Samkari H, DeLoughery TG et al. The many roles of tranexamic acid: an overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. *Eur J Haematol.* 2020;104(2):79-87. <https://doi.org/10.1111/ejh.13348>
73. Luan J, Lu Y, Jin X, Zhang L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;526(1):165-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.047>
74. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell.* 2020;18(4):894-904. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>
75. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors: lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res.* 2020:1-7. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0455-8>
76. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020:1-4. <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
77. Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *JAMA.* 2020:1-2. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4812>
78. Gehring G, Rohrmann K, Atenchong N, Mittler E, Becker S, Dahlmann F et al. The clinically approved drugs amiodarone, dronedarone and verapamil inhibit filovirus cell entry. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(8):2123-31. <https://doi.org/10.1093/jac/dku091>
79. Scaglione F, Petrini O. Mucoactive agents in the therapy of upper respiratory airways infections: fair to describe them just as mucoactive? *Clin Med Insights Ear Nose Throat.* 2019;12:1-9. <https://doi.org/10.1177/1179550618821930>
80. Steiropoulos P, Tzouveleakis A, Bouros D. Formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(2):205-15. <https://doi.org/10.2147/copd.s1059>
81. Ichinose F, Roberts Jr JD, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation.* 2004;109(25):3106-11. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000134595.80170.62>
82. Chen X, Xu Z, Zeng S, Wang X, Liu W, Qian L et al. The molecular aspect of antitumor effects of protease inhibitor nafamostat mesylate and its role in potential clinical applications. *Front Oncol.* 2019;9:1-12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00852>
83. Nishimura H, Yamaya M. A synthetic serine protease inhibitor, nafamostat mesilate, is a drug potentially applicable to the treatment of ebola virus disease. *Tohoku J Exp Med.* 2015;237(1):45-50. <https://doi.org/10.1620/tjem.237.45>
84. Yamaya M, Shimotai Y, Hatachi Y, Kalonji NL, Tando Y, Kitajima Y et al. The serine protease inhibitor camostat inhibits influenza virus replication and cytokine production in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;33:66-74. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.07.001>
85. Deeks ED. Cobicistat: a review of its use as a pharmacokinetic enhancer of atazanavir and darunavir in patients with HIV-1 infection. *Drugs.* 2014;74(2):195-206. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0160-x>
86. Moreno-Ajona D, Pérez-Rodríguez A, Goadsby PJ. Gepants, calcitonin-gene-related peptide receptor antagonists: what could be their role in migraine treatment? *Curr Opin Neurol.* 2020;33(3):309-15. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000806>
87. Dubowchik GM, Conway CM, Xin AW. Blocking the CGRP pathway for acute and preventive treatment of migraine: the evolution of success. *J Med Chem.* 2020. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01810>
88. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA.* 2000;283(20):2701-11. <https://doi.org/10.1001/jama.283.20.2701>

Acknowledgments

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001. LRP is a PhD student of the Post Graduate Program on Sanitary Surveillance of the National Institute for Health Quality Control (INCQS) of the Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz). FJRP is the recipient of a research productivity fellowship from the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

Authors' Contribution

Paumgarten FJR - Conception, planning (study design), acquisition, analysis, data interpretation and writing of the work. Delgado IF, Pitta LR, Oliveira ACAX - Conception, planning (study design), acquisition, analysis, data interpretation. All authors approved the final version of the work.

Conflict of Interest

Authors have no potential conflict of interest to declare, related to this study's political or financial peers and institutions.



This publication is licensed under the Creative Commons Attribution 3.0 Unported license. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt>.

Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI

COVID-19 pandemic: the biggest challenge for the 21st century

RESUMO

Sávio Breno Pires Brito¹ 

Isaque Oliveira Braga¹ 

Carolina Coelho Cunha^{II} 

Maria Augusta

Vasconcelos Palácio¹ 

Iukary Takenami^{1,*} 

Introdução: A pandemia da doença causada pelo novo coronavírus 2019, COVID-19, tem impactado sobremaneira o cenário mundial, agravando as taxas de morbidade e mortalidade. Diante desse cenário, é urgente a necessidade de capacitar e qualificar profissionais da área de saúde no enfrentamento dessa doença. **Objetivo:** Este estudo se propôs a realizar uma revisão narrativa sobre a COVID-19, abordando os aspectos relacionados à origem, à etiologia, às manifestações clínicas, ao diagnóstico e ao tratamento. **Método:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada a partir de periódicos científicos indexados na base de dados PubMed/MEDLINE, durante o período de janeiro a abril de 2020. Os seguintes descritores foram utilizados na pesquisa: “COVID-19”, “SARS-CoV-2” e “2019nCoV”. **Resultados:** Os artigos evidenciaram que a origem do SARS-CoV-2, agente causador da COVID-19, é incerta. A rápida propagação do vírus pode estar relacionada à forma de transmissão e capacidade de sobrevivência no ambiente externo. Os pacientes hospitalizados apresentam, em sua maioria, idade acima de 60 anos, presença de imunossupressão e comorbidades como hipertensão e diabetes. O diagnóstico é, basicamente, clínico e/ou associado ao exame molecular. Não há medicamento específico para o tratamento da COVID-19. No entanto, alguns parecem promissores e encontram-se em fase de ensaios clínicos. **Conclusões:** Os resultados apresentados podem orientar a prática de profissionais de saúde no contato direto com o cuidado às pessoas com a COVID-19. No entanto, mais estudos são necessários para melhor condução das estratégias de enfrentamento da pandemia.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; Pandemia; Betacoronavírus

ABSTRACT

Introduction: The pandemic caused by the new coronavirus 2019, COVID-19 has severely impacted the global scenario, worsening the rates of morbidity and mortality. Given that scenario, there is an urgent need to train and qualify healthcare professionals in coping with this disease. **Objective:** This study carried out a narrative review on COVID-19, analyzing aspects related to epidemiology, etiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. **Method:** It is a narrative review of the literature, developed from scientific research indexed in the PubMed/MEDLINE database, from January to April 2020. The following search terms were used for the search, “COVID-19”, “SARS-CoV-2” and “2019nCoV”. **Results:** The articles showed that the origin of SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19, is uncertain. The rapid spread of the virus may be related to the form of transmission and its ability to survive in the external environment. Most hospitalized patients are over 60 years old, have immunosuppression and comorbidities such as hypertension and diabetes. The diagnosis is basically clinical and/or associated with molecular examination. There is no specific drug for the treatment of COVID-19. However, some drugs look promising and are in clinical trials phases. **Conclusions:** The results presented can guide strategy and practice of healthcare professionals in direct contact with the care of people with COVID-19. However, further studies are needed to better conduct pandemic coping strategies.

^I Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Paulo Afonso, BA, Brasil

^{II} Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, SP, Brasil

* E-mail: iukary.takenami@univasf.edu.br



INTRODUÇÃO

A pandemia da doença causada pelo novo coronavírus 2019 (COVID-19) tornou-se um dos grandes desafios do século XXI. Atualmente, acomete mais de 100 países e territórios nos cinco continentes¹. Seus impactos ainda são inestimáveis, mas afetam direta e/ou indiretamente a saúde e a economia da população mundial.

A COVID-19 é uma doença infectocontagiosa causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), do inglês *severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus 2*. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 31 de dezembro de 2019, em Wuhan, na China, foram descritos os primeiros casos de pneumonia causada por um agente desconhecido e reportados às autoridades de saúde¹. No dia 7 de janeiro de 2020, Zhu et al.² anunciaram o sequenciamento do genoma viral e no dia 12 de janeiro, a China compartilhou a sequência genética com a OMS e outros países através do banco de dados internacional *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID). Desde então, os casos começaram a se propagar rapidamente pelo mundo, inicialmente pelo continente asiático, havendo relatos na Tailândia, Japão e Coreia do Sul nos dias 13, 15 e 20 de janeiro, respectivamente. Em seguida, o vírus foi importado para outros países e continentes. No dia 23 de janeiro, os primeiros casos da doença nos Estados Unidos da América (EUA) foram registrados^{3,4,5,6}.

O coronavírus (CoV), inicialmente isolado em 1937, ficou conhecido em 2002 e 2003 por causar uma síndrome respiratória aguda grave no ser humano denominada SARS. Na época, a epidemia foi responsável por muitos casos de infecções graves no sistema respiratório inferior, acompanhado de febre e, frequentemente, de insuficiência respiratória⁷. No entanto, foi rapidamente controlada e somente alguns países como China, Canadá e EUA foram afetados pelo vírus⁸. O exaustivo trabalho de pesquisadores, profissionais de saúde, entre outros, levou à contenção do “gigante”.

Dezoito anos após os primeiros casos do SARS-CoV, este novo CoV, batizado de SARS-CoV-2, é responsável pela rápida propagação e disseminação da doença a nível nacional e internacional. Esta nova cepa é menos letal do que os outros integrantes da família, tais como, SARS-CoV e o vírus causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), que surgiu em 2012 na Arábia Saudita. No entanto, embora as cepas tenham se originado de um ancestral comum, o SARS-CoV-2 apresenta maior potencial de disseminação^{9,10}. A China foi o primeiro país a reportar a doença e, até o dia 21 de abril de 2020, 213 países, territórios ou áreas relataram casos da COVID-19, correspondendo a um total de 2.397.216 casos confirmados¹¹. No Brasil, o registro do primeiro caso ocorreu em 26 de fevereiro de 2020 no estado de São Paulo¹². A epidemiologia da COVID-19 ainda é pouco conhecida, pois, para muitos países, encontra-se em curso, o que dificulta a comparabilidade de resultados. O atual cenário não é satisfatório e urge a adoção de medidas de saúde pública pelos gestores a níveis federais, estaduais e municipais, com o objetivo de mitigar as taxas de morbimortalidade e erradicar a doença¹³.

Embora o primeiro isolamento do CoV tenha sido realizado em 1937, pouco se conhece sobre esta nova cepa e suas consequências para o ser humano. Considerando a atual classificação mundial da COVID-19 como pandemia e da necessidade de capacitar e qualificar profissionais da área de saúde no enfrentamento dessa doença, o presente estudo baseou-se em uma revisão narrativa da literatura que teve como objetivo reunir e sintetizar as evidências disponíveis sobre a COVID-19, bem como os aspectos relacionados à etiologia, à epidemiologia, à transmissão, às manifestações clínicas, ao diagnóstico e ao tratamento.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura, por meio do levantamento de periódicos científicos indexados na base de dados PubMed/MEDLINE sobre a COVID-19 e aspectos correlatos a esta doença. Utilizou-se também a estratégia de busca manual em listas de referências dos artigos selecionados pela base de dados, com o objetivo de identificar artigos elegíveis e que poderiam não ter sido recuperados pela estratégia de busca. Os seguintes descritores, em língua inglesa, foram considerados: “COVID-19”, “SARS-CoV-2” e “2019nCoV”. Os artigos incluídos no estudo foram publicados entre janeiro e abril de 2020, selecionados de acordo com o seu grau de relevância para a proposta dessa revisão. Como critério de exclusão, optou-se por artigos que não estivessem disponíveis na íntegra *online*, estudos com modelo animal, além de periódicos que não abordassem a temática da revisão. Em seguida, os dados foram sistematizados em seis categorias: i) Origem, ii) Etiologia e características virais, iii) Transmissão e manifestação clínica, iv) Diagnóstico, v) Tratamento e vi) Políticas de saúde pública e perspectivas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

i) Origem

Inicialmente, especulou-se que o novo CoV se originou em um mercado de frutos do mar em Wuhan, província de Hubei, e que se disseminou rapidamente a partir deste local, tornando-o epicentro da epidemia. Sabe-se que os morcegos representam o principal reservatório natural para uma diversa gama de CoV, como o SARS-CoV, o SARS-CoV-2 e o MERS-CoV¹⁴. Um estudo publicado por Paraskevis et al.¹⁵ sugeriu que o SARS-CoV-2 está filogeneticamente relacionado com o BatCoV RaTG13 detectado em morcegos da província de Yunnan, na China. O sequenciamento genômico demonstrou uma similaridade de, aproximadamente, 96,0%. Entretanto, o BatCoV RaTG13 não apresenta a variante exata que causou o atual surto em humanos, mas fortalece a hipótese de que o SARS-CoV-2 tenha se originado em morcegos. Como os morcegos não são comercializados no mercado de Wuhan, descartou-se a possibilidade de que o vírus tenha surgido neste local¹⁶.

Alguns estudos especulam que o SARS-CoV-2 foi transmitido de morcegos para pangolins e, desses hospedeiros intermediários, para o homem. Embora não haja dados que comprovem essa

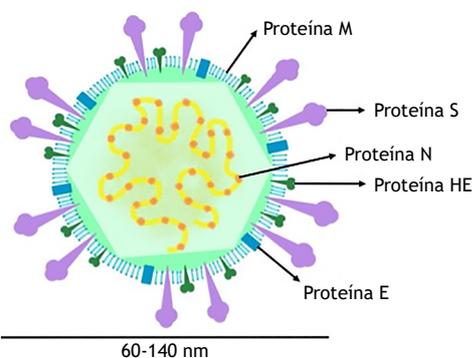


hipótese, os resultados baseiam-se em análises filogenéticas e sequenciamento de proteínas virais que demonstram semelhanças do SARS-CoV-2 com outros CoV, capazes de infectar células de outras espécies, como pangolins e tartarugas^{16,17}. Segundo Liu et al.¹⁷, a proteína S do SARS-CoV-2 e a do CoV de pangolim SRR10168377 apresentam uma homologia de 88,0%, o que intensifica a possibilidade do pangolim ser um possível hospedeiro intermediário, sugerindo a transmissão interespecie até chegar ao homem (morcego - pangolim - homem). Embora muitos estudos tentem identificar o local e o momento exato do surgimento do vírus, não sabemos quando o CoV ganhou a habilidade de transpor a barreira das espécies, infectando o homem e tornando-se o SARS-CoV-2.

ii) Etiologia e características virais

Os CoV são vírus de RNA fita simples com sentido positivo, não segmentados e com um envelope proteico, constituído principalmente pela proteína E¹⁸. Suas partículas apresentam conformação espacial arredondadas ou ovais, normalmente polimórficas, com um diâmetro que varia entre 60 e 140 nm¹⁹. Evidencia-se, através da microscopia eletrônica, a presença de grandes projeções em sua superfície, semelhantes à uma coroa, daí a origem do seu nome, *corona* (coroa). Tais estruturas representam as grandes glicoproteínas das espículas de superfície, denominadas proteína S. Além dessas proteínas, outras que são bastante características aos CoV são a proteína do nucleocapsídeo (proteína N), a proteína hemaglutinina esterase (HE) que medeia o processo de ligação viral e a proteína M que garante a manutenção da forma do envelope (Figura)^{18,20}.

Os CoV são representativos da ordem Nidovirales e classificados em quatro gêneros distintos denominados Alphacoronavírus (Alpha-CoV), Betacoronavírus (Beta-CoV), Gammacoronavírus (Gamma-CoV) e Deltacoronavírus (Delta-CoV). Alpha-CoV e Beta-CoV apresentam a capacidade de infectar mamíferos, enquanto Gamma-CoV e Delta-CoV infectam apenas aves. Entre os gêneros Alpha-CoV e Beta-CoV, existem diferentes CoV



Fonte: Elaboração própria, 2020.

Proteína M: Proteína de membrana; Proteína S: Proteína de pico (espícula); Proteína N: Proteína do nucleocapsídeo; Proteína HE: Proteína hemaglutinina esterase; Proteína E: Proteína de envelope

Figura. Representação gráfica do SARS-CoV-2 destacando suas principais estruturas virais.

com capacidade de infectar seres humanos. Os HCoV-229E e HCoV-NL63 são os mais representativos do gênero Alpha-CoV. Já HCoV-OC43, HCoV-HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV e o SARS-CoV-2 são mais representativos do gênero Beta-CoV⁷.

Todos esses vírus têm origem zoonótica, normalmente os morcegos são os hospedeiros dos CoV 229E, NL63, SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, já os OC43 e HKU1 são encontrados em ratos. Além desses animais, também já foram identificados CoV em mamíferos domésticos e selvagens. Normalmente estes animais adaptam-se evolutivamente ao longo de anos e não apresentam complicações resultantes da infecção pelo vírus, representando apenas potenciais reservatórios. A transmissão de um CoV para um novo hospedeiro, tal como o homem, pode proporcionar mutações pontuais que culminam com o desenvolvimento de cepas patogênicas e, portanto, oferecem risco à população⁷.

Os CoV existentes antes do surgimento do SARS-CoV, como os HCoV-229E e HCoV-NL63, não representavam um grande problema para a saúde pública, pois eram responsáveis apenas por doenças respiratórias leves, restritas ao trato respiratório superior, como o resfriado comum. Os CoV de importância médica são restritos aos SARS-CoV, MERS-CoV e os SARS-CoV-2⁷. Todos os três apresentam semelhanças filogenéticas e compartilham a capacidade de codificar proteínas não estruturais como a protease 3 do tipo quimiotripsina (3CLpro), a protease do tipo papaina (PLpro), helicase e a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp). Todas essas proteínas não estruturais são enzimas imprescindíveis para a replicação viral e altamente conservadas entre os CoV de importância médica. Além destas, a proteína estrutural S também possui papel preponderante, pois é através dela que o SARS-CoV-2 interage com o receptor específico da membrana celular do hospedeiro, permitindo a entrada do vírus no citosol da célula. Diante desses achados, é razoável considerar que os inibidores existentes contra o MERS e o SARS-CoV poderão ser utilizados como estratégia terapêutica para a COVID-19^{20,21,22}.

iii) Transmissão e manifestação clínica

Por se tratar de uma infecção respiratória aguda, o SARS-CoV-2 se dissemina principalmente por gotículas, secreções respiratórias e contato direto com o paciente infectado. Diante dessa perspectiva, destaca-se a capacidade do vírus ser transmitido de humano para humano (transmissão direta), principalmente entre membros familiares, entre os quais existe maior contato próximo e por tempo prolongado²³. Um estudo realizado por Van Doremalen et al.²⁴ demonstrou que o SARS-CoV-2 pode permanecer viável e infeccioso em aerossóis por até 3 h após ser eliminado no ambiente. No entanto, este tempo de sobrevivência pode variar a depender do local, da quantidade, da espessura da secreção liberada pelo paciente e da superfície em que ela irá se depositar.

Embora a transmissão direta seja reconhecida como um dos principais mecanismos de disseminação, a transmissão indireta por superfícies contaminadas também contribui para a perpetuação do vírus. Superfícies de plástico e aço inoxidável, quando



comparadas com o cobre e papelão, conferem ao vírus a capacidade de permanecer viável e infeccioso por até 72h²⁴. Outras formas de transmissão foram também registradas. Um estudo realizado por Zhang et al.²⁵ demonstrou que, em alguns pacientes, foi possível detectar a presença de partículas virais em amostras de sangue e *swabs* retais, o que indica a possibilidade de diferentes vias de transmissão. Em conjunto, os resultados sugerem que se trata de um vírus perigoso devido à velocidade de disseminação e que é altamente resistente ao ambiente externo.

O processo de entrada do vírus na célula do hospedeiro envolve a interação entre a proteína S e o receptor de superfície celular, conhecido como enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), a qual está presente, principalmente, nas células do trato respiratório inferior de humanos²⁶. Uma vez dentro da célula hospedeira, inicia-se o processo de replicação viral que culmina com a formação de novas partículas, liberação por brotamento e consequente destruição da célula hospedeira. O período de incubação é em média de 7 dias, com relatos em alguns estudos de até 21 dias. Após este período, os indivíduos podem permanecer assintomáticos ou apresentar um quadro clínico majoritariamente leve, excetuando-se aqueles pertencentes aos grupos de risco. Contudo, nos casos mais graves, a demora para o desfecho da doença implica em uma internação prolongada em média de 14 a 21 dias, refletindo em uma sobrecarga no sistema de saúde^{7,19}.

Um estudo realizado por Guan et al.²⁷ com 1.099 pacientes infectados e confirmados por laboratório mostrou que os sintomas mais frequentes foram: febre (43,8% na admissão e 88,7% durante a hospitalização), tosse (67,8%) e fadiga (38,1%). Ao analisar a temperatura, observou-se que aproximadamente 56,0% estavam afebris no momento do diagnóstico, ou seja, a ausência de febre não afasta a doença. Curiosamente, diarreia estava presente em 3,8% dos indivíduos. A presença da proteína ACE2 em outros sítios do organismo humano, como os enterócitos do intestino delgado, pode explicar os sintomas gastrointestinais reportados pelos pacientes¹⁴. Normalmente, os pacientes internados apresentam-se como a “ponta do *iceberg*”, ou seja, reportam sinais e sintomas mais graves e, portanto, desempenham um retrato epidemiológico não fidedigno. Acredita-se que 86,0% dos indivíduos infectados não foram avaliados em consequência da ausência ou presença de sintomas pouco específicos²⁸.

Segundo Li et al.²⁸ e Wang et al.²⁹, estes “casos não documentados” representam, aproximadamente, 80,0% das fontes de infecção. A quantidade de testes disponíveis é insuficiente para testagem em massa da população e isso impacta diretamente no planejamento e no desempenho das ações de saúde pública e controle da vigilância epidemiológica. Diante desses achados, todos os indivíduos devem ser considerados como potenciais disseminadores da infecção e, portanto, distanciamento social, uso de máscaras e hábitos de higiene devem ser considerados para todos os indivíduos²⁸. Assim, o número real de indivíduos assintomáticos, pré-sintomáticos e oligossintomáticos representa um grande gargalo para os órgãos competentes, especialmente porque compromete as estatísticas atuais no enfrentamento da doença^{28,29,30,31}.

O perfil demográfico dos casos da COVID-19 ainda é discutível e necessita de estudos adicionais, devido à falta de caracterização dos casos assintomáticos não conhecidos pelo sistema de saúde. Desta forma, a grande maioria dos artigos baseia-se em pacientes hospitalizados, os quais apresentam demandas assistenciais mais complexas e, portanto, podem não representar uma avaliação fidedigna do perfil demográfico dos casos da doença. No entanto, estes dados são essenciais para identificar grupos prioritários e, nesse contexto, desenvolver estratégias específicas de prevenção e assistência contra a COVID-19. Dentre os segmentos populacionais que apresentam fragilidade, tornando-os mais vulneráveis ao internamento hospitalar por SARS-CoV-2, destaca-se: homens, com idade acima de 60 anos, imunossupressão e presença de comorbidades como hipertensão e diabetes²⁷.

Quando em estado grave, pacientes infectados com SARS-CoV-2 podem apresentar sintomas relacionados à insuficiência respiratória, tais como: falta de ar, sons respiratórios baixos, embotamento à percussão, elevação e diminuição do tremor tátil da fala¹⁹. Esse momento representa o estágio mais crítico da COVID-19 e acredita-se que seja causado por uma “tempestade de citocinas pró-inflamatórias”. Isto é, uma resposta inflamatória exacerbada que, na tentativa de eliminar o agente viral, causa diversas lesões comprometendo os pneumócitos tipo I e II, células encontradas nos alvéolos pulmonares. Assim, a ventilação alveolar inadequada com pouca obtenção de oxigênio e a diminuição da remoção de dióxido de carbono são fatores que levam à falência de múltiplos órgãos e, por fim, ao óbito do paciente³². Ao realizar a ausculta pulmonar é possível identificar a presença de estertores úmidos, além de, em poucos casos, broncofonias (egofonia, pectorilóquia)¹⁹.

iv) Diagnóstico

O diagnóstico confirmatório da COVID-19 é feito por teste molecular das secreções respiratórias. Os sintomas inespecíficos da patologia e a ausência de achados tomográficos patognomônicos tornam imperativo o uso de outros exames complementares para auxiliar no diagnóstico diferencial. Em tempos de pandemia, a primeira hipótese torna-se quase sempre automática, porém, outros vírus como influenza, vírus sincicial respiratório e metapneumovírus não devem ser excluídos. Portanto, o diagnóstico etiológico deve ser sempre priorizado.

O atual teste de biologia molecular aplicado no Brasil é a reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa e amplificação em tempo real (RT-qPCR). Esse kit diagnóstico para COVID-19 é produzido pelo Instituto Bio-Manguinhos da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)³³. Para este teste, utiliza-se como amostra material coletado da nasofaringe, orofaringe ou uma pequena amostra de sangue^{19,33}. O teste, aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), permite a amplificação e a detecção do material genético viral em algumas horas. Esta tecnologia também é aplicada para a identificação de outros patógenos respiratórios comuns como: micoplasma, adenovírus, vírus parainfluenza, vírus sincicial respiratório, influenza A e vírus influenza B¹⁹. Até o momento, esse é o teste mais confiável, apresentando uma sensibilidade que pode variar de



63,0% a 93,0% e especificidade de 100,0%³⁴. Ademais, testes que amplificam uma segunda região genômica garantem maior sensibilidade³⁵. Por outro lado, uma das limitações do teste de biologia molecular consiste na geração de resultados falso-negativos, especialmente quando realizado nos três primeiros dias após o surgimento dos sintomas. Neste período, a carga viral e a excreção viral são muito menores, o que compromete o resultado do teste³⁶. Da mesma forma, os contactantes devem ser testados somente após esse período. Embora o teste seja bastante eficaz na detecção do genoma viral, é certamente importante avaliar a realização em massa de testes rápidos (imunocromatografia) na população geral e assim detectar, principalmente, casos oligossintomáticos ou assintomáticos com maior rapidez.

A China e a Coreia do Sul implementaram um programa abrangente de testes rápidos e gratuitos³⁷. O teste baseia-se na detecção de anticorpos da classe IgM e IgG contra o antígeno MK201027 presente na proteína S do SARS-CoV-2, permitindo que o resultado do teste seja lido em até 15 min após a aplicação da amostra³⁸. Como em qualquer doença, o anticorpo IgM pode aparecer a partir do quinto dia após a infecção, sendo o momento mais adequado à testagem³⁹.

No Brasil, no âmbito da emergência em saúde pública, 21 testes rápidos foram aprovados pela Anvisa até o dia 17 de abril de 2020⁴⁰. Esses testes não são rotineiramente utilizados para o diagnóstico de infecção, pois precisam ser avaliados quanto à sensibilidade, à especificidade, ao valor preditivo positivo e ao valor preditivo negativo⁴¹. Além disso, ainda não se sabe ao certo o período de janela imunológica, o tempo decorrido entre a infecção e a produção de anticorpos. Se o teste for realizado durante o período de janela imunológica, há a possibilidade de apresentar resultados falso-negativos. No entanto, diante do atual cenário, a utilização em massa dos respectivos testes pode ser útil na vigilância epidemiológica, incluindo a investigação de indivíduos assintomáticos e/ou oligossintomáticos^{36,42}.

A infecção pulmonar de origem bacteriana é o principal diagnóstico diferencial da COVID-19. Guan et al.²⁷ mostraram que, na COVID-19, o leucograma apresenta-se dentro da normalidade, exceto nos casos graves em que a linfopenia é evidente. Outro dado importante são as plaquetas: estas encontram-se próximas ao limite inferior da referência utilizada. Entre os biomarcadores inflamatórios, a procalcitonina parece ser o marcador mais promissor já que seus valores pouco alteram na vigência desta infecção. Sendo assim, ao comparar estes achados laboratoriais aos de uma infecção bacteriana (leucocitose com desvio à esquerda, plaquetas dentro dos valores de referência e procalcitonina elevada), tem-se elementos que corroboram com a hipótese diagnóstica de infecção viral, assim como indicam pior prognóstico nos casos mais graves. Outro dado evidente foi que 43,0% dos pacientes com COVID-19 evoluíram, ao longo da internação, com alteração hepática. Este achado traz inúmeras implicações no manejo destes doentes, desde evitar drogas hepatotóxicas até a necessidade do acompanhamento diário das transaminases.

Em relação aos exames de imagens, diversos estudos trouxeram a tomografia computadorizada do tórax (TC) como exame

de escolha. Guan et al.²⁷ mostraram que, das 975 TC realizadas no estudo, 86,0% apontaram resultados alterados. O padrão mais encontrado foi a opacidade em vidro fosco (56,0%). No início da infecção, o achado de vidro fosco pode estar isolado no espaço subpleural e, com a evolução do quadro, distribui-se para os lobos pulmonares. Tais achados apontam para lesões intersticiais ou alveolares, normalmente encontradas na fase aguda ou crônica de doenças inflamatórias, tumoriais e infecciosas como influenza e a SARS. Outros sinais que também podem ser identificados na TC, mas que apresentam uma menor prevalência, foram: broncogramas aéreo, derrame pleural raro e ampliação dos linfonodos mediastinais^{43,44,45}. Embora estes achados sejam mais raros, é importante salientar que eles também ocorrem e que, na ausência de outras doenças que possam levar a essa alteração, deve-se pensar em COVID-19. Diante dos resultados, a grande preocupação das equipes médicas é: haverá sequelas pulmonares nos pacientes que apresentarem a forma grave da doença? Novos trabalhos usando a TC devem responder em breve^{19,46}.

v) Tratamento

Devido à falta de uma terapia específica e eficaz contra a COVID-19, o seu tratamento atual baseia-se no controle sintomático e na oferta de suporte ventilatório^{14,43}. A busca pela terapia antiviral efetiva movimentou a comunidade científica em busca do tratamento curativo. Quase diariamente, inúmeros artigos, alguns com metodologias duvidosas, apresentam potenciais usos de drogas já conhecidas.

Um estudo realizado por Elfiky mostrou a eficácia da ribavirina, remdesivir, sofosbuvir, galidesivir e tenofovir *in vitro* como potentes agentes terapêuticos contra a SARS-CoV-2. Tais drogas apresentam a capacidade de ligar-se a RNA polimerase dependente de RNA-RdRp (NSP12) e de inibir a sua função⁴⁷, contudo, agora é necessário o desenvolvimento de estudos para avaliar a eficácia desse medicamento no tratamento de pacientes com a COVID-19. O remdesivir foi utilizado de forma intravenosa, em associação a outros medicamentos, no tratamento de um paciente residente nos EUA, e ele apresentou uma melhora significativa e nenhuma reação adversa. No entanto, ressalta-se a importância de promover mais estudos para comprovar a real efetividade terapêutica do remdesivir e a presença de eventuais efeitos adversos em humanos⁴⁸.

Mais recentemente tem-se discutido o papel da cloroquina para o tratamento da COVID-19. Este fármaco, conhecido desde a década de 1940, é utilizado no tratamento da malária há muitos anos e apresenta um mecanismo não totalmente esclarecido nas infecções virais. Sabe-se da sua ação *in vitro* contra o vírus da raiva, poliovírus, HIV, HAV, HBV, HCV, influenza A e B, Chikungunya, Zika, Dengue e alguns arnavírus. Seu papel contra MERS-CoV apresentou resultados conflitantes. Os *clinical trials* publicados recentemente carecem de refinamento metodológico: faltam dados quanto às doses utilizadas, ausência de grupos controles e pequena população amostral, quase sempre menor do que 100 voluntários. Até o momento, não há dados suficientes no que diz respeito à eficácia e segurança da droga.



Os efeitos adversos da cloroquina não devem ser esquecidos: retinopatia macular, anemia hemolítica principalmente nos pacientes com faixa etária mais avançada e prolongamento do intervalo QT. Várias linhas possíveis de atuação pelo fármaco são estudadas, entre elas, a inibição das etapas dependentes do pH para a replicação viral, como a interação entre as proteínas virais e as do hospedeiro, bem como o processo de penetração viral, o que poderia ser o principal mecanismo de controle da infecção pelo SARS-CoV-2. A cloroquina também apresenta atividade imunomoduladora, suprimindo a produção e a liberação das citocinas como fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-6 (IL-6)¹⁴. Por outro lado, novos estudos já mostram que o medicamento interfere no processo de glicosilação dos receptores celulares do SARS-CoV e é efetiva contra as etapas de invasão e manutenção da infecção por SARS-CoV-2 em algumas células. Em conjunto, os resultados demonstraram que a associação de remdesivir e cloroquina pode apresentar uma efetiva inibição do SARS-CoV-2 *in vitro*⁴⁹.

Os inibidores de protease como o lopinavir e ritonavir, já utilizados no tratamento de outras doenças como a Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA), apresentaram resultados promissores em pacientes com MERS-CoV e SARS-CoV¹⁴. Ao serem utilizados em pacientes com a COVID-19, foi evidenciada uma redução significativa na carga viral do SARS-CoV-2⁵⁰. Diante das atuais circunstâncias, observa-se uma grande corrida científica sem precedentes para encontrar tratamentos eficazes. No entanto, é preciso ter cautela ao considerar o uso destes fármacos na terapêutica, pois intervenções médicas pontuais poderão comprometer ainda mais a saúde do paciente.

Ensaio clínico em andamento em vários países, como China, França, Itália, EUA e Brasil, poderão responder em breve qual o verdadeiro papel destas drogas no tratamento da COVID-19^{51,52}. Paralelamente a estes estudos, uma iniciativa lançada pela OMS em parceria com mais de 100 países objetiva avaliar a eficácia de quatro opções de tratamento (remdesivir, lopinavir/ritonavir, interferon beta-1a e a cloroquina e hidroxicloroquina), visando identificar o melhor medicamento que aumenta a sobrevida do paciente e/ou atrase a progressão da doença⁵³.

vi) Políticas de saúde pública e perspectivas

A pandemia da COVID-19 representa o maior desafio global deste século XXI até agora. É a primeira vez que um vírus alcança proporções alarmantes, acometendo todos os continentes. As repercussões da doença, especialmente no que diz respeito à quantidade de leitos e de respiradores artificiais disponíveis, expõem problemas estruturais e assistenciais da saúde no mundo e, especialmente, no Brasil. Como alguns países conseguiram manter sob controle a disseminação do SARS-CoV-2? Há muitos anos, em uma época em que não se conheciam os microrganismos e o microscópio, as medidas sanitárias e de higiene foram imprescindíveis para o controle das epidemias. As barreiras sanitárias são importantes e, hoje, por meio de estudos, é possível provar que, uma vez que não podemos impedir o surgimento de epidemias, é possível controlá-las.

Segundo Wilder-Smith e Freedman⁵⁴, a pandemia pela COVID-19 nos traz um alerta do quanto precisamos confiar em medidas clássicas da saúde pública para o seu enfrentamento, diante de um cenário onde ainda não temos vacinas ou terapias específicas. No momento, as medidas mais eficazes objetivam evitar a propagação da doença de pessoa para pessoa. Para tanto, as medidas mais comuns são: isolamento, quarentena e distanciamento social. Um estudo publicado por Pan et al.⁵⁵ mostrou que intervenções comportamentais, incluindo restrições de viagens, contribuíram de forma significativa com a mitigação da epidemia e, conseqüentemente, com o controle da doença na China. Um outro estudo, publicado por Kupferschmidt e Cohen³⁷, demonstrou que o distanciamento social imposto por órgãos públicos e serviços de saúde também foi imprescindível para a diminuição da quantidade de casos confirmados.

Uma interessante estratégia utilizada pela Coreia do Sul é o sistema de triagem seguro dos *drive-through* (DT). Um fluxo curto e rápido com as seguintes etapas: entrada, registro, exame, coleta de amostras, instruções e saída foi realizado com o objetivo de identificar o maior número possível de indivíduos assintomáticos, os quais podem representar a principal fonte de transmissão e que, possivelmente, podem estar contribuindo para a disseminação do vírus no país. A estratégia funcionou e o número de casos caiu vertiginosamente no país⁵⁶. Na contramão dessas orientações, um estudo realizado por Lazzarini e Putoto⁵⁷ mostrou que, na Itália, a imposição de barreiras sanitárias de forma tardia permitiu a disseminação da doença de maneira violenta, causando, até o dia 31 de março de 2020, cerca de 12.428 óbitos, 274,2% a mais do que na China⁵⁸.

Ações de saúde sem precedentes, como o isolamento total de Wuhan associado ao massivo investimento em pesquisa científica, com a precoce publicação do genoma viral e o desenvolvimento de métodos diagnósticos^{55,59}, mostraram como o exemplo da China pode ajudar outros países. No entanto, o governo chinês também tem sofrido com outros problemas, também enfrentados em solo brasileiro, a escassez de suprimentos hospitalares, principalmente, os equipamentos de proteção individual, como máscaras e roupas de proteção para os profissionais de saúde, que estão na linha de frente no cuidado às pessoas infectadas⁶⁰. Para os autores, este problema traz um alerta sobre as fragilidades do nosso sistema de saúde e da necessidade de cooperação internacional no enfrentamento da doença.

Na China, a resolução deste problema envolveu a cooperação e envio dos materiais de outras partes do país⁵⁵, mostrando que, em tempos de pandemia, quanto mais articulados estão os países, os seus governos e a população, mais chances de se obter sucesso. Para Griffith⁶¹, um ponto crucial nessa luta contra o vírus é a cooperação das pessoas, pois é a partir dela que podemos limitar a disseminação da COVID-19. Seguindo essa linha, Gates¹⁰ evidenciou em seu estudo que a doação de recursos financeiros dos países classificados como de “alta renda” para aqueles de “baixa e média renda” é uma medida que precisa ser pensada, uma vez que estes possuem fragilidades no sistema político, econômico e social. Em conjunto, os achados sugerem que a grande dificuldade do mundo em lidar com este cenário



reside nas diferenças sociais e econômicas entre os países e, principalmente, daqueles com sistemas de saúde frágeis. Nesse sentido, as medidas de saúde públicas defendidas, principalmente a educação para higiene das mãos e o distanciamento social, ajudarão no adiamento da propagação de infecções e na diminuição da pressão assistencial nos hospitais⁶².

O resultado destas medidas repercute diretamente na taxa de letalidade. Até o dia 2 de abril de 2020, a Alemanha apresentou uma taxa de letalidade relativamente baixa (1,2%) quando comparada a países como Itália (11,9%) e Espanha (9,0%). Acredita-se que tais números reflitam a rápida adoção de medidas para impedir a disseminação do SARS-CoV-2 em comparação com outros países. Dentre as medidas adotadas para o controle e prevenção da COVID-19, destacam-se os decretos estaduais que estabelecem o fechamento de comércio e serviços não essenciais, as boas práticas relacionadas às condições higiênico-sanitárias, o distanciamento de 1,5 a 2 metros entre indivíduos que frequentam estabelecimentos essenciais. Soma-se a isto, o elevado número de testes realizados, o que possibilita um aumento na detecção de oligossintomáticos ou sintomáticos. Ademais, observa-se a ampliação de ações relacionadas à testagem da população, permitindo a realização de testes rápidos em todo o território nacional com padrões de qualidade adequados às necessidades no âmbito da emergência de saúde pública. Por outro lado, observa-se que os dados são parciais e existem sinais que demandam preocupação, como as taxas de letalidade divulgadas em relatórios diários, que, apesar de ainda permanecerem baixas quando comparada com a SARS e MERS, apresentam valores crescentes⁶³.

Essa luta, sem precedentes, também tem sido reforçada pela propagação de informações falsas, que tem prejudicado muitas medidas de saúde pública implantadas e sido considerada

pela OMS como uma pandemia paralela ao COVID-19^{64,65}. No enfrentamento a este problema, a OMS tem feito parcerias com *Facebook*, *Twitter*, *YouTube* (Google) e *Pinterest* com a finalidade de combater a divulgação de informações falsas sobre o novo CoV⁶⁴. Não há dúvida que o impacto mais amplo se estende muito além do número de casos e óbitos por ele ocasionados. Os recursos necessários ao combate à doença e/ou gerados pela adoção de medidas de prevenção e controle, como o distanciamento social, podem colapsar economicamente o país.

Os países precisam investir em pesquisa científica, no fortalecimento dos sistemas de saúde, nas medidas de educação em saúde para a população, formação continuada para os profissionais de saúde e, não menos importante, no desenvolvimento de políticas e/ou programas sociais e econômicos direcionados às pessoas em situação de vulnerabilidade e àqueles que, direta ou indiretamente, têm sido afetados por esse grande desafio do século XXI que é a pandemia pela COVID-19.

CONCLUSÕES

O avanço da atual pandemia requer medidas rápidas e conscientes para preservar a população. Tais medidas, embasadas em uma sólida base científica, promovem e garantem o fortalecimento de ações estratégicas para o enfrentamento da COVID-19. As evidências científicas relatadas nesta revisão não respondem a todos os questionamentos, mas abrem caminhos e perspectivas para melhor compreensão do SARS-CoV-2 e da COVID-19, no sentido de qualificar as ações de vigilância e dos serviços de saúde, para o atendimento de casos suspeitos ou confirmados da COVID-19. Não obstante, dados epidemiológicos, bem como a pesquisa por novos medicamentos e vacinas, podem, por fim, auxiliar a humanidade no controle e na mitigação dos impactos da epidemia na sociedade.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization - WHO. Coronavirus disease 2019 (Covid-19): situation report 51. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 27 mar 2020]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331475/nCoVsitrep11Mar2020-eng.pdf>
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
3. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of Covid-19: studies needed. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1194-6. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2002125>
4. World Health Organization - WHO. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report 1. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 20 abr 2020]. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4
5. World Health Organization - WHO. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report 3. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 20 abr 2020]. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200123-sitrep-3-2019-ncov.pdf?sfvrsn=d6d23643_8
6. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM et al. Coronavirus disease 2019 (Covid-19): a perspective from China. *Radiology.* 2020;1-29. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200490>
7. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):558-70. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1736644>
8. Schwartz DA, Graham AL. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses.* 2020;12(2):1-16. <https://doi.org/10.3390/v12020194>



9. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19: navigating the uncharted. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1268-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2002387>
10. Gates B. Responding to Covid-19: a once-in-a-century pandemic? *N Engl J Med.* 2020;1-3. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2003762>
11. World Health Organization - WHO. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) situation report 92. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 21 abr 2020]. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200421-sitrep-92-covid-19.pdf?sfvrsn=38e6b06d_4
12. Ministério da Saúde (BR). Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (Covid-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 1 abr 2020]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>
13. Ministério da Saúde (BR). Plano de contingência nacional para infecção humana pelo novo coronavírus Covid-19. Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 25 mar 2020]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/25/Livreto-Plano-de-Contingencia-5-Corona2020-210x297-16mar.pdf>
14. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak: an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
15. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsioupras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol.* 2020;79:1-4. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104212>
16. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
17. Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020;1-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25726>
18. Hageman J. The coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Pediatr Ann.* 2020;49(3):99-100. <https://doi.org/10.3928/19382359-20200219-01>
19. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7(1):1-23. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
20. Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, Avti P, Sinha S, Kaur H et al. Drug targets for corona virus: a systematic review. *Indian J Pharmacol.* 2020;52(1):56-65. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_115_20
21. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(3):149-50. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>
22. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *ChemBiochem.* 2020;21(5):730-8. <https://doi.org/10.1002/cbic.202000047>
23. Fan C, Liu L, Guo W, Yang A, Ye C, Jilili M et al. Prediction of epidemic spread of the 2019 novel coronavirus driven by spring festival transportation in China: a population-based study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(5):1-27. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051679>
24. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
25. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386-9. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>
26. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
27. Guan W, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;1-13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
28. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science.* 2020;1-9. <https://doi.org/10.1126/science.abb3221>
29. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (Covid-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020;92(6):568-76. <https://doi.org/10.1002/jmv.25748>
30. Singhal T. A review of coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281-6. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
31. Ma K, Chen T, Han MF, Guo W, Ning Q. Clinical consideration and management of coronavirus disease 2019. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2020;28(3):222-8. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn50113-20200220-00056>
32. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of Covid-19. *J Pharm Anal.* 2020;20(2):102-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
33. Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz. Fiocruz produzirá kits para diagnóstico do novo coronavírus. 2020. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2020[acesso 26 mar 2020]. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-produzira-kits-para-diagnostico-do-novo-coronavirus>
34. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>



35. Yan Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): current status, challenges, and countermeasures. *Rev Med Virol.* 2020;1-14. <https://doi.org/10.1002/rmv.2106>
36. Infantino M, Damiani A, Gobbi FL, Grossi V, Lari B, Macchia D et al. Serological assays for SARS-CoV-2 infectious disease: benefits, limitations and perspectives. *Isr Med Assoc J.* 2020;22(4):203-10.
37. Kupferschmidt K, Cohen J. Can China's Covid-19 strategy work elsewhere? *Science.* 2020;367(6482):1061-2. <https://doi.org/10.1126/science.367.6482.1061>
38. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020;1-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25727>
39. Xiao S, Wu Y, Liu H. Evolving status of the 2019 novel coronavirus infection: proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring. *J Med Virol.* 2020;92(5):464-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25702>
40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Testes para Covid-19: perguntas e respostas. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020[acesso 23 abr 2020]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/testes-para-covid-19-perguntas-e-respostas/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR
41. Ministério da Saúde (BR). Guia de vigilância epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019. Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 21 abril 2020]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/06/GuiaDeVigiEp-final.pdf>
42. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M et al. Diagnostic testing for severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2: a narrative review. *Ann Intern Med.* 2020;1-10. <https://doi.org/10.7326/M20-1301>
43. Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):11-12. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30071-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30071-0)
44. Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (Covid-19). *Eur Radiol.* 2020;1-10. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06817-6>
45. Liu RR, Zhu Y, Wu MY, Liu J, Ren R, Cao QL et al. CT imaging analysis of 33 cases with the 2019 novel coronavirus infection. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2020;100(13):1007-11. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20200203-00182>
46. World Health Organization - WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when Covid-19 disease is suspected. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 29 mar 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail/> clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected
47. Elfiky AA. Ribavirin, remdesivir, sofosbuvir, galidesivir, and tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): a molecular docking study. *Life Sci.* 2020;253:3-21. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117592>
48. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *New Engl J Med.* 2020;382(10):929-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
49. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
50. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of Covid-19 infection in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of Covid-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci.* 2020;35(6):1-6. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79>
51. Monteiro WM, Brito-Sousa JD, Baia-da-Silva D, Melo GC, Siqueira AM, Val F et al. Driving forces for Covid-19 clinical trials using chloroquine: the need to choose the right research questions and outcomes. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53:1-3. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0155-2020>
52. Lythgoe MP, Middleton P. Ongoing clinical trials for the management of the Covid-19 pandemic. *Trends Pharmacol Sci.* 2020;1-20. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.03.006>
53. World Health Organization - WHO. "Solidarity" clinical trial for Covid-19 treatments. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 21 abr 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
54. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med.* 2020;27(2):1-4. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa020>
55. Pan X, Ojcius DM, Gao T, Li Z, Pan C. Lessons learned from the 2019-nCoV epidemic on prevention of future infectious diseases. *Microbes Infect.* 2020;22(2):86-91. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.02.004>
56. Kwon KT, Ko JH, Shin H, Sung M, Kim JY. Drive-through screening center for Covid-19: a safe and efficient screening system against massive community outbreak. *J Korean Med Sci.* 2020;35(11):1-4. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e123>
57. Lazzarini M, Putoto G. Covid-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties. *Lancet Glob Health.* 2020;2-3. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30110-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30110-8)



58. Johns Hopkins University - JHU. Coronavirus Covid-19 global cases by the center for systems science and engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Baltimore: Johns Hopkins University; 2020[acesso 1 abr 2020]. Disponível em: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
59. Lake MA. What we know so far: Covid-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(2):124-7. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-coron>
60. Wang X, Zhang X, He J. Challenges to the system of reserve medical supplies for public health emergencies: reflections on the outbreak of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic in China. *Biosci Trends*. 2020;14(1):3-8. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01043>
61. Griffith R. Using public health law to contain the spread of Covid-19. *Br J Nurs*. 2020;29(5):326-7. <https://doi.org/10.12968/bjon.2020.29.5.326>
62. The Lancet. Covid-19: too little, too late? *Lancet*. 2020;395(10226):755. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30522-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30522-5)
63. Stafford N. Covid-19: why Germany's case fatality rate seems so low. *BMJ*. 2020;369:1-2. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1395>
64. Boulos MNK, Geraghty EM. Geographical tracking and mapping of coronavirus disease Covid-19 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic and associated events around the world: how 21st century GIS technologies are supporting the global fight against outbreaks and epidemics. *Int J Health Geogr*. 2020;19(1):1-12. <https://doi.org/10.1186/s12942-020-00202-8>
65. Mian A, Khan S. Coronavirus: the spread of misinformation. *BMC Med*. 2020;18(1):1-2. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01556-3>

Agradecimentos

Ao Luís Gustavo Macedo Sobreira da Silva, estudante de medicina da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), campus Paulo Afonso (Bahia), pela cessão de direitos de uso da imagem da Figura.

Contribuição dos Autores

Brito SBP, Braga IO e Takenami T - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Cunha CC e Palácio MAV - Análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.

Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.

Bases regulatórias para a avaliação da segurança de medicamentos à base de nanotecnologia

Regulatory basis for the safety assessment of nanotechnology-based drug products

Juliana Palermo Tobler^{1,II} 

Helvécio Vinícius

Antunes Rocha^{I,III,*} 

RESUMO

Introdução: A nanotecnologia é uma tecnologia transdisciplinar que está sendo desenvolvida e aplicada em diversas áreas, dentre as quais cabe ressaltar a da saúde, principalmente no que tange à terapêutica e ao diagnóstico. Entretanto, ainda não se tem clara a relação entre algumas de suas propriedades físico-químicas e seus efeitos toxicológicos. Por isso, é necessário entender se os requisitos regulatórios, em termos de avaliação toxicológica, para registro de um medicamento com base em nanotecnologia, são capazes de identificar os possíveis riscos advindos desta nova tecnologia. **Objetivo:** Comparar a abordagem regulatória da *US Food and Drug Administration* (FDA), da *European Medicines Agency* (EMA) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) com relação à avaliação de nanomedicamentos em comparação com medicamentos convencionais. **Método:** Foi realizada pesquisa bibliográfica qualitativa em diferentes bases de dados e agências regulatórias. **Resultados:** Foram demonstradas muitas limitações dos testes atualmente preconizados, sendo que diversos deles encontram-se em caráter de revisão para melhor adequação ao efeito que podem sofrer pelas próprias nanopartículas avaliadas. **Conclusões:** Testes toxicológicos preconizados atualmente pelas agências reguladoras dos Estados Unidos da América, da União Europeia e do Brasil, apesar de estarem alinhados, não são específicos para a avaliação de nanomedicamentos.

PALAVRAS-CHAVE: Nanomedicina; Segurança; Toxicologia; Regulamentação; Anvisa

ABSTRACT

Introduction: Nanotechnology is a transdisciplinary technology that is being developed and applied in several areas, including health, especially in terms of therapy and diagnosis. However, the relationship between some of their physicochemical properties and their toxicological effects remains unclear. Therefore, it is necessary to understand whether the regulatory requirements, in terms of toxicological evaluation, for the registration of a nanotechnology-based drug, are able to identify the possible risks arising from this new technology. **Objective:** To compare the regulatory approach of US Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA) and Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa) with respect to nanomedicine evaluation compared to conventional drugs evaluation. **Method:** Qualitative bibliographic research was performed in different databases and regulatory agencies websites. **Results:** Many limitations of the currently recommended tests have been demonstrated, and several are under review for better adaptation to the effect that may suffer by the evaluated nanoparticles themselves. **Conclusions:** Toxicological tests currently recommended by the regulatory agencies of the United States of America, the European Union and Brazil, although aligned, are not specific for the evaluation of nanomedicines.

KEYWORDS: Nanomedicine; Safety; Toxicology; Regulation; Anvisa

^I Programa de Pós-Graduação Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} GlaxoSmithKline, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{III} Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* E-mail: helvecio.far@gmail.com



INTRODUÇÃO

A nanotecnologia é um campo de conhecimento transdisciplinar, que está sendo desenvolvido e aplicado em diversas áreas, tais como: automotiva, têxtil, de materiais esportivos, telecomunicações, eletrônica, alimentos, beleza, dispositivos médicos, testes diagnósticos e farmacêutica^{1,2,3}. Dentre elas, cabe ressaltar a importância da nanotecnologia para a área da saúde, principalmente no que tange à terapêutica e ao diagnóstico⁴, já que é notória a necessidade de sistemas terapêuticos e de diagnósticos mais eficientes, sobretudo quanto à relação risco/benefício para os pacientes⁵.

Nesse sentido, uma das áreas nas quais existe maior exposição à toxicidade dos tratamentos e agentes diagnósticos tradicionais é a oncologia. Neste segmento, os tratamentos são muito prolongados, a necessidade de exames de imagem é frequente e as doses administradas dos tratamentos são muito elevadas. Além disso, é comum a utilização de terapias combinadas, pois existem muitos mecanismos de resistência às terapias convencionais nas quais os fármacos são distribuídos de forma não específica no organismo^{6,7,8}.

Com os avanços da nanotecnologia, espera-se que algumas deficiências atualmente identificadas no tratamento do câncer sejam resolvidas ou, pelo menos, amenizadas, tendo em vista algumas características dos nanomateriais, tais como: elevada razão superfície/volume (maior carreamento de princípio ativo), forma e tamanho (facilitando a captação pela célula-alvo - efeito da permeabilidade e retenção aumentadas -, do inglês *enhanced permeability and retention* - EPR), introdução de moléculas direcionadoras e melhorias físico-químicas do nanossistema (tempo de circulação sanguínea aumentado, evasão do sistema retículo-endotelial, direcionamento eficaz e acúmulo nos locais de destino)^{9,10,11}.

Grande parte desses benefícios ainda não está traduzida em medicamentos comercialmente disponíveis no mercado. Para o tratamento do câncer pode-se citar: Doxil® e Caelyx®, que são os dois nomes comerciais da doxorubicina lipossomal peguilada da Schering-Plough, sendo Doxil® o nome registrado nos Estados Unidos da América (EUA) e Caelyx®, na Europa e no Brasil - Abraxane®; Myocet® e Daunoxome®^{12,13,14,15}. Neste caminho árduo da ciência em busca de nanomedicamentos e nanodispositivos, deve-se levar em consideração, de forma não menos importante, a adequada caracterização do perfil de toxicidade inerente a esses novos materiais. Apesar de algumas publicações mostrarem efeitos toxicológicos das nanopartículas (NP) nas células, a natureza desta citotoxicidade ainda não está esclarecida¹⁶.

De fato, a população já está exposta aos efeitos benéficos e aos potenciais riscos dessa nova tecnologia. Sendo assim, é importante entender e caracterizar esses materiais adequadamente, bem como compilar e disponibilizar essa informação para a comunidade científica, a indústria, os órgãos reguladores e para a sociedade como um todo.

A justificativa para a escolha deste tema dá-se pela importância da toxicidade dos nanomateriais para os pacientes. Por isso, é necessário entender se os requisitos regulatórios, em termos de avaliação toxicológica, para registro de um medicamento com base em nanotecnologia, são capazes de identificar os possíveis riscos advindos desta nova tecnologia.

Panorama da nanotecnologia nos processos regulatórios dos EUA, Europa e Brasil

A questão da evolução da metodologia regulatória para lidar com tecnologias emergentes não é nova. As lições aprendidas com as revoluções tecnológicas anteriores, incluindo fertilização *in vitro*, organismos geneticamente modificados e clonagem, mostraram a necessidade de encontrar um equilíbrio entre a inovação industrial, redução de riscos e discussão pública sobre a regulamentação destas tecnologias. Isto se torna mais importante quando não está claro que os riscos potenciais da tecnologia possam ser qualificados e quantificados com a metodologia preconizada pela legislação vigente². Nessa mesma linha, o crescimento acelerado da nanotecnologia, nos últimos anos, tem levado a um questionamento científico sobre os métodos atuais para a análise e o acompanhamento dos riscos desses novos materiais para a sociedade².

Levando-se em consideração a *US Food and Drug Administration* (FDA), a *European Medicines Agency* (EMA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), nota-se que as agências regulatórias vêm mostrando maior interesse em entender a adequação da regulamentação vigente para medicamentos, a fim de avaliar os possíveis riscos advindos dos nanomateriais. Essa preocupação é demonstrada na articulação de grupos de trabalho específicos para avaliar as necessidades dessa nova tecnologia, presença nos fóruns de discussão sobre o tema, investimento dos governos em pesquisas de toxicidade e benefícios desses materiais.

As agências reguladoras seguem, assim, trabalhando para compreender o quão efetiva é a regulamentação e seus testes toxicológicos, com o fito de avaliar os impactos da nanotecnologia para a saúde humana^{17,18,19,20,21,22,23,24}.

Assim, é importante comparar a abordagem regulatória da EMA, da FDA e da Anvisa com relação à avaliação de toxicidade para medicamentos convencionais e nanotecnológicos, para identificar as possíveis deficiências dos testes requeridos e, quando possível, sugerir procedimentos para sua melhoria, de forma a fortalecer os dossiês regulatórios dos nanomedicamentos.

MÉTODO

O presente estudo foi conduzido com base em revisão bibliográfica, com foco qualitativo. Deve-se ressaltar que a linguagem da área ainda não está totalmente padronizada. Corroborando com a justificativa da metodologia utilizada está o fato da precariedade da linguagem documentária que proporcione uma



recuperação de informação condizente com as necessidades informacionais desse trabalho. O baixo grau de especificidade da linguagem adotada pelo sistema de informação nessa área eleva a dificuldade para a adequada indexação/recuperação da informação, ocasionando uma baixa precisão nos resultados obtidos através da abordagem quantitativa.

Assim, foram realizadas consultas nas bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Scopus*, *Pubmed*, *Embase*, *Cochrane Library*, Periódicos CAPES *TrialTrove* e *Clinical Trials*. Quando necessário, aos dados bibliográficos foram agregadas informações extraídas de endereços eletrônicos pertencentes a organizações governamentais e intergovernamentais, que têm por praxe a divulgação de estudos, informativos e dados relacionados com as temáticas abordadas no presente artigo. Dentre elas, pode-se citar: FDA, EMA, Anvisa, Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro) e Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE).

Como descritores primários foram usados os seguintes termos: Nanotecnologia/*Nanotechnology*, Nanomedicina/*Nanomedicine*, Nanopartícula/*Nanoparticle*, Nanocarreadores/*Nanocarriers*, Nanodispositivos/*Nanodevices* e Câncer/*Cancer*. Como descritores secundários: Testes toxicológicos, toxicologia/*Toxicological analysis, toxicology*, Tolerabilidade/*Tolerability*, Estudos de fase IV/*Phase IV studies*, Evento adverso/*Adverse event*, Observacional/*Observational*, Aprovação regulatória, dossiê regulatório/*Regulatory approval, regulatory dossier*, OCDE/OECD.

Não foi estabelecido um limite temporal para a pesquisa, mas seu término deu-se em junho de 2019. Os artigos e/ou documentos encontrados foram selecionados com base em uma análise de relevância para o tema escolhido.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o objetivo de prover uma visão geral do panorama de desenvolvimento e ações nessa área entre EUA, Europa e Brasil, foi criado o Quadro 1 como uma introdução aos resultados que serão discutidos a seguir.

Foram comparados os requerimentos regulatórios para a submissão de pedidos de registro de medicamentos nanotecnológicos às agências regulatórias dos EUA (FDA), da Europa (EMA) e do Brasil (Anvisa). Apesar do desenvolvimento da nanomedicina estar bem acelerado globalmente pode-se notar que as agências reguladoras estão adotando um critério conservador para a avaliação desses novos medicamentos. Tanto o FDA como a EMA disponibilizam em suas páginas de *internet* seu posicionamento com relação à regulamentação dos nanomedicamentos. No caso da FDA, pode-se citar a divulgação de dois documentos oficiais: o *Guidance for Industry Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology* publicado em 2014 e uma versão preliminar para comentários *Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE*, publicada em dezembro de 2017. Nesses dois documentos o FDA deixa claro que não existe um processo diferenciado para medicamentos com base em nanotecnologia, e sim cuidados adicionais em relação aos dados submetidos. Importante recordar que esses guias não têm natureza regulatória, funcionando como auxiliares para que a indústria possa preparar a submissão seguindo as recomendações contidas nesses guias de forma a facilitar o processo de revisão e aprovação²⁵.

No caso da União Europeia, à luz das publicações de seus comitês científicos e consultivos e de seus avaliadores de riscos independentes, foi publicada definição no que tange a nanomateriais e a confirmação de que os medicamentos à base de nanotecnologia seguem o processo padrão de avaliação de qualquer outro medicamento, assim como sua avaliação toxicológica, mesmo que ainda sejam necessários trabalhos sobre aspectos específicos da avaliação dos riscos desses novos materiais²⁶. Assim como a FDA, a EMA, desde 2011, divulga documentos (*reflection papers*) para auxiliar a indústria no conteúdo das suas submissões, a saber: a) *Joint MHLW/EMA reflection paper on the development of block copolymer micelle medicinal products* (EMA/CHMP/13099/2013)²⁷; b) *Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product* (EMA/CHMP/806058/2009/Rev. 02)²⁸; c) *Reflection paper on surface coatings: general issues for consideration regarding*

Quadro 1. Mapeamento dos processos e atividades voltadas para nanotecnologia nas agências reguladoras.

Processos e atividades	EUA (FDA)	UE (EMA)	Brasil (Anvisa)
Investimento financeiro para o desenvolvimento da nanotecnologia no país	Sim	Sim	Sim
Regulamentações específicas para nanomedicamentos	Não	Não	Não
Guias para orientação do setor regulado sobre a submissão de nanomateriais	Sim	Sim	Não
Formulário específico para a declaração da presença de nanomateriais no medicamento acabado	Sim	Sim	Não
Posicionamento sobre a aplicabilidade dos testes toxicológicos para nanomedicamentos disponível	Sim	Sim	Não
Investimentos federais são direcionados para a validação e aperfeiçoamento dos testes toxicológicos para nanomedicamentos	Sim	Sim	Sim
Laboratórios de metrologia estão adaptados à nanotecnologia	Sim	Sim	Sim
Base de dados unificada disponível para armazenar informações sobre nanomateriais	Sim	Sim	Não

Fonte: FDA^{17,18,19}, EMA²², Anvisa³².

EUA: Estados Unidos da América; EU: União Europeia; FDA: *US Food and Drug Administration*; EMA: *European Medicines Agency*; Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.



parenteral administration of coated nanomedicine products (EMA/325027/2013)²⁹; d) *Reflection paper on non-clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications* (EMA/CHMP/SWP/100094/2011)³⁰; e) *Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product* (EMA/CHMP/SWP/620008/2012)³¹. Esse último introduz um tema polêmico que começará a surgir assim que forem finalizadas as patentes dos nanomedicamentos já aprovados: aprovação regulatória para produtos nanossimilares. Assim como o guia da FDA, esses documentos não têm caráter regulatório, somente educacional para a orientação da indústria e outros interessados.

No que tange à regulamentação dessa nova tecnologia no Brasil, conforme mencionado anteriormente, somente em 2013, dez anos após o início das iniciativas do Governo Federal brasileiro para estímulo e desenvolvimento da nanotecnologia, foi estabelecido o Comitê Interno de Nanotecnologia da Anvisa (oficializado somente em 2014)³². Embora seja tema de grande discussão, ainda não existe divulgação na página eletrônica da Anvisa sobre seu posicionamento com relação à necessidade de adequação da regulamentação aos nanomedicamentos. Porém, pode-se notar que a sociedade busca direcionamento sobre essa discussão. A preocupação com o tema é notória quando se analisam os Projetos de Lei (PL) submetidos pelos deputados e senadores para apreciação do governo (Quadro 2).

Guias para a avaliação toxicológica dos nanomedicamentos

Após análise dos testes pré-clínicos recomendados por FDA e EMA, pode-se notar que as agências utilizam uma abordagem bem flexível, possibilitando a escolha dos testes de acordo com as características do medicamento a ser testado e do seu plano de desenvolvimento clínico. As agências mencionadas acima se baseiam nos guias do *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), que levam em consideração as recomendações da OCDE e dos grupos de trabalho internacionais relacionados ao tema.

No Brasil foi elaborado um guia para medicamentos em geral (também não é específico para nanomedicamento) que é baseado nas mesmas diretrizes e agências citadas acima (ICH, OCDE, FDA e EMA) - Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos⁴⁰. Esse guia é uma orientação para a condução de estudos não clínicos de segurança durante o desenvolvimento de medicamentos, não tem caráter regulatório e é flexível com relação à inclusão de outros testes, que não estejam listados nesse documento, desde que sejam testes validados e aceitos internacionalmente. Ele abrange as seguintes áreas: estudos de toxicidade de dose única (aguda), toxicidade de doses repetidas, toxicidade reprodutiva, genotoxicidade, tolerância local e carcinogenicidade, além de estudos de interesse na avaliação da segurança farmacológica e toxicocinética (Administração, Distribuição, Metabolismo e Excreção - ADME).

Quadro 2. Projetos de Lei submetidos por deputados e senadores sobre nanotecnologia.

Projeto	Assunto	Situação
PL n° 880/2019 ³³ , em tramitação	Cria o Marco Legal da Nanotecnologia e estabelece incentivos ao desenvolvimento científico, pesquisa, capacitação e inovação no âmbito da nanotecnologia.	03/04/2019 - Comissão de Constituição, Justiça e Cidadania (Secretaria de Apoio à Comissão de Constituição, Justiça e Cidadania) 03/04/2019 - Matéria com a relatoria
PL complementar n° 23 ³⁴ , de 04 de fevereiro de 2019	Permite a inclusão no Simples Nacional de empresas cuja atividade seja suporte, análises técnicas e tecnológicas, pesquisa e desenvolvimento de nanotecnologia.	13/03/2019 - Comissão de Ciência, Tecnologia, Inovação, Comunicação e Informática (Secretaria de Apoio à Comissão de Ciência, Tecnologia, Inovação, Comunicação e Informática) 13/03/2019 - Matéria com a relatoria
PL n° 683 ³⁵ , de 02 de julho de 2019	Confere ao município de Florianópolis (SC) o título de "Capital Nacional da Nanotecnologia e Novos Materiais".	06/06/2019 - Plenário do Senado Federal (Secretaria Legislativa do Senado Federal) 06/06/2019 - Aguardando interposição de recurso
PL n° 6.741 ³⁶ , de 11 de novembro de 2013	Dispõe sobre a Política Nacional de Nanotecnologia, a pesquisa, a produção, o destino de rejeitos e o uso da nanotecnologia no país e dá outras providências.	05/04/2017- Apense-se o PL n° 6.741/2013 ao PL n° 5.133/2013 31/01/2019 - Arquivado
PL n° 5.133 ³⁷ , de 13 de março de 2013	Regulamenta a rotulagem de produtos da nanotecnologia e de produtos que fazem uso da nanotecnologia.	05/04/2017- Apense-se o PL n° 6.741/2013 ao PL n° 5.133/2013 31/01/2019 - Arquivado
PL n° 5.076 ³⁸ , de 18 de abril de 2005	Dispõe sobre a pesquisa e o uso da nanotecnologia no país, cria a Comissão Técnica Nacional de Nanosseguurança (CTNano), institui o Fundo de Desenvolvimento de Nanotecnologia (FDNano) e dá outras providências.	05/11/08 - Rejeitada 18/02/2009 - Arquivado "A Comissão de Finanças e Tributação, em reunião ordinária realizada hoje, conclui, unanimemente, pela incompatibilidade e inadequação financeira e orçamentária do Projeto de Lei n° 5.076-B/05, nos termos do parecer do relator"
PL n° 131/2010 ³⁹ , em tramitação	Altera o Decreto-Lei n° 986, de 21 de outubro de 1969, que institui normas básicas sobre alimentos, e a Lei n° 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos e dá outras providências, para determinar que rótulos, embalagens, etiquetas, bulas e materiais publicitários de produtos elaborados com recurso à nanotecnologia contenham informação sobre esse fato.	01/08/2013 - Rejeitada "Finalmente, além de gerar confusão e alarme, o projeto sob análise pode encarecer o preço dos produtos, em decorrência da imposição de maiores exigências burocráticas"

Fonte: Elaborado pelos autores com base nas legislações citadas, 2019.
PL: Projeto de Lei.



Apesar de os testes mencionados anteriormente serem amplamente utilizados para a avaliação de medicamentos convencionais e terem demonstrado seu valor para a correlação do perfil toxicológico do medicamento convencional nos testes pré-clínicos e na prática clínica, pode-se notar, em base às informações disponíveis atualmente, que essa correlação não é necessariamente verdadeira quando se analisa nanomedicamentos. Portanto, verifica-se a necessidade de avaliar a aplicabilidade desses testes para os nanomedicamentos.

Como um dos focos do grupo de trabalho *Working Party on Manufactured Nanomaterials* (WPMN), estabelecido em 2006, está a revisão dos testes toxicológicos preconizados nas diretrizes OCDE (Quadro 3), tendo em vista as necessidades emergentes advindas da nanotecnologia. O objetivo desse projeto é identificar a necessidade de novas diretrizes, assim como pontos de melhorias e inadequação das existentes para a avaliação de nanomateriais.

Após sua análise, a OCDE considera que parte de suas diretrizes em vigor são aplicáveis aos nanomateriais. Em alguns casos são necessários ajustes à metodologia, em outros foi observado que será necessário o desenvolvimento de nova metodologia, pois as diretrizes disponíveis são inadequadas. Essas inadequações estão, principalmente, relacionadas à falta de padronização e validação de métodos de análise qualitativos e quantitativos para nanomateriais⁴¹.

Além da revisão realizada pelo WPMN, vale ressaltar os estudos de Nel et al.⁴² e Jones e Grainger⁴³, pelos quais pode-se identificar alguns pontos críticos que influenciam a análise dos resultados dos testes toxicológicos *in vitro*. Dentre as características a serem analisadas pode-se citar: tamanho da partícula; tamanho do agregado e/ou aglomerado formado, distribuição de tamanho na formulação; área, química e carga superficial; potencial zeta; estrutura/formato; estabilidade da formulação; solubilidade; reatividade de superfície; pureza; porosidade, dentre outras características^{44,45,46,47}.

Dentre as discussões mais importantes sobre os nanomedicamentos está o estabelecimento do critério de avaliação de sua dose. Apesar de utilizada por muitos dos estudos publicados, a massa pode não ser a medida mais adequada para a avaliação da exposição em relação aos efeitos sobre a saúde do paciente. Levando-se em consideração que ainda existe um “vácuo” de conhecimento para que se possa afirmar qual seria a melhor alternativa, podem-se discutir algumas propostas disponíveis na literatura, mas sem a esperança de se chegar a um consenso, pelo menos a curto prazo.

A dose expressa em massa/volume tem a vantagem de ser mais fácil de quantificar. Porém, isso não lhe garante relevância para a correlação dose-resposta que se pretende analisar, pois deve-se considerar que os nanomateriais são considerados “diferentes” dos materiais em macroescala, dentre outras razões, por causa da sua elevada relação superfície/volume. Além disso, considerando-se os resultados dos estudos toxicológicos que demonstraram maior toxicidade dos nanomateriais quando comparados ao material em macroescala utilizando-se a mesma dose em relação à massa/volume, fica evidente a necessidade de uma exploração mais

profunda sobre qual seria a relevância dessa medida em relação à resposta observada^{48,49}. Alguns pesquisadores, como Wittmaack (2007), consideram a relação número de partículas/volume a mais relevante em seus estudos, mas outros, como Oberdörster⁴⁸, demonstraram que a medida que teria melhor correlação dose-resposta seria a área superficial/volume, pois como se sabe a resposta toxicológica depende das propriedades de superfície do nanomaterial e que a área superficial aumenta exponencialmente com a diminuição do tamanho da NP. Sendo assim, como ainda não existe um consenso sobre o critério que se deve utilizar, talvez seja necessário levar em consideração que provavelmente diferentes nanomateriais necessitarão de diferentes critérios e, por isso, é tão importante investir em estudos nessa área.

Há ainda na literatura uma enorme discussão sobre os testes *in vitro* com base em culturas de células^{43,50,51}. Por exemplo: culturas 3D produzem uma matriz extracelular mais complexa e densa e suas células estão distribuídas de forma não homogênea, o que é traduzido em maior desafio para o transporte e a captação dos nanomateriais pelas células mais profundas em relação às mais superficiais da cultura. Além disso, essa variação no poder de penetração dos nanomateriais também está relacionada ao tamanho do nanomaterial e ao tempo em que as células ficam expostas ao mesmo. Esse fato foi observado, principalmente, com o advento das culturas de células 3D, uma vez que em cultura de células 2D não foi demonstrada diferenciação no poder de penetração das NP, as quais, mesmo com diferentes tamanhos, distribuíram-se homogêneas nas células. No estudo de Huang et al., foi demonstrado que em cultura de células 3D houve um aumento significativo na captação de NP menores (2 e 6 nm) com o aumento do período de incubação de 3 para 24 h, o que não foi observado para a NP maior (15 nm). Esses dados demonstraram que, em geral, a toxicidade induzida pelas NP foi menor na cultura 3D do que na cultura 2D^{52,53,54}.

Outro item importante que deve ser levado em consideração com relação à aplicabilidade dos testes toxicológicos para nanomedicamentos é a possível interferência dos nanomateriais com os componentes e nos procedimentos dos testes. Uma análise de literatura feita por Ong et al.⁵⁵ demonstrou que, em 2010, aproximadamente 84% das publicações sobre nanotoxicologia utilizaram pelo menos um tipo de teste colorimétrico ou de fluorescência. Desses testes analisados, 95% foram publicados sem a divulgação da utilização de controles apropriados para identificar essa interferência. Esse mesmo grupo fez análise idêntica com as publicações de 2012, para entender se o maior acesso à informação sobre esse tipo de interferência poderia melhorar o planejamento desses testes. Entretanto, os resultados demonstraram que, das publicações de 2012, 90% não reportaram a utilização de controle para essa finalidade. Ainda nesse trabalho, foi relatado que o controle mais comumente utilizado foi a adição das NP sozinhas com os componentes do teste (2010: 5%, 2012: 8%), seguido da análise da fluorescência/absorvância intrínseca das NP (2010: 2%, 2012: 5%) e posteriormente o uso concomitante da NP com um analito (2010: 1%, 2012: 4%). Com relação aos procedimentos adotados como controle, foi ressaltado que, apesar de a adição das NP aos componentes do ensaio ter sido o mais



Quadro 3. Diretrizes da OCDE para teste de produtos químicos⁴¹.

Número do teste	Título	Parecer	
420	<i>Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure</i>	Adequado	Seria apropriado para uma investigação inicial. Deve-se reconhecer que a extensão da avaliação patológica na autópsia é limitada. • Avaliação ampliada da patologia/histologia é necessária.
423	<i>Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method</i>	Adequado	
425	<i>Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure</i>	Adequado	
436	<i>Acute Inhalation Toxicity - Acute Toxic Class Method</i>	A princípio não são adequados para nanomateriais	<ul style="list-style-type: none"> Provável que não possa aportar muito no perfil de toxicidade de nanomateriais. Materiais de baixa toxicidade intrínseca devem ser testados até a dose de 5.000 mg/m³, que levaria à morte por obstrução do fluxo aéreo e não por toxicidade intrínseca. TG 403 - Inclui apenas exame histológico muito limitado na autópsia.
403	<i>Acute Inhalation Toxicity</i>		
412	<i>Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study</i>	Revisado e adequado	Revisão: • Medições específicas do fluido de lavagem broncoalveolar (BALF) a ser realizado para todos os produtos químicos de teste, dividindo o pulmão para histopatologia e análise BALF. Qualquer grupo de recuperação planejado também deve incluir a análise BALF.
413	<i>Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study</i>	Revisado e adequado	<ul style="list-style-type: none"> Medição da deposição e retenção pulmonar de partículas. Considerar o diâmetro aerodinâmico médio da massa de $\leq 2 \mu\text{m}$ com desvio padrão geométrico de 1-3.
402	<i>Acute Dermal Toxicity</i>	Inadequado	Requer apenas patologia mínima; seria desejável ter patologia aprimorada ao investigar nanomateriais.
430	<i>In Vitro Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test (TER)</i>	Não menciona	Pode ser usado, mas observando que a medição da viabilidade celular usando MTT pode não ser apropriada devido à inativação do marcador.
431	<i>In Vitro Skin Corrosion: Human Skin Model Test</i>	Não menciona	Pode ser usado, mas observando que a medição da viabilidade celular usando MTT pode não ser apropriada devido à inativação do marcador. Algumas questões críticas relacionadas ao protocolo foram identificadas, por exemplo: falta de circulação na região subcutânea, a duração da exposição por tempo relevante, área de exposição, a compatibilidade do fluido receptor para nanomateriais, sugerindo a necessidade de adequação deste teste.
435	<i>In Vitro Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion</i>	Não menciona	Pode ser usado, mas observando que a medição da viabilidade celular usando MTT pode não ser apropriada devido à inativação do marcador.
404	<i>Acute Dermal Irritation/Corrosion</i>	Não menciona	Pode ser apropriado para avaliar a irritabilidade de nanomateriais.
405	<i>Acute Eye Irritation/Corrosion</i>	Não menciona	Pode ser apropriado para avaliar a irritabilidade de nanomateriais.
429	<i>Skin Sensitisation</i>	Não menciona	TG 429 é mais apropriado que o TG 406 pelo bem-estar e número de animais usado no teste, objetividade do desfecho, estimativa da potência dos agentes sensibilizantes, menos composto é necessário.
406	<i>Skin Sensitisation</i>	Não menciona	Menos apropriado quando comparado ao TG 429.
407	<i>Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents</i>	Adequado	Fornecer informações gerais sobre uma gama de potenciais efeitos tóxicos, incluindo neurotoxicidade.
408	<i>Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents</i>	Adequado	
409	<i>Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Non-Rodents</i>	Adequado	Estudos adicionais podem ser necessários para caracterizar os efeitos neurotóxicos, imunológicos ou nos órgãos reprodutores.
471	<i>Bacterial Reverse Mutation Test</i>	Não recomendado	Justificativa: as células bacterianas utilizadas não têm a capacidade de realizar endocitose e a difusão de nanomateriais através da parede celular bacteriana pode ser limitada, sendo que ambas limitam a captação nanomaterial; alguns nanomateriais também possuem propriedades antibacterianas. O TG 476 é considerado como alternativa ao TG 471.
473	<i>In vitro Mammalian Chromosome Aberration Test</i>	Adequado	Nenhuma interferência dos nanomateriais com o teste foi reportada.
476	<i>In vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test</i>	Adequado	Potencial influência na condução do teste quando avaliadas altas concentrações de nanomaterial à base de ZnO (aumento da turbidez).
474	<i>Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test</i>	Adequado	
475	<i>Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test</i>	Adequado	
486	<i>Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test with Mammalian Liver Cells in vivo</i>	Adequado*	
421	<i>Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test</i>	Adequado*	Para administração oral.
422	<i>Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test</i>	Adequado*	Para administração oral.
415	<i>One-Generation Reproduction Toxicity Study</i>	Adequado**	

Continua



Continuação

Número do teste	Título	Parecer	
416	<i>Two-Generation Reproduction Toxicity</i>	Adequado**	
414	<i>Prenatal Development Toxicity Study</i>	Adequado**	
428	<i>Comet Assay (Single-Cell Gel Electrophoresis)</i>	Adequado	TG 427/428 em combinação com testes complementares são, em geral, apropriados para avaliação de nanomateriais. Algumas alterações, por exemplo: as relativas a períodos de observação mais longos com nanomateriais devem ser mencionadas na sua próxima atualização.
427	<i>Skin Absorption: In Vivo Method</i>	Adequado	
437	<i>Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying: i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage e ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage</i>	Adequado	Adaptação é necessária para incluir a caracterização completa dos nanomateriais (pós ou suspensões).
487	<i>In Vitro Mammalian Micronucleus Test</i>	Adequado	Adaptações ao teste são necessárias, como, por exemplo: a aplicação em separado da CytoB e do nanomaterial as células, tempo de exposição (24 h parece ser suficiente), atenção à concentração sérica para não gerar falso positivo e o uso de linhagens celulares geneticamente estáveis e P53 competentes.
489	<i>In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay</i>	Não menciona	

Fonte: OECD, 2009.

MTT: brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio.

* Exceto para análise do trato respiratório como órgão-alvo.

** Somente para via oral.

utilizado, este método também não é totalmente confiável para o controle da interferência das NP. Pois, quando em condições reais, haverá a interferência de outros fatores, como as proteínas, alterando os resultados, eliminando ou potencializando a interferência. Portanto, fica clara a necessidade da caracterização da ação de cada componente no teste escolhido.

Os testes que utilizam detecção colorimétrica ou de fluorescência, em geral, dependem de reações de oxirredução. Essas reações ocorrem na presença de atividade celular, porém, notou-se que algumas NP metálicas também podem interagir com o corante/marcador (por exemplo: alamar blue, 2,7-diclorodihidrofluoresceína - DCF) causando sua redução⁵⁵.

As propriedades óticas variam tanto com a composição química do material como com suas propriedades físicas (tamanho da partícula, formato, cristalinidade, dentre outras). De forma geral, tanto o teste alamar blue como o brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT) são afetados por essa interferência, pois nesses testes a fluorescência indica viabilidade celular e, como algumas NP também são capazes de gerar fluorescência, acaba-se gerando resultado falso positivo, levando à subestimação do impacto toxicológico dessas NP. Por outro lado, a interferência de NP nos testes que medem o estresse oxidativo celular pode superestimar seu impacto toxicológico^{55,56,57,58,59,60,61}.

As NP também demonstraram interferir na conformação de algumas proteínas e, dessa forma, diminuir sua atividade enzimática. Como exemplo pode-se citar a interferência de NP com atividade da enzima lactato-desidrogenase (LDH), enzima utilizada no teste para a avaliação da viabilidade celular. Assim como também existe informação sobre atividade catalítica de NP na redução do 2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-fenil-2H-tetrazolium cloro (INT), semelhante à ação catalítica da LDH⁶². Além disso, também cabe ressaltar os efeitos da adição de proteínas ao teste

e sua influência na estabilidade das NP e, por consequência, na sua atividade no ensaio⁵⁵.

Outras interações podem surgir pela existência de interações eletrostáticas entre as NP e os materiais do teste. Deve-se entender o quanto a carga da NP (positiva ou negativa) leva à interferência observada. Além disso, deve-se entender se a interação observada advém somente desse critério ou se poderia ter outras características da NP potencializando a interação. Nem sempre o comportamento das NP segue um padrão de interação definido. Existe dado que mostra que tanto NP positiva quanto negativamente carregadas podem interferir com o marcador tetrazólio. Além disso, a mesma NP pode interferir e não interferir com o mesmo marcador em testes diferentes. Por isso, é importante utilizar a maior quantidade de informação sobre as características das NP para se entender os resultados obtidos⁵⁵.

Tendo em vista toda a informação compilada e discutida, seguem abaixo algumas recomendações importantes para a regulamentação dessa tecnologia no Brasil:

1. Presença mais enfática e participativa nos grupos de trabalho internacionais que estão validando os testes toxicológicos para os nanomateriais.
2. Melhor controle sobre o andamento e publicação dos resultados gerados nas pesquisas sobre nanotoxicologia patrocinadas pelos programas do governo federal.
3. Investir em treinamento adequado aos membros da Anvisa para assegurar que as análises regulatórias desses novos produtos sejam realizadas com a profundidade e tempo adequado para garantir a competitividade do Brasil na área de nanomedicamentos, mas também o direito da população em relação a sua segurança e informação.



4. Implementar procedimento para garantir a rotulagem adequada de medicamentos contendo nanomateriais. Não é necessário que seja por meio de regulamentação específica para nanotecnologia e nem por meio de um símbolo, como no caso dos transgênicos, mas que se possa garantir que os rótulos e bulas dos medicamentos incluam informação suficiente para que o direito a informação e decisão da população seja preservado.
 5. Melhorar o plano de comunicação da Anvisa sobre as suas ações e posicionamento em relação à regulamentação de nanomedicamentos.
 6. Assegurar que os investimentos do governo federal destinados à pesquisa e ao desenvolvimento na área de nanotecnologia sejam alocados para a geração de conhecimento na área dos testes pré-clínicos necessários para:
 - a. avaliar a segurança e eficácia dos nanomateriais;
 - b. obter dados sobre os impactos dos nanomateriais na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação dos fármacos convencionais;
 - c. obter dados para entender melhor a relação estrutura-atividade desses novos materiais.
 7. Com relação à adaptação dos testes toxicológicos solicitados:
 - a. Que o conjunto mínimo de testes solicitado seja constantemente alinhado com os guias internacionais.
 8. Com relação à submissão regulatória, adicionalmente ao processo convencional, deveriam ser exigidas, no mínimo, as seguintes informações:
 - a. Caracterização bio-físico-química apropriada do nanomedicamento, levando-se em consideração os possíveis fatores que podem influenciar essa análise (meios, diferentes condições de exposição, potencial de agregação e aglomeração, resíduos de fabricação, estabilidade da formulação, ligantes de superfície, possíveis interações com os procedimentos de caracterização).
 - b. Assegurar que exista um racional, mencionando especificamente as características nanotecnológicas que podem impactar na seleção dos testes para a avaliação pré-clínica dos nanomedicamentos (linhagem celular escolhida, modelo de cultivo celular, desfechos analisados, tempo de exposição do teste etc.), assim como uma explicação para cada adaptação feita aos testes, buscando alinhamento com as metodologias publicadas/disponíveis, quando for possível. Se não for possível, registrar o racional da adaptação.
 - c. Racional para a escolha dos materiais de referência para os testes toxicológicos.
 9. Inclusão de todos os dados dos nanomedicamentos em uma base de dados destinada para essa finalidade.
- Dado que a nanotecnologia é abrangente em seu alcance e interdisciplinar por natureza, garantir a participação no seu desenvolvimento dos atores envolvidos na sua aplicação e regulação, faz-se essencial para melhorar a capacitação técnica nessa área diminuir a assimetria de informação e agilizar o processo de incorporação de conhecimento no país.
- O início tardio da revisão da regulamentação para nanomedicamentos no Brasil, quando comparado à FDA e à EMA, pode ser aproveitado de forma bastante positiva. Tendo em vista todas as informações que já estão disponíveis, os grupos de trabalho já estabelecidos e a experiência dos países que já implementaram alguma ação no sentido de regulamentar a aprovação dos nanomedicamentos, espera-se que a velocidade de desenvolvimento da Anvisa nessa área seja rápida e que em pouco tempo possa estar bem estabelecida e gerando resultados.

CONCLUSÕES

Pode-se concluir com este estudo que os testes toxicológicos preconizados atualmente pelas agências reguladoras dos EUA, da União Europeia e do Brasil, apesar de estarem alinhados, não são específicos para a avaliação de nanomedicamentos. Nesse sentido, em base às informações disponíveis, não se pode garantir que os dados gerados pela bateria de testes solicitada sejam confiáveis para o estabelecimento de uma relação risco/benefício robusta para os nanomedicamentos. Além disso, restam demonstradas muitas das limitações desses testes e algumas sugestões de melhorias para a condução deles. Entretanto, esse processo “caseiro” de adaptação dos testes, que deveriam ser “padronizados”, acarreta distorção dos resultados obtidos e, por consequência, dificulta o entendimento e a correlação dos dados gerados com os disponíveis na literatura, apesar de ser de grande utilidade para a adequação dos guias disponíveis.

Ainda nesse sentido, ressalta-se a importância da caracterização bio-físico-química de cada nanomedicamento submetido às análises, pois, como demonstrado, uma das maiores dificuldades enfrentadas é o alinhamento entre as definições utilizadas por grupo de pesquisa para a classificação de seus nanomateriais - que também impacta negativamente no processo de compilação de dados para geração de evidências. Levando-se em consideração as sugestões elaboradas no presente trabalho, acredita-se que o processo de avaliação regulatória dos nanomedicamentos seja fortalecido.

REFERÊNCIAS

1. Lauterwasser C. Small sizes that matter: opportunities and risks of nanotechnologies. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2005.
2. Bowman DM, Hodge GA. Nanotechnology: mapping the wild regulatory frontier. *Futures*. 2006;38(9):1060-73. <https://doi.org/10.1016/j.futures.2006.02.017>



3. Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial - ABDI. Cartilha sobre nanotecnologia. Brasília: ABDI; 2010.
4. Murday JS, Siegel RW, Stein J, Wright JF. Translational nanomedicine: status assessment and opportunities. *Nanomedicine*. 2009;5(3):251-73. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2009.06.001>
5. Shi J, Xiao Z, Kamaly N, Farokhzad OC. Self-assembled targeted nanoparticles: evolution of technologies and bench to bedside translation. *Acc Chem Res*. 2011;44(10):1123-34. <https://doi.org/10.1021/ar200054n>
6. Ferrai M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(3):161-71. <https://doi.org/10.1038/nrc1566>
7. Davis RR, Lockwood PE, Hobbs DT, Messer RL, Price RJ, Lewis JB et al. *In vitro* biological effects of sodium titanate materials. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007;83(2):505-11. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30823>
8. Haley B, Frenkel E. Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment. *Urol Oncol*. 2008;26(1):57-64. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2007.03.015>
9. Maeda H, Wu J, Sawa T, Matsumura Y, Hori K. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *J Control Release*. 2000;65(1-2):271-84. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00248-5](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00248-5)
10. Jain RK, Stylianopoulos T. Delivering nanomedicine to solid tumors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(11):653-64. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.139>
11. Doane TL, Burda C. The unique role of nanoparticles in nanomedicine: imaging, drug delivery and therapy. *Chem Soc Rev*. 2012;41(7):2885-911. <https://doi.org/10.1039/c2cs15260f>
12. Huynh NT, Passirani C, Saulnier P, Benoit JP. Lipid nanocapsules: a new platform for nanomedicine. *Int J Pharm*. 2009;379(2):201-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.04.026>
13. Desai N. Challenges in development of nanoparticle-based therapeutics. *AAPS J*. 2012;14(2):282-95. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9339-4>
14. Parveen S, Misra R, Sahoo SK. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. *Nanomedicine*. 2012;8(2):147-66. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2011.05.016>
15. Svenson S. What nanomedicine in the clinic right now really forms nanoparticles? *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2014;6(2):125-35. <https://doi.org/10.1002/wnan.1257>
16. Elsaesser A, Howard CV. Toxicology of nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012;64(2):129-37. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.09.001>
17. US Food and Drug Administration - FDA. Manual of policies and procedures: reporting format for nanotechnology-related information in CMC review. Silver Spring: FDA; 2010.
18. US Food and Drug Administration - FDA. Guidance for industry considering whether an FDA-regulated product involves the application of nanotechnology. Silver Spring: FDA; 2014[acesso 24 mar 2018]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/88423/download>
19. US Food and Drug Administration - FDA. Guidance for industry assessing the effects of significant manufacturing process changes, including emerging technologies, on the safety and regulatory status of food ingredients and food contact substances, including food ingredients that are color additives. Silver Spring: FDA; 2012.
20. US Food and Drug Administration - FDA. S2(R1) genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use. Silver Spring: FDA; 2012[acesso 13 jun 2018]. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm074931.pdf>
21. US Food and Drug Administration - FDA. 2013 Nanotechnology regulatory science research plan. Silver Spring: FDA; 2013[acesso 6 abr 2019]. Disponível em: <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/ucm273325.htm>
22. European Medicines Agency - EMA. Reflection paper on nanotechnology-based medical products for human use. London: EMA; 2006[acesso 24 mar 2019]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/01/WC500069728.pdf
23. European Medicines Agency - EMA. Reflection paper on non clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications. London: EMA; 2011[acesso 2 fev 2019]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/04/WC500105048.pdf
24. European Medicines Agency - EMA. Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product. London: EMA; 2013[acesso 14 set 2018]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500140351.pdf
25. US Food and Drug Administration - FDA. Drug products, including biological products, that contain nanomaterials guidance for industry draft guidance. Silver Spring: FDA; 2017[acesso 15 maio 2019]. Disponível em <https://www.fda.gov/media/109910/download>
26. European Commission - EC. Comunicação da comissão ao parlamento europeu, ao conselho e ao comitê econômico e social europeu. Brussels: EC; 2012[acesso 15 maio 2019]. Disponível em: http://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/pdf/policy/communication-from-the-commission-second-regulatory-review-on-nanomaterials_pt.pdf
27. European Medicines Agency - EMA. Joint MHLW/EMA reflection paper on the development of block copolymer micelle medicinal products. London: EMA; 2013[acesso 19 set 2018]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/joint-mhlw/ema-reflection-paper-development-block-copolymer-micelle-medicinal-products_en.pdf



28. European Medicines Agency - EMA. Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product. London: EMA; 2013[acesso 19 set 2018]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-data-requirements-intravenous-liposomal-products-developed-reference-innovator_en-0.pdf
29. European Medicines Agency - EMA. Reflection paper on surface coatings: general issues for consideration regarding parenteral administration of coated nanomedicine products. London: EMA; 2013[acesso 19 set 2018]. Disponível em: https://etp-nanomedicine.eu/wp-content/uploads/2018/10/reflection-paper-surface-coatings-general-issues-consideration-regarding-parenteral-administration_en.pdf
30. European Medicines Agency - EMA. Reflection paper on non-clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications. London: EMA; 2011[acesso 19 set 2018]. Disponível em: https://etp-nanomedicine.eu/wp-content/uploads/2018/10/reflection-paper-non-clinical-studies-generic-nanoparticle-iron-medicinal-product-applications_en.pdf
31. European Medicines Agency - EMA. Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product. London: EMA; 2015[acesso 19 set 2018]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-data-requirements-intravenous-iron-based-nano-colloidal-products-developed_en.pdf
32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Portaria N° 1.358, de 20 de agosto de 2014. Institui o comitê interno de nanotecnologia da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e dá outras providências. Diário Oficial União. 21 ago 2014.
33. Brasil. Projeto de lei N° 880, de 19 de fevereiro de 2019. Cria o marco legal da nanotecnologia e estabelece incentivos ao desenvolvimento científico, pesquisa, capacitação e inovação no âmbito da nanotecnologia. Diário do Senado Federal. 20 fev 2019.
34. Brasil. Projeto de lei complementar N° 23, de 12 de fevereiro de 2019. Altera a lei complementar N° 123, de 14 de dezembro de 2006 a fim de incentivar a pesquisa e desenvolvimento da nanotecnologia no Brasil. Diário do Senado Federal. 13 fev 2019.
35. Brasil. Projeto de lei N° 683, de 12 de fevereiro de 2019. Confere ao município de Florianópolis, SC o título de capital nacional da nanotecnologia e novos materiais. Diário do Senado Federal. 18 jun 2019.
36. Brasil. Projeto de lei N° 6.741, de 11 de novembro de 2013. Dispõe sobre a política nacional de nanotecnologia, a pesquisa, a produção, o destino de rejeitos e o uso da nanotecnologia no país, e dá outras providências. Diário do Congresso Nacional. 11 nov 2013.
37. Brasil. Projeto de lei N° 5.133, de 13 de março de 2013. Regulamenta a rotulagem de produtos da nanotecnologia e de produtos que fazem uso da nanotecnologia. Diário do Congresso Nacional. 14 mar 2013.
38. Brasil. Projeto de lei N° 5.076, de 18 de abril de 2005. Dispõe sobre a pesquisa e o uso da nanotecnologia no país, cria comissão técnica nacional de nanossecurança - CTNano, institui fundo de desenvolvimento de nanotecnologia - FDNano, e dá outras providências. Diário do Congresso Nacional. 19 abr 2005.
39. Brasil. Projeto de lei N° 131, de 12 de maio de 2010. Altera o decreto-lei N° 986, de 21 de outubro de 1969, que institui normas básicas sobre alimentos, e a lei N° 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências, para determinar que rótulos, embalagens, etiquetas, bulas e materiais publicitários de produtos elaborados com recurso à nanotecnologia contenham informação sobre esse fato. Diário do Senado Federal. 2 out 2013.
40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Brasília: Anvisa; 2013[acesso 18 jul 2017]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2492465/Guia+para+a+Condu%C3%A7%C3%A3o+de+Estudos+N%C3%A3o+Cl%C3%ADnicos+de+Toxicologia+e+Seguran%C3%A7a+Farmacol%C3%B3gica+Neces%C3%A1rios+ao+Desenvolvimento+de+Medicamentos+-+Vers%C3%A3o+2/a8cad67c-14c8-4722-bf0f-058a3a284f75>
41. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. Database on research into the safety of manufactured nanomaterials. Paris: OECD; 2009[acesso 25 mar 2017]. Disponível em: <http://webnet.oecd.org/NANOMATERIALS/Pagelet/Front/Default.aspx>
42. Nel A, Xia T, Meg H, Wang X, Lin S, Ji Z et al. Nanomaterial toxicity testing in the 21st century: use of a predictive toxicological approach and high-throughput screening. *Acc Chem Res.* 2013;46(3):607-21. <https://doi.org/10.1021/ar300022h>
43. Jones CF, Grainger DW. *In vitro* assessments of nanomaterial toxicity. *Adv Drug Deliv Rev.* 2009;61(6):438-56. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.03.005>
44. Powers KW, Palazuelos M, Moudgil BM, Roberts SM. Characterization of the size, shape and state of dispersion of nanoparticles for toxicological studies. *Nanotoxicology.* 2007;1(1):42-51. <https://doi.org/10.1080/17435390701314902>
45. Warheit DB. How meaningful are the results of nanotoxicity studies in the absence of adequate material characterization? *Toxicol Sci.* 2008;101(2):183-5. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm279>
46. Sayes CM, Warheit DB. Characterization of nanomaterials for toxicity assessment. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2009;1(6):660-70. <https://doi.org/10.1002/wnan.58>



47. Berhanu D. Characterisation of carbon nanotubes in the context of toxicity studies. *Environ Health*. 2009;8(Suppl 1):1-4. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-8-S1-S3>
48. Oberdorster G. Safety assessment for nanotechnology and nanomedicine: concepts of nanotoxicology. *J Intern Med*. 2010;267(1):89-105. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02187.x>
49. Landsiedel R, Kapp MD, Schulz M, Wiench K, Oesch F. Genotoxicity investigations on nanomaterials: methods, preparation and characterization of test material, potential artifacts and limitations: many questions, some answers. *Mutat Res*. 2009;681(2-3):241-58. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2008.10.002>
50. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
51. Unger RE, Halstenberg S, Sartoris A, Kirkpatrick CJ. Human endothelial and osteoblast co-cultures on 3D biomaterials. *Methods Mol Biol*. 2011;695:229-41. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-984-0_15
52. Huang K, Ma H, Liu J, Huo S, Kumar A, Wei T et al. Size-dependent localization and penetration of ultrasmall gold nanoparticles in cancer cells, multicellular spheroids, and tumors in vivo. *ACS Nano*. 2012;6(5):4483-93. <https://doi.org/10.1021/nn301282m>
53. Mitra M, Mohanty C, Harilal A, Maheswari UK, Sahoo SK, Krishnakumar S. A novel *in vitro* three-dimensional retinoblastoma model for evaluating chemotherapeutic drugs. *Mol Vis*. 2012;18:1361-78.
54. Godugu C, Patel AR, Andey T, Sams A, Singh M. AlgMatrix based 3D cell culture system as an in-vitro tumor model for anticancer studies. *PLoS One*. 2013;8(1):1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053708>
55. Ong KJ, MacCormack TJ, Clarck RJ, Ede JD, Ortega VA, Felix LC et al. Widespread nanoparticle-assay interference: implications for nanotoxicity testing. *PLoS One*. 2014;9(3):1-9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090650>
56. Monteiro-Riviere HA, Inman AO. Challenges for assessing carbon nanomaterial toxicity to the skin. *Carbon*. 2006;44(6):1070-8. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2005.11.004>
57. Casey A, Herzog E, Davoren M, Lyng FM, Byrne HJ, Chambers G. Spectroscopic analysis confirms the interactions between single walled carbon nanotubes and various dyes commonly used to assess cytotoxicity. *Carbon*. 2007;45(7):1425-32. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2007.03.033>
58. Doak SH, Griffiths SM, Manshian B, Singh N, Williams PM, Brown AP et al. Confounding experimental considerations in nanogenotoxicology. *Mutagenesis*. 2009;24(4):285-93. <https://doi.org/10.1093/mutage/geb010>
59. Monteiro-Riviere NA, Inman AO, Zhang LW. Limitations and relative utility of screening assays to assess engineered nanoparticle toxicity in a human cell line. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009;234(2):222-35. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.09.030>
60. Wörle-Knirsch JM, Pulskamp K, Krug HF. Oops they did it again! Carbon nanotubes hoax scientists in viability assays. *Nano Lett*. 2006;6(6):1261-8. <https://doi.org/10.1021/nl060177c>
61. Kroll A, Pillukat MH, Hahn D, Schneckeburger J. Current *in vitro* methods in nanoparticle risk assessment: limitations and challenges. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009;72(2):370-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.08.009>
62. Kroll A, Dierker C, Rommel C, Hahn D, Wohlleben W, Schulze-Isfort C et al. Cytotoxicity screening of 23 engineered nanomaterials using a test matrix of ten cell lines and three different assays. *Part Fibre Toxicol*. 2011;8:1-19. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-8-9>

Contribuição dos Autores

Tobler JP - Planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Rocha HVA - Concepção, e redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.
Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.

Vigilância Sanitária em Saúde do Trabalhador em postos revendedores flutuantes de Manaus, Amazonas

Health Surveillance in Worker's Health in floating gas stations in Manaus, Amazonas

RESUMO

Silvio Orlon de Castro Chaves^I 

Marismary Horsth De Seta^{II} 

Introdução: Os trabalhadores em postos revendedores de combustíveis automotivos (PRCA) são expostos a riscos químicos, físicos, explosões e violência. Os postos de combustíveis também estão presentes nos rios, lagos e oceanos em embarcações sem propulsão, classificadas pela Agência Nacional de Petróleo (ANP) como Postos Revendedores Flutuantes (PRF). A Amazônia concentra 95,0% dos PRF do Brasil, e eles são fundamentais para o deslocamento de pessoas, de cargas e de serviços. **Objetivo:** Intervir de forma inaugural nos riscos associados à saúde dos trabalhadores de PRF, mediante uma abordagem interdisciplinar e pluri-institucional. **Método:** O estudo é qualitativo e o método, a pesquisa-intervenção com a utilização de roteiro de inspeção adaptado e entrevistas. **Resultados:** Foram analisados: as especificidades dos PRF; as não conformidades encontradas; os relatos dos trabalhadores e as medidas adotadas para mitigação dos riscos identificados. Certas não conformidades são semelhantes às relatadas nos PRCA e se somam a outras decorrentes das especificidades dos PRF. Precárias relações e situações de trabalho foram encontradas e houve relato de queixas possivelmente relacionadas à intoxicação por benzeno. **Conclusões:** Os PRCA têm sido objeto de pesquisas e intervenções; mas sobre os PRF inexistem publicações, normas específicas e ações de minimização do risco. O estudo gerou aprendizado coletivo e cooperação institucional para proteção e melhor qualidade de vida para os trabalhadores.

PALAVRAS-CHAVE: Postos Revendedores de Combustíveis Automotivos; Postos Revendedores Flutuantes; Manaus; Vigilância Sanitária; Saúde do Trabalhador

ABSTRACT

Introduction: Automotive Gas Station's (AGS) workers are exposed to risks such as chemicals, physical risks, explosions and violence. Gas Stations are also on rivers, lakes and oceans, in boats without propulsion, classified by the National Petroleum Agency (NPA) as Floating Gas Stations (FGS). The Amazon region concentrates 95.0% of the FGS in Brazil, and they are fundamental for the transportation of people, cargo and services. **Objective:** Intervene in the risks associated with the health of FGS's workers, through an interdisciplinary and multi-institutional approach. **Method:** The study is qualitative and the methodology is an intervention research with the use of adapted checklist and interviews. **Results:** Specificities of FGS, irregularities found, worker's interviews and measures to mitigate the risks are described. Certain irregularities are similar to those reported for the AGS, added to others resulted from the specificities of the FGS. Precarious environments, conditions and work processes were found and there were reports of complaints related to benzene intoxication. **Conclusions:** AGS have been the subject of research and interventions, but there are no publications about FGS, specific legislation and actions to minimize the risks. The study generated collective learning and institutional cooperation to protect and improve workers' quality of life.

^I Departamento de Vigilância Sanitária de Manaus (DVISA), Manaus, AM, Brasil

^{II} Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* E-mail: silvioorlon@hotmail.com



INTRODUÇÃO

O trabalho é um determinante fundamental no processo saúde-doença e os riscos associados à saúde do trabalhador devem ser detectados e analisados para que medidas sejam tomadas para preveni-los, sendo essencial uma articulação transdisciplinar, intra e intersectorial^{1,2}.

Os trabalhadores em postos revendedores de combustíveis automotivos (PRCA) estão expostos a vários riscos, destacando-se a exposição química. Os PRCA também são responsáveis por contaminações ambientais, envolvendo o solo, o ar e a água^{2,3}. Na exposição química destacam-se o benzeno, xileno e tolueno, mas principalmente o primeiro, cuja intoxicação aguda pode causar sinais e sintomas como: mialgia, tontura, sonolência e astenia. A exposição crônica pode levar à degeneração progressiva da medula óssea, anemia aplásica e/ou leucemia^{4,5}. A contaminação por benzeno pode se dar por via oral, dérmica e respiratória, sendo as duas últimas as mais relevantes. Frentistas, chefes de pista, encarregados de medição e descarga de combustíveis e responsáveis pelos testes de qualidade são os mais expostos.

Os trabalhadores de postos revendedores também estão expostos a outros riscos, tais como: assaltos, atropelamentos, agressões de clientes, incêndios e explosões^{2,6,7}. Além disso, os solventes orgânicos presentes nos derivados do petróleo podem ser ototóxicos^{8,9} e causar danos oftalmológicos, como perda na capacidade de discriminar cores, nos trabalhadores de PRCA¹⁰.

Segundo a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), da Organização Mundial de Saúde (OMS), há evidência suficiente da carcinogenicidade do benzeno, que causa leucemia mieloide aguda em adultos¹¹.

Os PRCA também estão presentes em embarcações flutuantes sem propulsão, sendo denominados de postos revendedores flutuantes (PRF), que operam em local fixo e determinado pela Capitania dos Portos. Eles revendem, a varejo, combustíveis automotivos e abastecem tanques de consumo de embarcações marítimas, lacustres e fluviais ou recipientes autorizados¹².

Presentes principalmente na Amazônia Legal, esses estabelecimentos são localmente conhecidos por pontões, sendo essenciais para esta região, que possui 16 mil quilômetros de rios navegáveis extremamente importantes para a dinâmica econômica, social e cultural local. Estima-se que no ano de 2017 essa rede hidroviária transportou aproximadamente 9,8 milhões de passageiros e 3,4 milhões de toneladas de carga distribuídos no deslocamento longitudinal estadual e interestadual e de travessia¹³.

Os PRF auxiliam na dinâmica de deslocamento das embarcações da região amazônica há décadas. Souza¹⁴ apresentou relatos sobre os pontões do litoral manauara na década de 1960 na extinta Cidade Flutuante, época em que estes estabelecimentos se encontravam instalados sobre o Rio Negro, mas distanciados dos aglomerados de casas flutuantes para evitar que eventuais explosões ou incêndios causassem maiores danos. Wilson Souza Aranha, na década de 1960, documentou fotograficamente um

estabelecimento deste tipo também na antiga Cidade Flutuante, que possuía seus tanques na parte superior da plataforma.

Com o passar dos anos, os PRF passaram por modificações em sua construção. Inicialmente eram construídos sobre troncos de madeiras flutuantes, principalmente de açacuzeiros, conforme relata Souza¹⁴. Atualmente, esses estabelecimentos possuem estrutura metálica e tanques submersos; e muitos possuem lojas de conveniência assim como seus homólogos terrestres.

Conforme dados da Agência Nacional de Petróleo (ANP), o Amazonas possui o maior número de PRF do Brasil, contando com 127 dos 199 estabelecimentos autorizados no país, o que representa mais de 60,0% dos serviços existentes no território nacional. O Pará conta com 46 e o Acre possui 17 PRF. Portanto, estes três estados da Amazônia Legal possuem aproximadamente 95,0% dos PRF de todo o país. A orla de Manaus, território de abrangência deste estudo, possui 17 pontões autorizados pela ANP¹⁵. O estado de São Paulo possui três estabelecimentos deste tipo, o Rio de Janeiro possui dois e os estados Amapá, Bahia, Maranhão e Rondônia possuem um posto flutuante cada¹⁵.

Moura-Correa et al.² relataram a experiência da rede de Vigilância em Saúde do Trabalhador (VISAT) em PRCA em seis estados brasileiros (Bahia, Paraná, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, Santa Catarina e São Paulo), entre 2004 e 2014, e apontaram os seguintes problemas: inexistência de controle das fontes de escape de vapores combustíveis no ar; exposição química a outros produtos além da gasolina, como álcool, diesel e gás; ausência de treinamentos dos trabalhadores; falhas no fornecimento de equipamentos de proteção individual; baixa realização de exames periódicos; violência; assaltos; atropelamentos e agressão dos clientes. No Brasil há outros relatos de experiências exitosas de ações de VISAT nos postos revendedores^{16,17,18,19,20}, mas todas as publicações são voltadas para os serviços terrestres. Portanto, inexistem referências práticas que possam contribuir ao planejamento de intervenções nas especificidades dos serviços instalados em embarcações sem propulsão.

Além de não haver relatos sobre os PRF na literatura científica, Cardoso²¹, em análise conjuntural da VISAT no estado do Amazonas, relatou que os atores locais envolvidos em inspeções de processos, condições e ambientes de trabalho, reconhecem o caráter pontual das ações existentes, não havendo operacionalização contínua e sistemática das atividades ao longo do tempo.

Ações conjuntas entre Vigilância Sanitária (Visa), Vigilância Ambiental, Centro de Referência em Saúde do Trabalhador (CEREST), sindicato e academia podem ter um importante caráter transformador para este tipo de atividade, uma vez que: a Visa detém o necessário poder de polícia; a Vigilância Ambiental desempenha papel importante sobre os riscos ambientais; o CEREST é a referência técnica em saúde do trabalhador no Sistema Único de Saúde; o sindicato é a instituição representativa dos trabalhadores, que possui o imprescindível saber operário; e a academia é fundamental para a produção, sistematização e divulgação do conhecimento.



Em Manaus, a Visa municipal desempenha função importante nas inspeções de ambientes, processos e condições de trabalho, pois é a autoridade sanitária competente para fiscalização de todos os estabelecimentos sob sua jurisdição. Esse serviço se responsabiliza tanto pela atuação em serviços passíveis de licenciamento sanitário anual, quanto nos ambientes de trabalho em geral, isentos da obrigatoriedade da Licença Sanitária, mas que podem ser vistoriados por ocasião de denúncias, motivação epidemiológica ou demandas de outros órgãos.

No que diz respeito à VISAT, não há na estrutura da Secretaria Municipal de Saúde de Manaus (SEMSA) setor específico, mas ações de VISAT ocorrem de forma transversal, na vigilância em saúde e na rede assistencial, sendo a Visa a única detentora de poder de polícia, fundamental para as inspeções de ambientes, condições e de processos de trabalho.

A VISAT tem como principal marco legal o anexo LXXIX da Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017²², antiga Portaria nº 3.120, de 1º de julho de 1998²³, que prevê inspeções em ambientes e processos de trabalho com caráter interdisciplinar e pluri-institucional, enfatizando a participação dos trabalhadores e seus representantes legais. A atuação do saber operário nos atos de fiscalização também se respalda na Política Nacional de Saúde do Trabalhador e da Trabalhadora²⁴ (PNSTT) e no Código de Saúde do Amazonas²⁵.

A Norma Regulamentadora (NR) nº 9²⁶, de 2006, estabeleceu requisitos mínimos de segurança e saúde no trabalho para as atividades com exposição ocupacional ao benzeno aplicável exclusivamente aos serviços terrestres (PRCA), mas negligenciou os serviços instalados em embarcações flutuantes sem propulsão (PRF). Entretanto, Mendes et al.⁶ ressaltaram o avanço que este dispositivo legal representa, pois permite uma ampliação das ações de prevenção da exposição ao benzeno aos trabalhadores em PRCA.

A regularização ambiental dos PRF é uma medida preventiva importante não só para o meio ambiente, mas também para os trabalhadores desses empreendimentos e populações que vivem nos seus entornos. A Resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente (Conama) nº 273²⁷, de 29 de novembro de 2000, estabelece desde então, a obrigatoriedade do licenciamento prévio e de operação dos PRCA e dos PRF.

As medidas de proteção contra incêndio também são fundamentais para prevenir acidentes e garantir maior segurança para trabalhadores e usuários. Portanto, estes estabelecimentos devem atender às exigências do Corpo de Bombeiros^{28,29} do estado do Amazonas, bem como ao disposto na NR nº 23, de 6 de julho de 1978, específica para proteção contra incêndios³⁰.

Este estudo teve como objetivo intervir de forma inaugural nos riscos associados à saúde dos trabalhadores de PRF, mediante uma abordagem interdisciplinar e pluri-institucional. Buscou-se contribuir na identificação e prevenção dos riscos associados à saúde dos trabalhadores de PRF da orla de Manaus; discutir as especificidades dos riscos à saúde dos trabalhadores de PRF, bem como os potenciais riscos ambientais e promover a articulação das ações de vigilância no município de Manaus.

MÉTODO

O método utilizado foi a pesquisa-intervenção de caráter pluri-institucional e multiprofissional, tal como realizado no campo da saúde do trabalhador, uma modalidade da pesquisa-ação; as estratégias adotadas para a coleta estruturada de dados abrangem a aplicação durante as inspeções de um roteiro especialmente adaptado e a realização de entrevistas com os trabalhadores. Participaram das inspeções os CEREST regional de Manaus e estadual do Amazonas; Visa Manaus; Vigilância Ambiental municipal; Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e Sindicato dos empregados em postos de serviços de combustíveis e derivados do petróleo, lojas de conveniência, lava-rápido, troca de óleo e comércio de lubrificantes do estado do Amazonas (SINPOSPETRO/AM).

A equipe de inspeção foi composta por um fiscal de saúde médico veterinário da Visa Manaus, mestrando em Saúde Pública pela Fiocruz; um sindicalista; profissionais dos CEREST estadual do Amazonas e da regional de Manaus nas áreas de fonoaudiologia, medicina, psicologia e serviço social; bem como uma engenheira da Vigilância Ambiental do município de Manaus.

Elaborou-se um roteiro específico com base no instrumento utilizado pela Visa estadual de Santa Catarina para estabelecimentos terrestres³¹, com as seguintes seções: 1- Dados gerais da empresa; 2- Características da atividade econômica; 3- Características das áreas, das operações e equipamentos; 4- Medidas de proteção; 5- Instalações elétricas; 6- Treinamentos; 7- Condições de higiene e conforto; 8- Uniforme; 9- Funções e atividades desenvolvidas; 10- Equipamentos de proteção coletiva (EPC); 11- Equipamentos de proteção individual (EPI); 12- Resíduos; 13- Depósitos e 14- Considerações finais sobre a inspeção. Além dessas seções, os seguintes anexos: Relação dos documentos a serem avaliados e Análise documental.

O questionário aplicado aos trabalhadores se compunha de cinco seções com perguntas sobre: 1- Acidentes de trabalho; 2- Incidentes críticos; 3- Morbidade referida; 4- Percepção subjetiva do risco e 5- Melhorias nos processos e ambientes de trabalho. Ressalte-se que este documento foi elaborado conforme o previsto na Instrução Normativa de Vigilância em Saúde do Trabalhador²².

As inspeções foram realizadas em estabelecimentos regularizados na base de dados da ANP, localizados na orla de Manaus. Na época da elaboração do projeto de intervenção o cadastro possuía somente nove registros de PRF¹⁵, apesar de o Instituto de Pesos e Medidas do Amazonas (IPEM-AM), em 2017, informar a existência de 21 estabelecimentos deste tipo no município de Manaus³². As intervenções ocorreram em quatro desses nove PRF escolhidos em reunião de planejamento das instituições envolvidas na ação, levando-se em consideração principalmente as demandas dos CEREST regional de Manaus e estadual do Amazonas, bem como do SINPOSPETRO/AM.

As inspeções foram pautadas pelas disposições constantes no Código Sanitário de Manaus^{33,34} e por outras legislações pertinentes, sendo realizados os trâmites administrativos conforme requerido para cada caso. Foram registradas também mediante recursos audiovisuais, como previsto no Código de Saúde do Amazonas²⁵.



Os relatórios de inspeção foram elaborados em conjunto com os técnicos das instituições participantes das intervenções e entregues aos representantes dos PRF, momento em que foram prestados os esclarecimentos e orientações necessárias. Ressalte-se que, no âmbito deste estudo, não se coletaram amostras biológicas dos trabalhadores, pois o foco deste projeto não esteve nos efeitos da exposição ao benzeno, tolueno, etil-benzeno e xileno (BTEX).

As estratégias de coleta de dados foram predominantemente qualitativas e, ademais, tratando-se de uma proposta de intervenção, a análise dos dados se iniciou simultaneamente à coleta e se estendeu em período posterior. As respostas aos questionários foram analisadas em relação a cada PRF e em relação ao conjunto de trabalhadores.

A realização da pesquisa foi autorizada pela SEMSA de Manaus e o projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP) tendo obtido o parecer substanciado favorável de número 2.896.402.

As inspeções foram acompanhadas pelo representante legal dos trabalhadores, o SINPOSPETRO/AM. Com isso pretendeu-se, além de respeitar os princípios das intervenções em Saúde do Trabalhador, assegurar que os funcionários dos PRF tivessem maior proteção.

RESULTADOS

As inspeções foram realizadas em 13 de novembro de 2018 nos períodos matutino e vespertino. No primeiro estabelecimento do turno da manhã (PRF 01) e no primeiro do turno da tarde (PRF 03) não se realizou nenhuma ação, pois o primeiro tivera suas atividades encerradas e o segundo encontrava-se interditado pela ANP. Os dois estabelecimentos que se encontravam em pleno funcionamento foram inspecionados, um pela manhã (PRF 02) e outro à tarde (PRF 04). Foram entrevistados dois trabalhadores em cada pontão.

Especificidades dos postos revendedores flutuantes

Os PRF são embarcações sem propulsão que ficam distanciadas das margens do rio. Sua localização é fixa e determinada pela Capitania dos Portos. Sendo flutuantes, em um rio caudaloso, deve ser ressaltado que os PRF deveriam possuir guarda-corpo em todas as suas bordas, para prevenir a queda de trabalhadores e clientes no rio.

O descarregamento de combustíveis é feito por embarcações que transportam os derivados do petróleo entre a refinaria e o PRF, podendo este serviço ser próprio ou terceirizado.

Os PRF comercializam um tipo de combustível inexistente nos PRCA, o diesel marítimo.

Diferentemente dos PRCA, que possuem calhas no entorno da pista de abastecimento e na área de descarregamento para drenagem dos combustíveis em casos de derramamentos, os PRF

possuem barreiras de contenção de aproximadamente 10 cm no entorno destas áreas. Deste modo, em caso de acidente, o produto derramado ficaria contido na área delimitada e seria removido com auxílio de materiais absorventes.

A venda de combustíveis em recipientes é muito frequente nos PRF. Devido às longas distâncias percorridas pelas embarcações na região amazônica, algumas estocam derivados de petróleo para evitar o desabastecimento ao longo do percurso. Também é frequente que, para o abastecimento, os frentistas entreguem o bico para que os condutores das embarcações efetuem o procedimento.

É comum que os PRF possuam cães de guarda embarcados para auxiliar na segurança dos estabelecimentos devido aos assaltos frequentes realizados por piratas nos rios da região amazônica.

Coletes salva-vidas estão entre os EPI necessários para este tipo de atividade, bem como no que diz respeito aos EPC, os botes salva-vidas. Os PRF inspecionados não possuíam esse recurso.

Não conformidades nos postos revendedores flutuantes

As não conformidades, que foram tipificadas conforme as normas vigentes, constam no Quadro 1.

Entrevistas com os trabalhadores

Havia quatro trabalhadores em cada PRF no momento da inspeção, todos do sexo masculino, e dois foram entrevistados em cada estabelecimento. O Quadro 2 apresenta os trabalhadores entrevistados, seus locais de trabalho e funções.

O Quadro 3 apresenta as respostas dos trabalhadores para cada seção do questionário.

Medidas adotadas

Para os dois PRF inspecionados foram lavrados Autos de Infração que deram início a Processos Administrativos Sanitários para cada um dos estabelecimentos. Além disso, foram emitidos Termos de Intimação concedendo prazo de 90 dias para adequação das não conformidades detectadas durante as inspeções. Deste modo, cumpriu-se o estabelecido no Código Sanitário de Manaus^{32,33}.

DISCUSSÃO

O estudo buscou responder a duas questões. A primeira sobre os riscos específicos à saúde do trabalhador dos PRF, o que demandou explorar as especificidades desse tipo de ambiente de trabalho. A segunda, sobre como intervir nos riscos à saúde dos trabalhadores dos PRF, se substanciou na intervenção realizada, de caráter interdisciplinar e pluri-institucional, centrada na inspeção sanitária e documentada com o uso de recursos audiovisuais. Essa pesquisa-intervenção se reveste de originalidade, tendo em vista que não foram identificados trabalhos publicados sobre este tema na revisão da literatura científica nacional e internacional, realizada em 2018 e atualizada em janeiro de 2019.



Quadro 1. Não conformidades verificadas nos postos revendedores flutuantes inspecionados (PRF 02 e PRF 04).

Não Conformidades	PRF 02	PRF 04
Documentação		
Mapas de risco elaborados e expostos nos locais de trabalho	Não	Não
Comprovantes de entrega de EPI aos trabalhadores	Não	Não
PCMSO	Não	Não
Exames complementares atualizados dos trabalhadores	Não	Não
ASO atualizados	Não	Não
Relatório anual do PCMSO	Não	Não
PPRA	Não	Não
Esquemas unifilares atualizados das instalações elétricas do estabelecimento com as especificações do sistema de aterramento e demais equipamentos e dispositivos de proteção	Não	Não
Comprovantes de limpeza dos aparelhos de ar-condicionado	Não	Não
Cadastro Nacional de Operadores de Resíduos Perigosos da empresa responsável pela coleta e destinação final dos resíduos perigosos	Não	Não
Plano de gerenciamento de resíduos	Não	Não
Auto de Vistoria do Corpo de Bombeiros	Não	Não
Procedimentos escritos para contenção de pequenos derrames	Não	Não
Contrato com a empresa responsável pelo recolhimento de resíduos	Não	Não
Higienização dos uniformes		
Higienização dos uniformes realizada pelos empregadores e com frequência mínima semanal	Não	Não
Pista de abastecimento		
Protetores contra respingos nos bicos de abastecimento	Não	Não
Quando da venda de combustíveis em recipientes, estes são adequados	Não	Não
EPI		
Uniformes adequados e fornecidos pelo empregador	Não	Não
Uniformes dos trabalhadores com faixas refletoras	Não	Não
Fornecimento de equipamento de proteção respiratória de face inteira, com filtro para vapores orgânicos, para os trabalhadores que necessitam do seu uso quando necessário	Não	Não
O empregador fornece creme protetor para a pele para os trabalhadores que necessitam do seu uso	Não	Não
O empregador fornece capas com capuz para proteção dos trabalhadores que eventualmente fiquem expostos em dias chuvosos	Não	Não
Uso de calçados adequados e antiderrapantes	Não	Sim*
Equipamentos de proteção coletiva		
O empregador disponibiliza bote salva-vidas	Não	Não
Existência de guarda-corpo para prevenção de acidentes com subsequente queda no rio	Não	Não
Armazenamento de amostras de combustíveis		
Local adequado para armazenamento de amostras	Não	Não
Treinamentos		
Comprovantes de capacitação dos trabalhadores que exercem suas atividades com risco de exposição ocupacional ao benzeno, contemplando: a) riscos de exposição ao benzeno e vias de absorção; b) conceitos básicos sobre monitoramento ambiental, biológico e de saúde; c) sinais e sintomas de intoxicação ocupacional por benzeno; d) medidas de prevenção; e) procedimentos de emergência; f) caracterização básica das instalações, atividades de risco e pontos de possíveis emissões de benzeno; g) dispositivos legais sobre o benzeno	Não	Não
Comprovantes de treinamentos dos trabalhadores referentes aos seguintes temas: combate a incêndio, segurança do trabalho, treinamento operacional das atividades desenvolvidas	Não	Não
Instalações sanitárias		
Lixeira adequada (com pedal)	Não	Não
Recurso para secagem das mãos	Não	Não
Sabonete líquido para higienização das mãos no lavatório	Sim	Não
Condições gerais de conforto e higiene		
Possui depósito de materiais de limpeza ou armário para esta finalidade	Não	Não
Possui vestiário com armários duplos para os trabalhadores	Não	Não
O estabelecimento possui refeitório	Não	Não
Alimentos armazenados em local adequado, separados de produtos químicos	Não	Não
Fornecimento de água potável para os trabalhadores	Não	Sim
Instalações elétricas		
Fiação elétrica protegida	Sim	Não
Resíduos		
Possuíam recipiente para guarda dos resíduos provenientes da contenção de pequenos derrames	Não	Não

Fonte: Elaboração própria, 2019.

PRF: Postos revendedores flutuantes; EPI: Equipamentos de proteção individual; PCMSO: Programa de controle médico de saúde ocupacional; ASO: Atestados de saúde ocupacional; PPRA: Programa de prevenção de riscos ambientais.

* Os calçados antiderrapantes não foram fornecidos pelo empregador.



Quadro 2. Trabalhadores entrevistados, locais de trabalho e funções.

PRF	Trabalhador	Função
PRF 02	T01	Transporte de combustíveis entre a refinaria e o PRF
PRF 02	T02	Transporte de combustíveis entre a refinaria e o PRF
PRF 04	T03	Frentista
PRF 04	T04	Cozinheiro

Fonte: Elaboração própria, 2019.

PRF: Postos revendedores flutuantes.

Quadro 3. Respostas dos trabalhadores ao questionário.

Seção do questionário	Trabalhador	Relato
Acidentes de trabalho	T01	Trabalhador de um PRF próximo foi agredido na cabeça com um revólver durante um assalto, sendo em seguida jogado ao rio. A vítima chegou a ser socorrida e levada para atendimento médico.
	T02	Um colega de trabalho sofreu queimadura ao manusear uma bateria. Segundo T02, o acidente ocorreu porque o funcionário esqueceu o motor ligado por falta de atenção.
	T03	Um trabalhador de um PRF próximo sofreu queimaduras após explosão da motobomba de uma embarcação que transporta combustíveis.
Morbidade referida	T02	Dores musculares, tontura e fraqueza.
Melhoria nos processos, condições e ambiente de trabalho	T02	Relatou que se tivesse a carteira assinada, teria melhores condições de trabalho.
Percepção subjetiva do risco	T01	Informou haver risco de violência na atividade devido aos assaltos. Segundo este trabalhador, o estabelecimento instalou câmera de segurança para vigilância e relata ainda que o cão de guarda auxilia na segurança.
	T02	“[...] trabalhar com petróleo é inflamável, é trabalhar em cima de uma bomba que a qualquer momento pode explodir, <i>pra mim é um fator de risco, pra mim</i> ”. Segundo este funcionário o uso de EPI diminui os riscos de acidentes, mas informa que está trabalhando no PRF há seis meses, entretanto, nunca recebeu seus EPI.
	T03	Informou que fumar e utilizar celular no PRF é perigoso. Este trabalhador também relaciona o mau cheiro de combustíveis com os riscos à saúde, mas relata que não sente mais o odor forte presente no ambiente de trabalho.
Outros	T01	Trabalha 12 dias seguidos, 24 h por dia, e folga quatro.
	T02	Referiu trabalhar em jornada de duas semanas seguidas, 24 h por dia, com folga de três dias. Não recebe insalubridade ou periculosidade e adicional noturno.

Fonte: Elaboração própria, 2019.

PRF: Postos revendedores flutuantes; EPI: Equipamento de proteção individual.

Apesar de os PRF apresentarem especificidades, há várias semelhanças desses serviços com os seus homólogos terrestres. Deste modo, muitas não conformidades existentes nos PRCA e relatadas por diversos autores^{2,6,7} também foram detectadas nos PRF.

A despeito dos vários incêndios e explosões envolvendo os PRF, amplamente divulgados nos noticiários locais^{35,36,37,38,39,40}, inclusive com vítimas graves e fatais, os estabelecimentos inspecionados não estavam regularizados junto ao Corpo de Bombeiros. No PRF 04 havia uma churrasqueira em área externa para preparo de refeições dos trabalhadores, o que potencializa o risco de sinistros. Ressalte-se que nenhum serviço apresentou comprovantes de treinamentos dos funcionários referentes às medidas preventivas e de combate a incêndios. Além disso, os PRF inspecionados não possuíam botes salva-vidas para auxiliar na evacuação do ambiente quando necessário.

Observou-se que, durante a etapa do abastecimento, os frentistas entregam o bico para os condutores das embarcações e estes efetuam o procedimento. Consequentemente, esta característica dos PRF minimiza os riscos aos trabalhadores, que ficam menos expostos aos vapores tóxicos dos combustíveis, todavia expondo o consumidor. Como fator que aumenta a exposição dos frentistas, verificou-se durante as inspeções que é frequente a

comercialização de derivados do petróleo em recipientes trazidos pelos clientes. Nesses casos, os próprios frentistas fazem o envase dos produtos e permanecem segurando o bico dispensador para controle do nível de preenchimento. Nos dois postos inspecionados, não havia o dispositivo de proteção dos bicos das bombas contra respingos resultando em exposição maior e desnecessária, seja do frentista, seja do consumidor.

Verificou-se a presença de cães de guarda nos PRF inspecionados e nos demais visualizados durante o deslocamento da equipe de inspeção pelo Rio Negro. Segundo relatos dos trabalhadores destes estabelecimentos, estes animais vivem nos PRF e auxiliam na segurança, uma vez que são frequentes os crimes realizados por piratas nos rios da região Amazônica. Ressalte-se que um trabalhador (T01) fez referência a um assalto em que um funcionário de um PRF foi golpeado na cabeça com um revólver e arremessado ao Rio Negro. Portanto, faz-se necessária a implementação de políticas públicas na área de segurança pública para minimização dos riscos relacionados à violência a que estão expostos os trabalhadores dos PRF.

Constatou-se durante as inspeções e no deslocamento da equipe pelo Rio Negro que os PRF não possuem guarda-corpo em suas extremidades, o que favorece quedas no rio, tanto dos trabalhadores como dos clientes. O risco deste tipo de acidente é



potencializado em dias chuvosos, quando o piso dos estabelecimentos fica molhado. Ademais, a instabilidade dos postos flutuantes causada pela movimentação do rio propicia o desequilíbrio e, subsequentemente, as quedas. Este risco é maior em algumas áreas de circulação dos pontões, que são muito estreitas, sem a devida proteção lateral e com obstáculos, o que pode levar a acidentes como aquele em que um homem de 35 anos de idade desapareceu após cair de um PRF localizado no Rio Amazonas³⁹. É importante destacar que inexistem normas definindo parâmetros mínimos para construção dos PRF. Portanto, a elaboração de regulamento com as especificações dos aspectos arquitetônicos dos PRF faz-se necessária para minimização dos riscos nesta atividade.

A inexistência de normas relacionadas aos PRF vai além da sua estrutura física, uma vez que inexistem regulamentos estabelecendo parâmetros mínimos de boas práticas para funcionamento desta atividade. Além disso, a ausência de ações sistemáticas do setor saúde nos pontões os deixam ainda mais vulneráveis. Por conseguinte, o vácuo normativo, somado à incipiente fiscalização nesse setor, tem como resultado um cenário de acidentes frequentes com vítimas graves e fatais. Ressalte-se que a atuação mais enfática da ANP diz respeito à qualidade dos combustíveis. Deste modo, as estratégias pluri-institucionais e interdisciplinares, tais como as realizadas nesta pesquisa-intervenção, devem ser ampliadas para minimização dos riscos aos trabalhadores, aos usuários, às populações que vivem no entorno destes estabelecimentos e ao meio ambiente.

Apesar do pequeno número de entrevistas realizadas, uma vez que somente quatro trabalhadores foram entrevistados, elas sinalizaram situações degradantes de trabalho, havendo relatos de problemas diversos como violência, acidentes, adoecimento, falta de EPI e precarização das condições de trabalho. Em uma das entrevistas, um dos trabalhadores informou ter apresentado episódios de dores musculares, tontura e fraqueza, comumente encontrados nos quadros de intoxicação aguda pelo benzeno conforme a literatura científica^{4,5}. Ressalte-se que várias não conformidades detectadas pela equipe de inspeção, bem como as exigências constantes nos autos de infração, podem estar relacionadas ao risco da exposição ao benzeno. Portanto, espera-se que a intervenção, que se pretende seja estendida após a realização dessa pesquisa, minimize os riscos e consequentemente seus danos.

Em um dos relatos de um dos trabalhadores (T02) é possível identificar o uso da ideia do ato inseguro para culpabilização da vítima nos casos de acidentes de trabalho, uma vez que este funcionário informou que um colega sofreu queimadura ao manusear uma bateria, mas o acidente ocorreu porque, por falta de atenção, foi esquecido o motor ligado. Para Vilela, Iguti e Almeida⁴¹, este modelo de pensamento é conveniente e útil para descaracterização da culpa do empregador ou de seus prepostos, mantendo-se deste modo um clima de impunidade em relação aos acidentes de trabalho. É importante ressaltar que várias não conformidades detectadas nos PRF, de responsabilidade direta dos empregadores, podem ser associadas aos acidentes de trabalho, tais como a inexistência de treinamentos e as jornadas exaustivas.

Diante de todas as não conformidades verificadas nos PRF inspecionados, a Visa do município de Manaus autou e intimou os

estabelecimentos a adequar todas as irregularidades em 90 dias, conforme prevê o Código Sanitário de Manaus^{32,33}. Com esta medida, espera-se que as infrações detectadas sejam sanadas no prazo concedido aos PRF vistoriados. Caso contrário, dar-se-á prosseguimento aos Processos Administrativos Sanitários, podendo haver aplicação de penalidades em desfavor dos serviços fiscalizados.

Observou-se um aumento significativo nas autorizações de PRF na base de dados pública da ANP após a realização das inspeções nestes estabelecimentos, o que pode ter sido motivado pela execução deste projeto de intervenção, que em sua fase inicial de elaboração, mais precisamente em fevereiro de 2018, constatou nove PRF constantes nos registros da ANP para o município de Manaus¹⁵, apesar de dados do IPEM-AM apontarem um quantitativo de 21 Pontões na capital amazonense³¹. Portanto, mais de 50,0% destes estabelecimentos encontravam-se fora do sistema da ANP antes da execução das fiscalizações. Em pouco mais de um ano, após a primeira consulta ao sítio eletrônico da ANP, em março de 2019, o portal desta agência reguladora passou a apresentar 17 PRF autorizados para o município de Manaus, um aumento de quase 100,0% quando comparado a fevereiro de 2018¹⁵.

O trabalho integrado de várias instituições e profissionais de diversas formações foi essencial para o planejamento e execução deste projeto de intervenção, o que também serviu para o fortalecimento das articulações pluri-institucionais no nível local. Entretanto, sentiu-se a necessidade de envolvimento de outros parceiros em ações futuras, tais como: Capitania dos Portos, Ministério Público Estadual do Amazonas (MP-AM), Corpo de Bombeiros, Instituto de Proteção Ambiental do Amazonas (IPAAM) e Delegacia Regional do Trabalho e Emprego do Amazonas (DRT/AM).

Por meio deste projeto de intervenção foi possível identificar e descrever várias especificidades e riscos exclusivos dos PRF, que serão extremamente úteis para elaboração de regulamentações futuras e planejamento de ações contínuas para esta atividade econômica.

CONCLUSÕES

A inexistência de estudos publicados nacional e internacionalmente relacionados aos PRF e a ausência de regulamentações específicas para esta atividade foram as principais limitações para o planejamento e execução desse projeto de pesquisa-intervenção. Portanto, outras pesquisas devem ser conduzidas para o aprofundamento da identificação e avaliação dos riscos específicos relacionados aos pontões. Além disso, a articulação pluri-institucional e multiprofissional deve ser ampliada ao nível regional e nacional para fomentar a regulação desse tipo de serviço no Brasil. No início do estudo, julgava-se que havia PRF somente na região amazônica, não se tendo o conhecimento atual da distribuição em nove estados e três regiões brasileiras (Norte, Sudeste e Nordeste) de PRF autorizados pela ANP.

Pretende-se que este estudo, além dos desdobramentos esperados com as medidas adotadas e com a forma de atuação pluri-institucional e multiprofissional, dê visibilidade aos problemas relacionados à saúde dos trabalhadores em PRF, estabelecimentos negligenciados pelo setor saúde e por outros órgãos reguladores, principalmente



na região amazônica, onde se concentram aproximadamente 95,0% desses serviços do país. Dessa forma, será possível o planejamento

e a implementação de políticas públicas que possam alterar o cenário de adoecimento e morte associado aos pontões.

REFERÊNCIAS

1. Giardini I, Poça KS, Silva VSP, Mello MSC, Friedrich K. Vigilância sanitária em postos de revenda de combustíveis: aplicação de um modelo para integrar ações e promover a saúde do trabalhador. *Rev Bras Saude Ocup.* 2017;42(Supl. 1):1-12. <https://doi.org/10.1590/2317-6369000119115>
2. Moura-Correa MJ, Jacobina MJR, Santos SA, Pinheiro RDC, Menezes MAC, Tavares AM et al. Exposição ao benzeno em postos de revenda de combustíveis no Brasil: rede de vigilância em saúde do trabalhador (VISAT). *Cienc Saude Coletiva.* 2014;19(12):4637-48. <https://doi.org/10.1590/1413-812320141912.12772014>
3. Barata-Silva C, Mitri S, Pavesi T, Saggiaro E, Moreira JC. Benzeno: reflexos sobre a saúde pública, presença ambiental e indicadores biológicos utilizados para a determinação da exposição. *Cad Saude Colet.* 2014;22(4):329-42. <https://doi.org/10.1590/1414-462X201400040006>
4. Mitri S, Fonseca ASA, Otero UB, Tabalipa MM, Moreira JC, Sarcinelli AP. Metabolic polymorphisms and clinical findings related to benzene poisoning detected in exposed brazilian gas-station workers. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(7):8434-47. <https://doi.org/10.3390/ijerph120708434>
5. Santiago F, Lima S, Pinheiro T, Silvestre T, Utero UB, Tabalipa MM et al. Benzene poisoning, clinical and blood abnormalities in two brazilian female gas station attendants: two case reports. *BMC Res Notes.* 2017;10:1-5. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2369-8>
6. Mendes M, Machado MSH, Duran A, Costa-Amaral IC, Valente D, Gonçalves ES et al. Normas ocupacionais do benzeno: uma abordagem sobre o risco e exposição nos postos de revenda de combustíveis. *Rev Bras Saude Ocup.* 2017;42(Supl. 1):1-19. <https://doi.org/10.1590/2317-6369000127515>
7. Moura-Correa MJ, Larentis AL. Exposição ao benzeno no trabalho e seus efeitos à saúde. *Rev Bras Saude Ocup.* 2017;42(Supl. 1):1-4. <https://doi.org/10.1590/2317-6369ed0000117>
8. Quevedo LS, Tochetto T, Siqueira MA, Machado MS et al. Auditory brainstem response in gas station attendants. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012;78(6):63-8. <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20120035>
9. Zucki F, Corteletti LCBJ, Tsunemi MH, Munhoz GS, Quadros IA, Alvarenga KF. Characterization of hearing profile of gas station attendants. *Audiol Commun Res.* 2017;22:1-7. <https://doi.org/10.1590/2317-6431-2016-1759>
10. Costa TL, Barboni MTS, Moura ALA, Bonci DMO, Gualtieri M, Silveira LCL et al. Long-term occupational exposure to organic solvents affects color vision, contrast sensitivity and visual fields. *PLoS One.* 2012;7(8):1-9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042961>
11. International Agency for Research on Cancer - IARC. Benzene: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans volume 120. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017[acesso 14 abr 2019]. Disponível em: <http://publications.iarc.fr/576>
12. Agência Nacional de Petróleo - ANP. Resolução ANP Nº 57, de 17 de outubro de 2014. *Diário Oficial União.* 20 out 2014.
13. Agência Nacional de Transportes Aquaviários - Antaq. Caracterização da oferta e da demanda de transporte fluvial de passageiros e cargas na região amazônica. Belém: Universidade Federal do Pará; 2018[acesso 23 fev 2019]. Disponível em: <http://portal.antaq.gov.br/wp-content/uploads/2018/02/produto-v.pdf>
14. Souza LJB. Cidade flutuante: uma Manaus sobre as águas (1920-1967) [tese]. São Paulo: Pontifícia Universidade Católica de São Paulo; 2010.
15. Agência Nacional de Petróleo - ANP. Sistema para pesquisa de postos autorizados pela ANP. Brasília: Agência Nacional de Petróleo; 2018[acesso 13 mar 2019]. Disponível em: <http://www.anp.gov.br/postos/consulta.asp>
16. Amancio MATM, Cardillo MH, Watanabe M. Atenção à saúde do trabalhador de postos de revenda de combustíveis: relato sobre a implantação de programa de vigilância e de estratégia de acolhimento de trabalhadores em Campinas/SP. *Rev Bras Saude Ocup.* 2017;42(Supl. 1):1-11. <https://doi.org/10.1590/2317-6369000125815>
17. Moriyama INH, Pinto VRS, Santana LG, Pinto AC, Poldi RMV, Almeida IM. Prevenção da exposição ocupacional ao benzeno em trabalhadores de postos de revenda de combustíveis: a experiência do estado do Espírito Santo. *Rev Bras Saude Ocup.* 2017;42(Supl. 1):1-7. <https://doi.org/10.1590/2317-6369000118315>
18. Moura-Correa MJ, Pinheiro RDC, Carvalho LVB, Menezes MAC, Nussbaumer L, Jacobina AJR et al. Roteiro de inspeção sanitária de ambientes e processos de trabalho em postos de revenda de combustíveis: análise de usos e aplicações no estado de Santa Catarina. *Rev Bras Saude Ocup.* 2017;42(Supl. 1):1-10. <https://doi.org/10.1590/2317-6369000127315>
19. Skamvetsakis A, Santi R, Rocha LHP, Brettas FZ, Fagundes PS, Moura-Correa MJ. Exposição ao benzeno em postos de combustíveis: estratégia de ações integradas de vigilância em saúde do trabalhador na região dos Vales/RS. *Rev Bras Saude Ocup.* 2017;42(Supl. 1):1-12. <https://doi.org/10.1590/2317-6369000126015>
20. Souza FNF, Cardoso MCB. Vigilância da exposição ao benzeno em ambientes e processos de trabalho de postos de combustíveis: relato de experiência do Cerest/Itaberaba, Bahia. *Rev Bras Saude Ocup.* 2017;42(Supl. 1):1-12. <https://doi.org/10.1590/2317-6369000123815>
21. Cardoso EM. Análise conjuntural da vigilância em saúde do trabalhador no estado do Amazonas [tese]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2014.
22. Ministério da Saúde (BR). Portaria de consolidação Nº 5, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do sistema único de saúde. *Diário Oficial União.* 29 set 2017.
23. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 3.120, de 1 de julho de 1998. Aprova a instrução normativa de vigilância em saúde do trabalhador no SUS, na forma do anexo à portaria, com a finalidade de definir procedimentos básicos para o desenvolvimento das ações correspondentes. *Diário Oficial União.* 2 jul 1998.



24. Ministério da Saúde (BR). Portaria de consolidação Nº 2, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do sistema único de saúde. Diário Oficial União. 29 set 2017.
25. Governo do Estado do Amazonas. Lei complementar Nº 70, de 3 de dezembro de 2009. Institui no âmbito do estado do Amazonas o código de saúde e dá outras providências. Diário Oficial Estado. 4 dez 2009.
26. Ministério do Trabalho e Emprego (BR). Anexo 2: exposição ocupacional ao benzeno em postos revendedores de combustível. In: Ministério do Trabalho e Emprego (BR). Norma regulamentadora 9: programa de prevenção de riscos ambientais. Brasília: Ministério do Trabalho e Emprego; 2016[acesso 6 fev 2018]. Disponível em: <http://trabalho.gov.br/images/Documentos/SST/NR/NR09/NR-09-2016.pdf>
27. Conselho Nacional do Meio Ambiente - Conama. Resolução Conama Nº 273, de 29 de novembro de 2000. Estabelece diretrizes para o licenciamento ambiental de postos de combustíveis e serviços e dispõe sobre a prevenção e controle da poluição. Diário Oficial União. 8 jan 2001.
28. Governo do Estado do Amazonas. Lei Nº 2.812, de 17 de julho de 2003. Sistema de segurança contra incêndio e pânico em edificações e áreas de risco. Diário Oficial Estado. 18 jul 2003.
29. Governo do Estado do Amazonas. Decreto Nº 24.054, de 1 de março de 2004. Aprova o regulamento do sistema de segurança contra incêndio e pânico em edificações e áreas de risco instituído pela lei Nº 2.812 de 17 de julho de 2003 e dá outras providências. Diário Oficial Estado. 2 mar 2004.
30. Ministério do Trabalho e Emprego (BR). Norma regulamentadora 23: proteção contra incêndios. Brasília: Ministério do Trabalho e Emprego; 2011[acesso 9 jun. 2018]. Disponível em: <http://trabalho.gov.br/images/Documentos/SST/NR/NR23.pdf>
31. Governo do Estado de Santa Catarina. Roteiro de inspeção em postos de revenda de combustíveis a varejo (PRCV). Florianópolis: Vigilância Sanitária do Estado de Santa Catarina; 2011[acesso 17 mar 2018]. Disponível em: <http://www.vigilanciasanitaria.sc.gov.br/index.php/112-noticias/noticias-2011/330-roteiro-de-inspecao-em-postos-de-revenda-de-combustiveis-a-varejo-prcv>
32. Governo do Estado do Amazonas. Operação do Ipem-AM fiscaliza pontões e detecta irregularidades. Manaus: Instituto de Pesos e Medidas do Amazonas; 2017[acesso 5 dez 2017]. Disponível em: <http://www.amazonas.am.gov.br/2017/02/operacao-do-ipem-am-fiscaliza-pontoes-e-detecta-irregularidades/>
33. Município de Manaus. Lei Nº 392, de 27 de junho de 1997. Dispõe sobre a competência e campo de ação da secretaria municipal de saúde. Diário Oficial Município. 28 jun 1997.
34. Município de Manaus. Decreto Nº 3.910, de 27 de agosto de 1997. Aprova o regulamento a que se refere o artigo 24 da Lei 392 de 27 de junho de 1997, que dispõe sobre normas da promoção, preservação e recuperação da saúde, no âmbito da cidade de Manaus, no campo de competência da secretaria municipal de saúde e dá outras providências. Diário Oficial Município. 28 ago 1997.
35. G1 Pará. Bombeiros combatem incêndio em posto flutuante em Abaetetuba, no PA. G1 Pará Rede Liberal. 17 jul 2015 [acesso 15 fev 2019] Disponível em: <http://g1.globo.com/pa/para/noticia/2015/07/bombeiros-combatem-incendio-em-posto-flutuante-em-abaetetuba-no-pa.html>
36. Redação. Em Abaetuba, PA, posto de combustível flutuante é atingido por incêndio. Diário do Tocantins. 2015[acesso 12 mar 2019]. Disponível em: <https://diariodotocantins.com.br/noticias/em-abaetetuba-pa-posto-de-cobustivel-flutuante-e-atingido-por-incendio>
37. Torrinha R. Embarcação explode em posto durante abastecimento e deixa feridos no AP. G1 Amapá Rede Amazônica. 9 jan 2018[acesso 15 fev 2019]. Disponível em: <https://g1.globo.com/ap/amapa/noticia/embarcacao-explode-em-posto-durante-abastecimento-e-deixa-feridos-no-ap.ghtml>
38. G1 Amazonas. Incêndio atinge posto de combustível flutuante em Manacapuru, no AM. G1 Amazonas Rede Amazônica. 28 ago 2013[acesso 15 fev 2019]. Disponível em: <http://g1.globo.com/am/amazonas/noticia/2013/08/incendio-atinge-posto-de-combustivel-flutuante-em-manacapuru-no-am.html>
39. Diário Online. Marinha resgata corpo de desaparecido após explosão de posto de combustível em Abaetetuba. Diário Online Notícias Pará. 10 ago 2017[acesso 15 fev 2019]. Disponível em: <http://www.diarionline.com.br/noticias/para/noticia-441014-marinha-resgata-corpo-de-desaparecido-apos-explosao-de-posto-de-combustivel-em-abaetetuba.html>
40. Soares W. Homem desaparece no rio Amazonas após cair de posto flutuante de combustíveis em Óbidos. Voz do Xingu. 22 jan 2019[acesso 23 fev 2019]. Disponível em: <https://avozdoxingu.com.br/para/homem-desaparece-no-rio-amazonas-apos-cair-de-posto-flutuante-de-combustiveis-em-obidos/>
41. Vilela RAG, Iguti AM, Almeida IM. Culpa da vítima: um modelo para perpetuar a impunidade nos acidentes do trabalho. Cad Saude Publica. 2004;20(2):570-9. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2004000200026>

Contribuição dos Autores

Chaves SOC - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. De Seta MH - Concepção, planejamento (desenho do estudo), análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada. Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.

Avaliação de serviços farmacêuticos na gestão de risco no uso de medicamentos em hospitais públicos do Distrito Federal, Brasil

Evaluation of pharmaceutical services in risk management in the drug utilization in public hospitals of the Federal District, Brazil

RESUMO

Rodrigo Fonseca Lima^{1,*} 

Maria Inês Toledo^{II} 

Izabel Cristina Ferreira
Schult Pereira^I 

Paulo Henrique
Dourado Silva^{III} 

Janeth de Oliveira
Silva Naves^{IV} 

Introdução: A frequência de eventos adversos é alta em hospitais e esse contexto embasou a elaboração de metas, cujo cumprimento envolve a farmácia hospitalar (FH). **Objetivo:** Avaliar a participação da FH na gestão de risco no uso de medicamentos em 15 hospitais públicos do Distrito Federal (Brasil). **Método:** Estudo transversal cuja coleta de dados foi realizada de maio a novembro de 2016 e envolveu caracterização e hierarquização dos hospitais, avaliação das FH conforme indicadores relacionados à gestão de risco na utilização de medicamentos e cálculo dos percentuais de cumprimento das atividades previstas nos indicadores (variável desfecho) com posterior correlação a variáveis que poderiam influenciar seus resultados por meio de regressão linear. **Resultados:** A proporção média de apresentação dos itens previstos nos indicadores relacionados à gestão de risco foi de 28,3%. Menos da metade dos leitos ativos tinha dose individualizada como sistema de distribuição de medicamentos. Foram realizadas 48 notificações de farmacovigilância no período. Os parâmetros que influenciaram a variável desfecho foram: programação para capacitação de pessoal, horas de funcionamento da FH com farmacêutico, leitos ativos com dose individualizada e percentual de cumprimento dos serviços farmacêuticos ($p < 0,05$). **Conclusões:** Os resultados remetem à necessidade de adequação e monitoramento dos serviços visando intervenções racionais que busquem tornar o processo de utilização de medicamentos mais seguro, perpassando pela implantação de modelos de gestão relacionados à FH.

PALAVRAS-CHAVE: Avaliação de Serviços de Saúde; Segurança do Paciente; Gestão de Riscos; Serviço de Farmácia Hospitalar; Farmacovigilância

ABSTRACT

Introduction: The frequency of adverse events is high in hospitals and this context supported the elaboration of goals, whose execution involves the hospital pharmacy (HP). **Objective:** To evaluate HP's participation in risk management in medication use in 15 public hospitals in the Federal District (Brazil). **Method:** Cross-sectional study whose data collection was performed from May to November 2016 and involved hospital characterization and hierarchization, HP evaluation according to indicators related to risk management in the use of medicines and calculation of percentages of compliance with the activities provided for in the indicators (outcome variable) with subsequent correlation to variables that could influence their results through linear regression. **Results:** The average proportion of items presented in risk management indicators was 28.3%. Less than half of the active beds had an individualized dose as drug delivery system. There were 48 reports of pharmacovigilance in the period. The parameters that influenced the outcome variable were: staff training schedule, HP hours with pharmacist, active beds with individualized dose, and percentage of compliance with pharmaceutical services ($p < 0.05$). **Conclusions:** The results refer to the need for adequacy and monitoring of services aiming at rational interventions that seek to make the process of drug use safer, by implementing the management models related to HP.

KEYWORDS: Health Services Research; Patient Safety; Risk Management; Hospital Pharmacy Service; Pharmacovigilance

^I Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

^{II} Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

^{III} Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^{IV} Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

* E-mail: drigofl@gmail.com

Recebido: 28 out 2019
Aprovado: 20 abr 2020



INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, especialmente após a institucionalização do Sistema Único de Saúde (SUS), os serviços assistenciais com foco nos indivíduos ou na coletividade passaram a ter um caráter descentralizado e integral, sendo prestados em diversos contextos por meio das Redes de Atenção à Saúde (RAS), nas quais o âmbito hospitalar se configura como uma alternativa importante de estabelecimento de assistência à saúde (EAS)^{1,2}.

Independentemente da sua classificação, a qualidade da assistência hospitalar é resultante de uma inter-relação entre serviços gerenciais e assistenciais, dentre os quais se destacam os serviços farmacêuticos realizados no ambiente hospitalar pela farmácia hospitalar (FH), que é a unidade responsável por uma série de ações que envolvem a disponibilidade e o uso seguro de medicamentos. Essa unidade requer que seus colaboradores exerçam funções clínicas e gerenciais relacionadas a atividades no contexto assistencial, administrativo e econômico³.

O processo de uso de medicamentos em um hospital é passível de falhas que podem causar tanto dano direto como privar o usuário do benefício terapêutico⁴. Afora a natureza jurídica dos hospitais, há uma grande preocupação no que se refere à cultura de segurança do paciente, atributo incorporado à qualidade da assistência à saúde, cujas estratégias de implementação visam à redução de impactos associados ao processo acima referido por meio da melhoria de aspectos relacionados ao tripé Donabediano de estrutura, processo e resultados^{5,6}.

O contexto desfavorável à segurança do paciente no âmbito hospitalar embasou a elaboração de metas internacionais relacionadas à temática com subsequente aumento da produção científica relacionada e estímulo ao desenvolvimento de protocolos, diretrizes e ações institucionais^{7,8}, com destaque ao uso seguro de medicamentos, cujo cumprimento perpassa necessariamente aspectos intersetoriais hospitalares com destaque à FH^{4,9}. No contexto hospitalar, a frequência de eventos adversos a medicamentos (EAM) é elevada, sendo muitos deles evitáveis^{10,11}.

Dentre os aspectos que devem ser discutidos nesse contexto, destacam-se a segurança na identificação do paciente e no processo assistencial relacionado à prescrição e administração de medicamentos, a gestão quanto aos medicamentos com grafias e sons semelhantes e aos medicamentos ditos potencialmente perigosos (MPP), além da segurança quanto aos serviços farmacêuticos técnico-gerenciais correlacionados, como aquisição, armazenamento e distribuição em termos de garantia de serviços e produtos com qualidade^{12,13}. Dessa forma, no processo de gestão de risco no âmbito hospitalar relacionado ao uso de medicamentos, é essencial o envolvimento de uma equipe interdisciplinar para o desenvolvimento e a implementação de processos devidamente descritos, qualificados, integrados e seguros^{4,6,14}.

Tais procedimentos e atividades devem ser monitorados continuamente por meio de indicadores padronizados com vistas à proposição de intervenções e formulação de estratégias que busquem ampliar a capacidade de gestão do setor público de

saúde com foco na qualidade e na segurança assistencial visando melhor desempenho considerando a limitação de recursos^{9,14,15,16}. Assim, o objetivo desse trabalho foi avaliar a participação da FH em atividades com impacto na gestão de risco no uso de medicamentos em 15 hospitais públicos sob gestão da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF).

MÉTODO

A pesquisa correspondeu a um estudo transversal de cunho avaliativo envolvendo hospitais sob gestão da SES-DF. A coleta de dados foi realizada de maio a novembro de 2016 por meio da aplicação de questionário aos responsáveis pelas FH após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de observação direta e de análise de documentos. Depois da coleta dos dados, os instrumentos foram analisados e conferidos para verificação de informações dúbias ou ausentes.

O estudo envolveu três etapas. Na etapa 1 foi realizada a caracterização geral dos hospitais e subsequente hierarquização (estratificação) deles de acordo com a complexidade. Os hospitais foram caracterizados de acordo com tipo de atendimento (geral ou especializado), porte (pequeno: até 50 leitos; médio: 51 a 150 leitos; grande: 151 a 500 leitos; e extra: superior a 500 leitos)¹⁷, leitos ativos, procedimentos hospitalares realizados (de média e alta complexidade) e atividades hospitalares de acordo com informações de sistemas de informações de saúde brasileiros¹⁸ quando da coleta dos dados.

Após caracterização, os hospitais foram classificados em estratos hierárquicos (EH) de complexidades diferentes por meio do método de agrupamento não hierárquico *K-means*¹⁹, o qual busca criar partições de dados tal que as observações dentro de um mesmo *cluster* sejam semelhantes entre si e diferentes entre os *clusters*. Foram considerados quatro estratos partindo da referência de quatro algoritmos de pontuação referentes ao cumprimento de serviços farmacêuticos por complexidade hospitalar propostos por Messeder, Osório-de-Castro e Camacho²⁰, sendo o EH1 o estrato mais complexo e o EH4 o menos complexo.

Na etapa 2, as FH foram avaliadas de acordo com indicadores validados relacionados ao apoio das FH na gestão de risco no contexto dos hospitais onde se localizavam. Os indicadores envolviam aspectos relacionados à presença de farmacêutico durante o horário de funcionamento da farmácia, à gestão de medicamentos, incluindo os MPP e os medicamentos com grafias e sons semelhantes e atividades técnico-gerenciais relacionadas à distribuição de medicamentos²¹. Além disso, o quantitativo de notificações de farmacovigilância (referentes ao período de coleta de dados) também foi considerado (em termos absolutos e em termos proporcionais em comparação a outros tipos de notificação).

Por fim, na etapa 3, foi calculado o percentual de apresentação dos itens previstos na etapa 2 em comparação ao dito ideal (apresentação de todos os itens), que possibilitou a classificação das FH quanto ao apoio às atividades de gestão de risco em



regular, médio e bom cumprimento (0,0%-33,3%, 33,4%-66,5% e 66,6%-100% do ideal, respectivamente; variável desfecho)²⁰.

Os percentuais de cumprimento por FH acima referidos foram considerados e como variável desfecho e foram analisados quanto à sua normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk, comparados por EH pela Análise de Variância (ANOVA) e correlacionados a variáveis potencialmente influenciadoras por meio da análise de regressão linear (com subsequente estimativa dos parâmetros analisados sobre a variável desfecho). As variáveis analisadas nesse contexto foram relacionadas a aspectos gerenciais, como carga horária e presença do farmacêutico quando da realização das atividades pela FH, e ao cumprimento de serviços farmacêuticos que, potencialmente, estariam direta ou indiretamente associados à variável desfecho.

Tais serviços farmacêuticos correspondem aos previstos no modelo lógico proposto no *Projeto de Diagnóstico da Farmácia Hospitalar no Brasil* que considerou dez macrocomponentes relacionados a serviços farmacêuticos hospitalares - logística de programação, aquisição e armazenamento, distribuição, gerenciamento, seleção, informação, farmacotécnica, acompanhamento farmacoterapêutico (AF) e ensino e pesquisa (E&P) - avaliados mediante indicadores validados^{20,22}. Os resultados dessa avaliação normativa foram expressos na forma de percentual de aproximação de cumprimento dos serviços em relação ao ideal calculado para cada hospital (percentual de aproximação global)²² conforme metodologia definida e publicada anteriormente, sem, no entanto, serem referentes a aspectos relacionados à gestão de risco no que se concerne à utilização de medicamentos no âmbito dos hospitais onde as FH executavam suas atividades²³.

Após verificação, todos os dados foram compilados em uma planilha de Excel®. A descrição das variáveis categóricas foi realizada por meio do cálculo das frequências absolutas e relativas e as variáveis contínuas foram reportadas pela média. A análise estatística foi feita no programa R ao nível de significância de 5%.

Essa pesquisa correspondeu a um recorte do projeto intitulado “Avaliação dos serviços farmacêuticos em farmácias hospitalares sob gestão da Secretaria de Saúde do Distrito Federal”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (parecer número 1.511.600) e pela Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde da SES-DF, como instituição coparticipante (parecer número 1.559.785).

RESULTADOS

O método de estratificação por complexidade resultou na classificação de um (6,7%) hospital no EH1, seis (40,0%) hospitais no EH2, cinco (33,3%) no EH3 e três (20,0%) no estrato com menor complexidade (EH4) (Tabela 1). A média de leitos ativos dos hospitais foi de 264 variando de 53 (FH9-EH4) a 600 leitos (FH6-EH1) e a média de internações no período da pesquisa foi de 9.113, variando de 600 (FH5-EH4) a 19.147 (FH6-EH1) (Tabela 1).

Embora somente em uma das farmácias (6,7%) existisse um farmacêutico responsável técnico registrado no Conselho Regional

de Farmácia (CRF) como tal, todas apresentavam um responsável pelo setor, sendo que em 14 FH, o responsável era farmacêutico (em uma FH o responsável era um técnico administrativo).

Todas as FH tinham farmacêuticos e executavam serviços técnico-gerenciais e técnico-assistenciais e a média de farmacêuticos bem como suas cargas horárias associadas foram maiores nos EH mais complexos, especialmente no EH1, como pode ser observado na Tabela 1. A média de farmacêuticos por FH foi de oito (variando de três a 26; total de 118) e a relação de farmacêuticos por leito foi de um para 34 e a carga horária média de farmacêutico por leito foi de 1 h (mínimo = 0,5 h e máximo = 3,4 h) (Tabela 1).

O período de funcionamento das FH variou de acordo com os dias da semana e apenas em uma FH (6,7%) havia presença de farmacêutico durante todo o horário de funcionamento (Tabela 1).

Todos os hospitais apresentam sistema informatizado para viabilizar a prescrição de medicamentos e o sistema de distribuição desses medicamentos mais frequente foi o misto: 11 das 15 FH (73,3%). Somente um hospital apresentou sistema de distribuição individualizado para todos os leitos ativos (FH5) e a proporção de leitos com dose individualizada nos hospitais com sistema de distribuição misto variou entre os EH (Tabela 1). Dos 3.958 leitos ativos, considerando todas as FH com sistema de distribuição individualizado ou misto, 1.759 (40,7%) eram atendidos pelo sistema de distribuição individualizado (ou seja, distribuição dos medicamentos por paciente, de acordo com a prescrição médica, geralmente para um período de 24 h de tratamento; os demais leitos eram atendidos pelo sistema coletivo de distribuição de medicamentos, isto é, medicamentos distribuídos por unidade de internação ou serviço, conforme requisição para todos os pacientes da unidade assistencial) (Tabela 1). O percentual médio de aproximação global dos serviços farmacêuticos considerando as 15 FH foi de 60,7 (Tabela 1).

Em todos os hospitais havia Núcleo de Segurança do Paciente (NSP) formalmente constituído, e em um dos núcleos não havia participação do farmacêutico. Três (20,0%) responsáveis referiram que o serviço de farmácia não havia apoiado ou tinha conhecimento de alguma ação realizada pelos NSP de seus hospitais. Os resultados dos indicadores relacionados ao apoio das FH na gestão de risco no âmbito dos hospitais onde se localizavam (etapa 2) estão apresentados na Tabela 2.

Apesar de somente um responsável ter referido que a FH realizava atividades formais de farmacovigilância, as práticas relacionadas eram apoiadas pelo serviço de farmácia em 11 dos 15 hospitais (73,3%). Foram realizadas 313 notificações à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) através do NSP, sendo 48 (15,3%) de farmacovigilância, 129 (41,2%) de tecnovigilância e 136 (43,5%) de hemovigilância. O total de notificações de farmacovigilância por EH foi de uma para o EH1 (1,3% do total de 77 notificações), 39 para o EH2 (19,6% do total de 199 notificações), oito para o EH3 (10,7% de 75 notificações) e zero para o EH4, que apresentou somente uma notificação (de hemovigilância). A distribuição das notificações por tipo, FH e EH está apresentada na Figura 1.



Tabela 1. Caracterização geral dos hospitais e das farmácias hospitalares pertencentes à amostra. Distrito Federal, 2016.

EH	FH	Porte	Leitos ativos	Internações	Farmacêuticos			Horas de funcionamento com farmacêutico			Sistema de distribuição de medicamentos	% de leitos ativos com dose individualizada	% de aproximação de cumprimento dos serviços farmacêuticos
					N°	CH (h)	Proporção por leito ativo	Proporção CH por leito ativo	Seg-Sex	FDS-Fer			
1	6	Extra	600	19.147	26	840	1:23	1,4 h//leito	12,0	12,0	Misto	90,0	43,9
4	4	Grande	420	12.688	13	440	1:32	1,0 h//leito	24,0	24,0	Misto	92,1	67,0
7	7	Grande	266	12.262	6	180	1:44	0,7 h//leito	12,0	6,0	Misto	28,2	52,9
8	8	Extra	484	15.443	10	360	1:48	0,7 h//leito	12,0	12,0	Misto	1,7	46,5
10	10	Grande	322	7.576	8	260	1:40	0,8 h//leito	12,0	12,0	Misto	74,5	65,5
13	13	Grande	300	15.084	11	340	1:27	1,1 h//leito	12,0	12,0	Misto	3,3	57,6
15	15	Grande	450	15.624	8	240	1:56	0,5 h//leito	12,0	12,0	Misto	22,2	55,4
1	1	Grande	171	7.242	6	160	1:29	0,9 h//leito	12,0	12,0	Misto	34,5	49,4
2	2	Grande	216	7.082	7	220	1:31	1,0 h//leito	12,0	12,0	Misto	54,6	58,2
3	3	Grande	168	7.155	4	120	1:42	0,7 h//leito	10,0	0,0	Coletivo	0,0	53,4
12	12	Médio	130	8.187	4	160	1:33	1,2 h//leito	12,0	12,0	Misto	71,5	53,5
14	14	Grande	169	5.113	3	120	1:56	0,7 h//leito	12,0	0,0	Misto	37,9	51,9
5*	5*	Médio	65	600	6	220	1:11	3,4 h//leito	12,0**	0,0	Individualizado	100,0	97,7
4	9	Médio	53	1.590	3	120	1:18	2,3 h//leito	10,0	0,0	Coletivo	0,0	72,5
11*	11*	Médio	144	1.905	3	120	1:48	0,8 h//leito	12,0	0,0	Coletivo	0,0	85,2
MÉDIA			264	9.113	8	260	1:34	1,0 h//leito	12,5	8,4	-	40,7	60,7

Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

FH: farmácias hospitalares; CH: Carga horária; EH: estrato hierárquico; FDS: final de semana; Fer: feriado; h: hora; Seg: segunda; Sex: sexta

* Hospitais especializados.

** A farmácia hospitalar do hospital 5 tinha atividades somente de segunda a sexta das 7 h às 19 h.



Tabela 2. Resultados dos indicadores relacionados ao apoio das 15 farmácias hospitalares na gestão de risco no âmbito dos hospitais onde se localizavam. Distrito Federal, 2016.

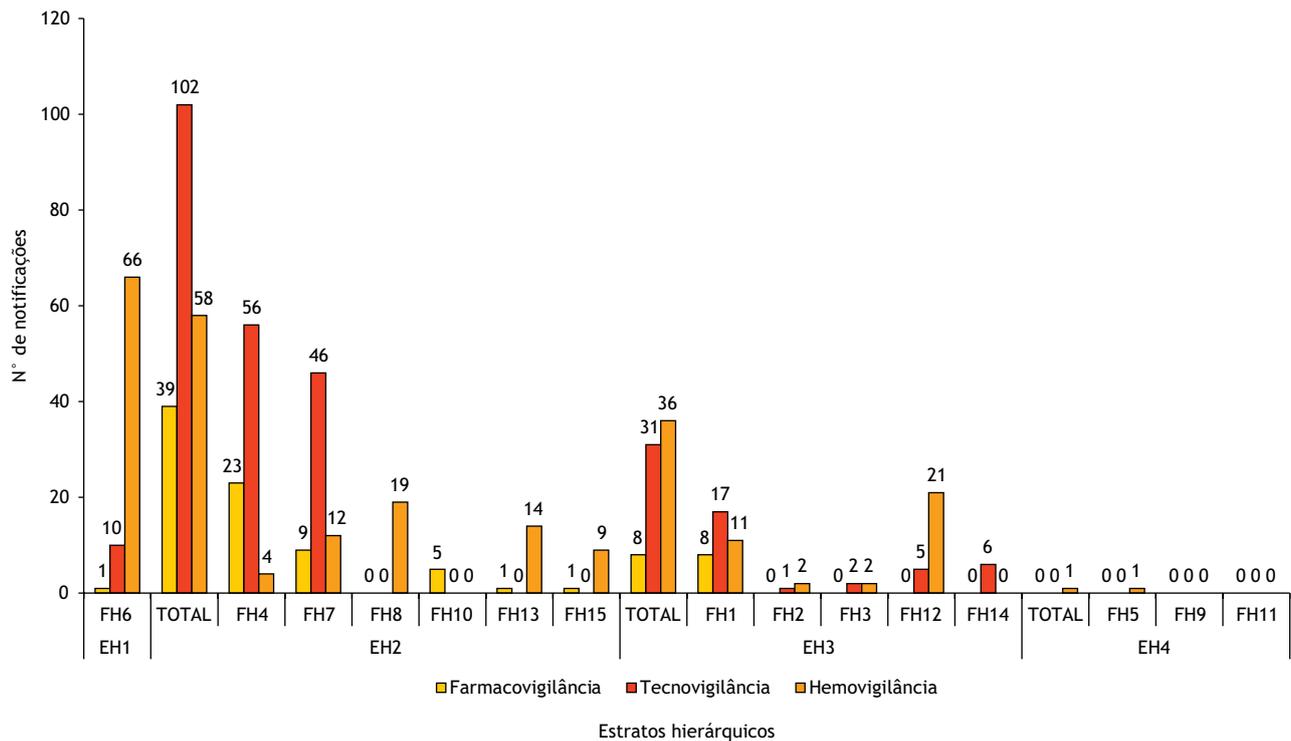
	Denominação do indicador	Resultados	
		N	%
1	Disponibilidade do farmacêutico durante todo o horário de funcionamento da farmácia	2	13,3
2	Existência de protocolo para detecção, registro e comunicação de erros de medicação em que o Serviço de Farmácia participa	1	6,7
3	Existência de uma lista sobre abreviaturas, símbolos e expressão de doses associadas a erros de medicação	2	13,3
4	Existência no hospital de normas ou protocolos sobre o correto armazenamento, conservação e reposição de medicamentos nas enfermarias/clínicas	1	6,7
5	Existência no hospital de normas ou protocolo sobre o correto armazenamento, conservação e reposição dos medicamentos no Serviço de Farmácia	11	73,3
6	Existência no serviço de farmácia de normas ou protocolo sobre rotulagem e reembalagem de medicamentos em dose unitária/individualizada*	7	58,3
7	Existência de procedimentos para manutenção de carros de parada	8	53,3
8	Existência de uma lista de MPP no hospital	12	80,0
9	Existência de normas sobre administração de MPP (doses máximas, duração, via de administração, dupla checagem de cálculo de doses)	1	6,7
10	Porcentagem de leitos com distribuição de medicamentos em dose unitária (de segunda a sexta-feira/ finais de semana e feriados)	0	0,0
11	Porcentagem de leitos com distribuição de medicamentos em dose individualizada (de segunda a sexta-feira/finais de semana e feriados)**	1.759	40,7

Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

MPP: Medicamentos Potencialmente Perigosos; N: quantidade

* Em 3 farmácias hospitalares o sistema de distribuição era coletivo.

** Considerando todos os leitos, incluindo os com dose individualizada nos hospitais com sistema de distribuição misto.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.
FH: Farmácia Hospitalar

Figura 1. Distribuição das notificações por tipo, Farmácia Hospitalar e estrato hierárquico. Distrito Federal, 2016.

A proporção média de apresentação dos itens previstos nos indicadores relacionados à gestão de risco considerando todas as FH foi de 28,3% (classificada, portanto, como de cumprimento regular) e somente uma FH, pertencente ao EH menos complexo, apresentou cumprimento categorizado como bom em relação aos itens previstos. Para construção desse resultado foi considerado o contexto da SES-DF quanto aos sistemas de

distribuição, de modo que a existência do sistema de distribuição individualizado em todos os leitos foi considerada como item a ser apresentado pela FH.

Os percentuais de aproximação global apresentaram distribuição normal e as médias por EH foram iguais a 30,0%, 33,3%, 20,0% e 40,0% para os EH1, 2, 3 e 4, respectivamente (Figura 2).



O percentual de aproximação não apresentou diferenças com significância estatística entre os estratos ($p = 0,4230$).

A Tabela 3 apresenta as influências sobre o percentual de aproximação de cumprimento dos serviços e significâncias estatísticas associadas resultantes da análise de regressão linear. As variáveis relacionadas à programação para capacitação de recursos humanos e carga horária de farmacêutico por leito foram as que mais influenciaram a variável desfecho: o aumento proporcional de 1% em relação a essas variáveis remeteu ao aumento de 28,85% e 8,33% do percentual de aproximação de cumprimento dos serviços relacionados ao apoio a atividades de gestão de risco quanto ao uso de medicamentos, respectivamente. Dessas, no entanto, somente a primeira apresentou significância estatística associada ($p = 0,0179$) (Tabela 3).

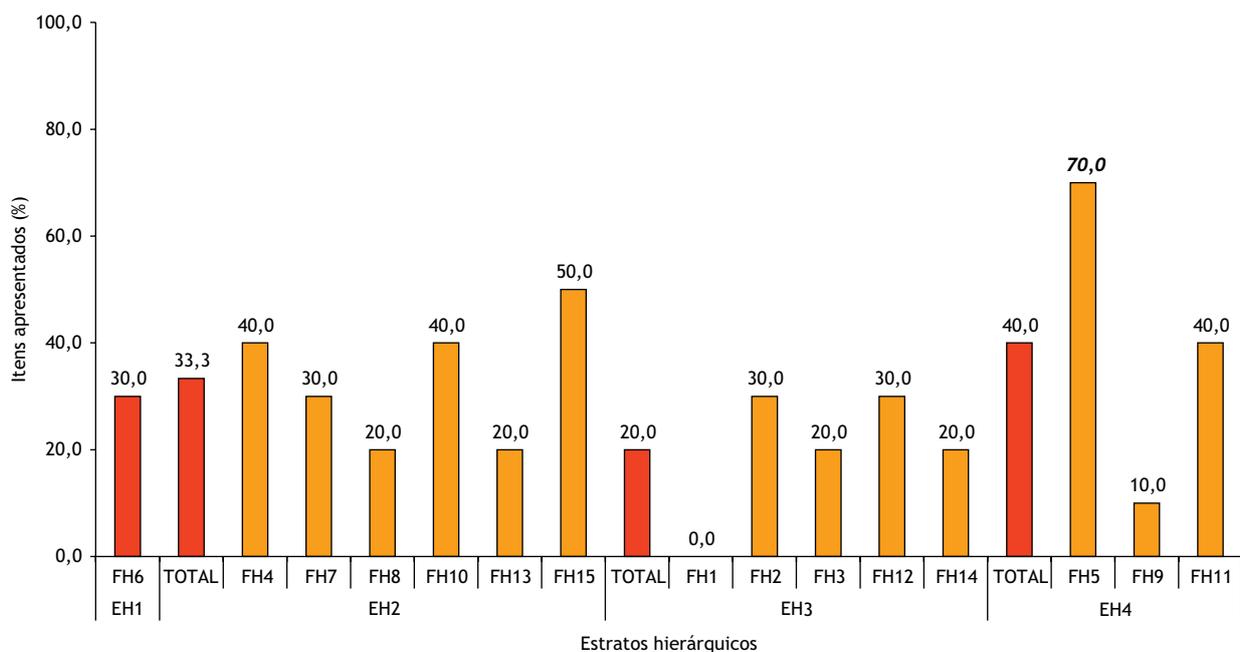
As outras variáveis que potencialmente explicariam a variável desfecho com significância estatística foram a proporção de horas de funcionamento da FH com farmacêutico, a proporção

de leitos ativos com dose individualizada e o percentual global de aproximação de cumprimento dos serviços farmacêuticos ($p = 0,0131$, $p = 0,0427$ e $p = 0,0141$, respectivamente). Entretanto, a magnitude de influência dessas variáveis foi baixa: o aumento proporcional de 1% em relação a essas variáveis remeteu ao aumento de 0,50%, 0,24% e 0,70% do percentual de aproximação de cumprimento dos serviços relacionados à variável desfecho (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Os resultados encontrados remetem a problemas importantes quanto às atividades de gestão de risco no uso de medicamentos nos hospitais sob gestão da SES-DF quando da coleta dos dados, com subsequente tendência de impacto na qualidade da assistência prestada.

Quando analisados de forma conjunta aos dados de recursos humanos e aos referentes aos serviços farmacêuticos de forma



Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

FH: Farmácia Hospitalar

Negrito/italico: FH cuja proporção de apresentação dos itens previstos porcentagens foi alta, remetendo a um cumprimento das atividades classificado como bom.

Figura 2. Proporção de apresentação dos itens previstos nos indicadores relacionados à gestão de risco. Distrito Federal, 2016.

Tabela 3. Análise de regressão linear com referência da estimativa dos parâmetros analisados sobre a variável desfecho e significância estatística associada. Distrito Federal, 2016.

Variável (parâmetro)	Estimativa do parâmetro (beta)	IC95	p
Proporção de leitos ativos com dose individualizada	0,24	0,01-0,47	0,0427
Carga horária de farmacêuticos por leito	8,33	-4,06-20,73	0,1701
Horas de funcionamento com farmacêutico	0,50	0,12-0,87	0,0131
Programação de capacitação de recursos humanos	28,85	5,83-51,86	0,0179
Percentual de aproximação de cumprimento dos serviços farmacêuticos	0,70	0,17-1,24	0,0141

Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

IC95: Intervalo de confiança a 95%.



específica, esses resultados refletem a necessidade de adequação das práticas e de monitoramento constante das ações relacionadas, especialmente considerando os impactos clínicos e financeiros associados aos potenciais EAM resultantes da não realização de atividades essenciais no que se refere à gestão de risco na utilização de medicamentos.

Nesse sentido, é essencial que as atividades de gestão de risco envolvam os serviços farmacêuticos, os quais, junto aos diferentes atores no contexto hospitalar, precisam ser realizados sob a perspectiva da eficiência das ações e da segurança do paciente^{3,5,24,25}. A influência positiva com significância estatística do percentual global de cumprimento dos serviços farmacêuticos sobre a variável desfecho, relacionada ao apoio às atividades de gestão de risco, reflete a necessidade dessa discussão.

Foi observada uma quantidade de leitos por farmacêutico menor do que a evidenciada no *Projeto de Diagnóstico da Farmácia Hospitalar no Brasil* realizado no início dos anos 2000 envolvendo uma amostra de 250 hospitais brasileiros²¹, porém, superior ao preconizado pela Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar³ e maior do que a encontrada por Silva et al.²⁶ em estudo de avaliação realizado em FH do Rio de Janeiro.

Tais resultados evidenciam a necessidade de que as FH possuam quantidade de profissionais suficientes para execução dos serviços sem sobrecarga ocupacional com vistas à otimização dos recursos e segurança nas atividades realizadas^{27,28}. Além disso, é importante referir que, pela análise de regressão, apesar de não haver significância estatística associada, o parâmetro referente à carga horária de farmacêutico por leito teve uma das maiores estimativas quanto à influência na variável relacionada ao apoio às atividades de gestão de risco.

Os indicadores específicos referentes ao apoio das FH na gestão de risco, no âmbito dos hospitais onde se localizavam, refletiram problemas importantes do ponto de vista de segurança do paciente considerando especialmente os dados de disponibilidade de farmacêutico 24 h por dia e os referentes ao componente de distribuição de medicamentos^{4,29}.

Somente uma FH tinha farmacêutico durante todo período de funcionamento, uma FH não tinha como responsável o profissional farmacêutico e apenas uma FH avaliada possuía farmacêutico responsável técnico inscrito no CRF. Esses dados refletem indícios de inadequações gerenciais e apontam aspectos em desacordo com o estabelecido legalmente no Brasil^{3,30,31}.

Essas inadequações podem impactar na qualidade dos serviços viabilizados pela FH, especialmente quando analisados de forma conjunta aos resultados diretamente relacionados ao apoio das FH quanto à gestão de risco no uso de medicamentos no âmbito dos hospitais onde executam suas atividades. A influência da variável associada a horas de funcionamento da FH com farmacêutico, com significância estatística sobre essas atividades de gestão de risco, traduzidas na forma da variável “desfecho” corrobora essa discussão.

Ademais, segundo a Lei n° 13.021, de 8 de agosto de 2014, que dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades

farmacêuticas, é de responsabilidade do farmacêutico realizar o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes, independentemente do âmbito, a fim de evitar possíveis EAM, e é responsabilidade do poder público assegurar a assistência farmacêutica, segundo os princípios e diretrizes do SUS, de universalidade, equidade e integralidade³⁰.

Uma política de gestão de estoque no contexto hospitalar deve considerar a necessidade de atender às demandas de distribuição de medicamentos às unidades assistenciais adequadamente, o que exige modernização de recursos técnicos, infraestrutura adequada e qualificação de RH visando eficiência dos serviços e segurança do paciente, aumento da capacidade de intervenção sobre riscos e promoção de mudanças em processos de trabalho^{6,32,33,34}. Cabe ressaltar que a informatização nesse contexto favorece a implementação de um sistema de distribuição mais descentralizado (ou seja, a FH tem mais de uma unidade para atendimento das demandas das unidades clínicas) e menor propensão a erros relacionados ao uso de medicamentos no âmbito hospitalar³⁵.

No entanto, apesar de haver um sistema informatizado que possibilitava o registro de atividades nos hospitais da amostra, alguns aspectos importantes chamaram atenção, como o fato de que ainda havia FH com sistema coletivo de distribuição de medicamentos e que menos da metade dos leitos ativos, considerando todos os hospitais da amostra, tinham como sistema de distribuição o sistema individualizado à época da coleta de dados.

Tais resultados podem impactar negativamente quanto ao acesso do medicamento e disponibilidade de RH para atividades assistenciais, além de ser de suma importância referir que o sistema coletivo de distribuição pode levar a problemas quanto à segurança no uso de medicamentos e implicar na formação de subestoques^{32,35,36}. Vale ressaltar que a influência positiva e com significância estatística do parâmetro específico, referente à proporção de leitos ativos com dose individualizada, sobre a variável de apoio de atividades de gestão de risco avaliada fortalece essa discussão.

Além disso, a baixa disponibilidade de lista de MPP com informações clínicas relacionadas e de abreviaturas, símbolos e expressões associadas a erros de medicação também chamam atenção. No contexto hospitalar, é primordial que estratégias de identificação, avaliação e ajustes de problemas na utilização de tecnologias de saúde sejam viabilizadas. Isso envolve a proposição de protocolos, com base em evidência científica, onde há definição de aspectos direcionados a cada processo relacionado à segurança do paciente, incluindo procedimentos específicos, fluxos e listas, por exemplo^{8,14,37,38}.

Com vistas ao atendimento de demandas gerenciais e assistenciais relacionadas à gestão de risco quanto ao uso de medicamentos no âmbito hospitalar, há exigências cada vez maiores em relação à qualificação profissional para além da quantidade de RH disponível^{3,6}. Para tanto, a capacitação profissional é imprescindível e possui impactos potenciais importantes em termos de segurança; o resultado referente à influência da variável de programação de capacitação de recursos humanos sobre a variável



desfecho corrobora esses aspectos. Além disso, cabe ressaltar que é imprescindível que práticas de vigilância e monitoramento sobre o uso de medicamentos sejam realizadas, como previsto na Lei n° 13.021/2014³⁰, com vistas ao controle de EAM, com objetivo de uma assistência qualificada, perpassando necessariamente pelas atividades da FH^{4,37}.

A taxa de notificação de eventos adversos foi baixa quando considerada a proporção de serviços realizados no contexto da rede hospitalar da SES-DF, especialmente quando consideradas as notificações de farmacovigilância. Isso, no entanto, não reflete necessariamente adequação dos serviços em termos de segurança, e sim um possível quadro de subnotificação, principalmente se considerados os demais resultados encontrados nessa pesquisa, algo também evidenciado em outros estudos^{39,40}. Além disso, esse EAS corresponde a um dos locais mais susceptíveis a eventos, dado o quantitativo e a complexidade dos procedimentos e tecnologias envolvidos^{5,10,41,42}.

Algumas limitações importantes relacionadas ao tipo de estudo e à metodologia empregada devem ser consideradas, além da especificidade quanto à amostra de hospitais utilizada na presente pesquisa, dificultando extrapolações quanto aos resultados. Ademais, é importante referir que, em alguns casos, pode haver tanto fatores não passíveis de ajustes locais quanto motivos justificáveis para a baixa proporção de cumprimento das atividades que devem ser consideradas para intervenção com vistas

à melhora da efetividade e eficiência dos serviços tendo como base um modelo de gestão adequado aos processos envolvidos na cadeia de valor relacionada em todas as suas dimensões conforme cada contexto hospitalar^{25,43,44}.

CONCLUSÕES

Os resultados refletem a necessidade de adequação das práticas e do monitoramento constante dos serviços relacionados, valendo ressaltar que são necessárias intervenções racionais que ampliem a proporção de atividades assistenciais e a capacidade de gestão local para torná-los mais efetivos, eficientes, qualificados e seguros do ponto de vista de utilização de medicamentos no âmbito hospitalar, perpassando necessariamente pela implantação de modelos de gestão relacionados à FH.

Tais modelos de gestão devem ser discutidos sob a ótica da importância de mudanças de cunho gerencial, como as relacionadas à disponibilidade do profissional farmacêutico durante todo o horário de funcionamento da FH e ao sistema de distribuição de medicamentos, as quais possuem importante impacto nos serviços assistenciais relacionados à gestão de risco no uso de medicamentos no âmbito hospitalar. Todos esses aspectos devem envolver necessariamente questões de qualificação profissional e de adequação estrutural considerando as particularidades de cada região onde os hospitais estão inseridos, com vistas ao desenvolvimento e/ou reorientação das atividades relacionadas.

REFERÊNCIAS

1. Mendes EV. As redes de atenção à saúde. *Cienc Saude Colet*. 2010;15(5):2297-305. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000500005>
2. Toldrá RC, Ramos LR, Almeida MHM. Em busca de atenção em rede: contribuições de um programa de residência multiprofissional no âmbito hospitalar. *Cad Bras Ter Ocup*. 2019;27(3): 584-92. <https://doi.org/10.4322/2526-8910.ctoAO1670>
3. Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar - SBFH. Padrões mínimos para farmácia hospitalar e serviços de saúde. São Paulo: Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar; 2017[acesso 28 ago 2019]. Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/site/public/docs/padroes.pdf>
4. Ministério da Saúde (BR). Documento de referência para o programa nacional de segurança do paciente. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
5. Siman AG, Cunha SGS, Brito MJM. The practice of reporting adverse events in a teaching hospital. *Rev Esc Enferm USP*. 2017;51:1-8. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2016045503243>
6. Ribeiro DFS, Cruz IMC, Gaspar DRFA, Pereira BSS, Santos LP, Pereira LA. A segurança do paciente no contexto hospitalar: desvelando fatores intervenientes à assistência na percepção de enfermeiros. *Vigil Sanit Debate*. 2018;6(3):74-9. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01106>
7. Cedraz RO, Gallasch CH, Pérez Júnior EF, Gomes HF, Rocha RG, Mininel VA. Gerenciamento de riscos em ambiente hospitalar: incidência e fatores de riscos associados à queda e lesão por pressão em unidade clínica. *Esc Anna Nery*. 2018;22(1):1-7. <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2017-0252>
8. Cavalcante EFO, Pereira IRBO, Leite MJVF, Santos AMD, Cavalcante CAA. Implementação dos núcleos de segurança do paciente e as infecções relacionadas à assistência à saúde. *Rev Gaucha Enferm*. 2019;40(esp):1-10. <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2019.20180306>
9. Mendes VLPS, Luedy A, Tahara ATS, Silva GTR. Política de qualidade, acreditação e segurança do paciente em debate. *Rev Baiana de Saude Publica*. 2016;40(supl):232-49. <https://doi.org/10.22278/2318-2660.2016.v40.n0.a2678>
10. Giordani F, Rozenfeld S, Oliveira DFM, Versa GLGS, Terencio JS, Caldeira LF et al. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(3):455-67. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2012000300002>
11. Martins AC, Giordani F, Guaraldo L, Tognoni G, Rozenfeld S. Adverse drug events identified in hospitalized patients in Brazil by international classification of diseases (ICD-10) code listings. *Cad Saude Publica*. 2018;34(12):1-13. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00222417>



12. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos - IPSUM. Nomes de medicamentos com grafia ou som semelhantes: como evitar os erros? Bol ISMP Brasil. 2014;3(6):3-7.
13. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos - IPSUM. Medicamentos potencialmente perigosos de uso hospitalar: lista atualizada 2019. Bol ISMP Brasil. 2019;8(1):2-9.
14. Silva RA, Caregnato RC, Flores CD. Segurança na administração de medicamentos: utilização do *software* Bizagi e a aplicação dos pilares do *triple aim*. Vigil Sanit Debate. 2019;7(1):60-70. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01186>
15. Bão ACP, Amestoy SC, Moura GMSS, Trindade LL. Quality indicators: tools for the management of best practices in health. Rev Bras Enferm. 2019;72(2):360-6. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0479>
16. Flexa RGC, Silva Júnior JB, Brito RL, Sousa AIA, Araújo FF, Martins MAF. Planejamento estratégico em vigilância sanitária: aplicação do *balanced scorecard* (BSC). Vigil Sanit Debate. 2017;5(2):13-23. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.00937>
17. Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar - Sbrafh. Guia de boas práticas em farmácia hospitalar e serviços de saúde. São Paulo: Ateliê Vide o Verso; 2009.
18. Ministério da Saúde (BR). Informações de saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2017[acesso 18 out 2017]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br>
19. MacQueen JB. Some methods for classification and analysis of multivariate observations. In: Proceedings of 5^o Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability. Berkeley: University of California Press; 1967. p. 281-97.
20. Messeder AM, Osorio-de-Castro CGS, Camacho LAB. Projeto diagnóstico da farmácia hospitalar no Brasil: uma proposta de hierarquização dos serviços. Cad Saude Publica. 2007;23(4):835-44. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000400011>
21. National Quality Forum - NQF. Serious reportable events in healthcare 2006 update: a consensus report. Washington: National Quality Forum; 2007.
22. Osorio-de-Castro CGS, Castilho SR. Diagnóstico da farmácia hospitalar no Brasil. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2004.
23. Lima RF, Toledo MI, Silva PHD, Naves JOS. Evaluation of pharmaceutical services in public hospital pharmacies of Federal District, Brazil. Farm Hosp. 2018;42(3):108-15. <https://doi.org/10.7399/fh.10941>
24. Scott DM, Strand M, Udem T, Anderson G, Clarens A, Liu X. Assessment of pharmacists' delivery of public health services in rural and urban areas in Iowa and North Dakota. Pharm Pract. 2016;14(4):1-11. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2016.04.836>
25. Magalhães FHL, Pereira ICA, Luiz RB, Barbosa MH, Ferreira MBG. Clima de segurança do paciente em um hospital de ensino. Rev Gaucha Enferm. 2019;40(esp):1-7. <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2019.20180272>
26. Silva MJS, Magarinos-Torres R, Oliveira MA, Osorio-de-Castro CGS. Avaliação dos serviços de farmácia dos hospitais estaduais do Rio de Janeiro, Brasil. Cien Saude Coletiva. 2013;18(12):3605-20. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013001200017>
27. De Weerd E, De Rijdt T, Simoens S, Casteels M, Huys I. Time spent by Belgian hospital pharmacists on supply disruptions and drug shortages: an exploratory study. PLoS One. 2017;12(3):1-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174556>
28. Farias DC, Araujo FO. Gestão hospitalar no Brasil: revisão da literatura visando ao aprimoramento das práticas administrativas em hospitais. Cienc Saude Coletiva. 2017;22(6):1895-904. <https://doi.org/10.1590/1413-81232017226.26432016>
29. World Health Organization - WHO. Patient safety: making health care safer. Geneva: World Health Organization; 2017.
30. Brasil. Lei Nº 13.021, de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Diário Oficial União. 11 ago 2014.
31. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 4.283, de 30 de dezembro de 2010. Aprova as diretrizes e estratégias para organização, fortalecimento e aprimoramento das ações e serviços de farmácia no âmbito dos hospitais. Diário Oficial União. 31 dez 2010.
32. Rabuñal-Álvarez MT, Calvin-Lamas M, Feal-Cortizas B, Martínez-López LM, Pedreira-Vázquez I, Martín-Herran MI. Indicadores de calidad en el proceso de almacenamiento y dispensación de medicamentos em un servicio de farmacia hospitalaria. Rev Calid Asist. 2014;29(4):204-11. <https://doi.org/10.1016/j.cali.2014.03.005>
33. Negro Vega E, Álvarez Díaz AM, Gorgas-Torner MQ, Encinas Barrios C, Rubia Nieto A. Quality indicators for technologies applied to the hospital pharmacy. Farm Hosp. 2017;41(4):533-42. <https://doi.org/10.7399/fh.2017.41.4.10698>
34. Sales Neto MR, Gondim APS, Batista JS, Lopes NMS. Vigilância sanitária: a necessidade de reorientar o trabalho e a qualificação em um município. Vigil Sanit Debate. 2018;6(4):56-64. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01176>
35. Abdelaziz H, Richardson S, Walsh K, Nodzon J, Schwartz B. Evaluation of STAT medication ordering process in a community hospital. Pharm Pract. 2016;14(2):1-5. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2016.02.647>
36. Silva PL, Castilho SR, Ferraz CVG. Análise dos resultados da aplicação de práticas gerenciais na logística de estoque de uma farmácia hospitalar. Rev Adm Hosp Inov Saude. 2017;14(2):14-31. <https://doi.org/10.21450/rahis.v14i2.4088>
37. Oliveira RM, Leitão IMTA, Silva LMS, Figueiredo SV, Sampaio RL, Gondim MM. Strategies for promoting patient safety: from the identification of the risks to the evidence-based practices. Esc Anna Nery. 2014;18(1):122-9. <https://doi.org/10.5935/1414-8145.20140018>
38. Oliveira DAL, Silva MST, Silva RKS, Cintra TD, Medeiros RR. Enfermagem e tecnovigilância na assistência segura. Vigil Sanit Debate. 2019;7(1):48-52. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.001171>



39. Capucho HC, Arnas ER, Cassiani SHBC. Segurança do paciente: comparação entre notificações voluntárias manuscritas e informatizadas sobre incidentes em saúde. *Rev Gaucha Enferm.* 2013;34(1):164-72. <https://doi.org/10.1590/S1983-14472013000100021>
40. Figueiredo ML, Silva CSO, Brito MFSS, D’Innocenzo M. Análise da ocorrência de incidentes notificados em hospital-geral. *Rev Bras Enferm.* 2018;71(1):111-9. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0574>
41. Mota DM, Kuchenbecker RS. Causalidade em farmacoepidemiologia e farmacovigilância: uma incursão teórica. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(3):475-86. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700030010>
42. Silva NDM, Barbosa AP, Padilha KG, Malik AM. Segurança do paciente na cultura organizacional: percepção das lideranças de instituições hospitalares de diferentes naturezas administrativas. *Rev Esc Enferm USP.* 2016;50(3):490-7. <https://doi.org/10.1590/S0080-623420160000400016>
43. Carvalho REFL, Arruda LP, Nascimento NKP, Sampaio RL, Cavalcante MLSN, Costa ACP. Assessment of the culture of safety in public hospitals in Brazil. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2017;25:1-8. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.1600.2849>
44. Oliveira LR, Camilo RD, Silva JTM, Monteiro PRR. Avaliação da maturidade de processos: contribuição para a melhoria contínua da cadeia de valor em um hospital público de Minas Gerais. *Rev Adm Hosp Inov Saude.* 2017;14(2):76-91. <https://doi.org/10.21450/rahis.v14i2.4207>

Contribuição dos Autores

Lima RF - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Toledo MI - Redação e revisão do trabalho. Pereira ICFS, Silva PHD - Aquisição, análise, e interpretação dos dados. Naves JOS - Concepção, planejamento (desenho do estudo) e redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.

Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.

Avaliação da técnica de detecção por fluorescência como alternativa para contagem de bactérias heterotróficas em água para hemodiálise

Evaluation of fluorescence detection technique as an alternative for heterotrophic bacteria count in hemodialysis water

RESUMO

Ellen Gameiro Hilinski^{1,II,*} 

Adriana Bugno^I 

Fernando Pontes de Lima e Silva^I 

Adriana Aparecida Buzzo Almodovar^I 

Terezinha de Jesus Andreoli Pinto^{II} 

Introdução: A qualidade microbiológica da água tratada para hemodiálise está diretamente relacionada à ocorrência de infecções e de reações pirogênicas nos pacientes. **Objetivo:** Determinar o tempo de incubação mínimo e avaliar o desempenho do método microbiológico alternativo para a contagem de bactérias heterotróficas em água de hemodiálise por meio da técnica de detecção microbiana por fluorescência. **Método:** As análises foram conduzidas com níveis de concentração entre $2,5 \times 10^{-1}$ e $1,0 \times 10^2$ UFC/placa para *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. Os testes foram realizados simultaneamente pelos métodos alternativo e tradicional, utilizando o meio de cultura R2A e temperatura de incubação de $24,0^\circ\text{C} \pm 4,0^\circ\text{C}$. Os tempos de incubação empregados foram os de 40 h e 120 h, respectivamente. Quatorze amostras de água para hemodiálise foram analisadas para avaliação da equivalência entre os métodos avaliados. **Resultados:** Os resultados demonstraram que o método alternativo permite a quantificação de bactérias heterotróficas após 40 h de incubação, com precisão, exatidão, especificidade e linearidade para a faixa de 5 a 100 UFC/placa. O limite de detecção do método alternativo é 1 UFC/placa. **Conclusões:** O método alternativo possui resultados equivalentes ao método tradicional, uma vez que o intervalo de confiança do método alternativo obtido esteve compreendido inteiramente dentro da faixa de equivalência. Portanto, a técnica de detecção microbiana por fluorescência mostrou ser uma opção viável para a implementação de um método microbiológico rápido para a contagem de bactérias heterotróficas em amostras de água tratada para hemodiálise.

PALAVRAS-CHAVE: Hemodiálise; Água Tratada; Bactérias Heterotróficas; Fluorescência

ABSTRACT

Introduction: The microbiological quality of hemodialysis treated water is directly related to the occurrence of infections and pyrogenic reactions in patients. **Objective:** Determine the minimum incubation time and evaluate the alternative microbiological method performance for heterotrophic bacteria count in hemodialysis water through the fluorescence microbial detection technique. **Method:** The analyses were conducted by concentration levels of $2,5 \times 10^{-1}$ to $1,0 \times 10^2$ CFU/plate for *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. The tests were performed simultaneously by the alternative and the traditional methods, using culture medium R2A and incubation temperature of $24.0^\circ\text{C} \pm 4.0^\circ\text{C}$. The incubation times were 40 h and 120 h, respectively. Fourteen hemodialysis water samples were analyzed to assess the equivalence between the methods evaluated. **Results:** The results demonstrated that the alternative method allows quantification of heterotrophic bacteria after 40 h of incubation, with accuracy, precision, specificity and linearity for the range of 5 to 100 CFU/plate. The detection limit of the alternative method is 1 CFU/plate. **Conclusions:**

^I Núcleo de Ensaios Biológicos e de Segurança, Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP, Brasil

^{II} Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

* E-mail: ellen.hilinski@ial.sp.gov.br

Recebido: 30 jul 2019

Aprovado: 20 abr 2020



It was possible to conclude that the alternative method has equivalent results to the traditional method, since the confidence interval of the alternative method was entirely within the equivalence range. Therefore, the microbial detection technique by fluorescence showed a viable option for the implementation of a rapid microbiological method for the heterotrophic bacteria count in samples of treated water for hemodialysis.

KEYWORDS: Hemodialysis; Treated Water; Heterotrophic Bacteria; Fluorescence

INTRODUÇÃO

A qualidade microbiológica da água tratada para hemodiálise está diretamente relacionada à ocorrência de infecções e de reações pirogênicas nos pacientes. Modificações na integridade das membranas dos dialisadores bem como manutenção inadequada do sistema de tratamento e distribuição da água podem ser destacadas como as mais prevalentes causas de contaminação, principalmente por bactérias Gram negativas, potenciais formadoras de biofilme, este que, uma vez estabelecido, facilita a persistência microbiana e atua como fonte permanente de bactérias e endotoxinas, aumentando o risco aos quais os pacientes estão expostos^{1,2,3}.

Devido à criticidade que a qualidade da água para hemodiálise apresenta, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária estabeleceu, por meio da Resolução da Diretoria Colegiada nº 11, de 13 de março de 2014, o padrão mínimo de qualidade microbiológico, não sendo aceitos valores de contagens de bactérias heterotróficas superiores a 100 unidades formadoras de colônias (UFC) por mililitro (mL)⁴.

A maioria dos contaminantes microbianos em sistemas de água encontra-se principalmente sob a forma de biofilmes em superfície, com apenas uma porcentagem reduzida do microbioma suspenso na água sob a forma planctônica⁵.

Embora a melhor opção esteja relacionada ao monitoramento direto do desenvolvimento de biofilmes em superfícies, as tecnologias atuais para avaliações de superfície em um sistema de água tornam esta tarefa impraticável em uma clínica de diálise. Portanto, uma abordagem indireta deve ser utilizada: a avaliação para a detecção e enumeração de micro-organismos planctônicos liberados dos biofilmes por meio da coleta de amostras de saídas do sistema de água. Ao realizar a enumeração dos micro-organismos presentes nestas amostras pode-se determinar o estado geral de controle sobre o desenvolvimento do biofilme no sistema de tratamento da água⁵.

O não atendimento aos critérios de qualidade microbiológicos para a água de hemodiálise definidos pela legislação⁴ podem resultar na ocorrência de reações pirogênicas, devido à presença de endotoxinas, bem como na aquisição de infecções, esta última a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes sob hemodiálise⁶.

A legislação estabelece que o serviço de diálise monitore a qualidade microbiológica da água resultante do sistema de tratamento e distribuição de água para hemodiálise mensalmente em amostras coletadas no ponto de retorno da alça de

distribuição (*loop*) e em um dos pontos na sala de processamento (reuso)⁴.

Os métodos analíticos de referência atualmente disponíveis para a enumeração de micro-organismos são amplamente acessíveis, reprodutíveis e reconhecidos por agências regulatórias como Padrão Ouro⁷. Por estarem fundamentados em métodos clássicos de cultivo, dependem de condições que permitam o crescimento e a replicação microbiana até a detecção por exame visual, que pode demandar entre 18 h a 14 dias^{5,7}.

Compêndios oficiais, como o *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*⁸, recomendam o uso dos métodos de semeadura em profundidade, semeadura em superfície e de filtração por membrana para enumeração de bactérias heterotróficas e fungos em água tratada para hemodiálise. Entretanto, como em qualquer método microbiológico, a variabilidade no crescimento celular é afetada: pelo tipo de meio de cultura utilizado, pelos métodos empregados para a recuperação, pela condição do micro-organismo durante o período de teste e pela temperatura de incubação^{5,9,10}.

Ao longo dos anos, o método *pour plate* tem sido o mais comumente utilizado para a contagem de bactérias heterotróficas em amostras de água devido ao baixo custo e à facilidade de execução. Entretanto, a adição do ágar fundido a aproximadamente 45°C-48°C pode aumentar o *stress* sobre os micro-organismos, que já se encontram fisiologicamente estressados, resultando na diminuição significativa da recuperação de bactérias em comparação com as recuperações obtidas pelos métodos *spread plate* e filtração por membrana^{8,10,11}.

A dificuldade de adaptação dos micro-organismos a ambientes com baixa disponibilidade de nutrientes e a incapacidade de algumas espécies em se dividir e formar colônias constituem desafios para o cultivo dos micro-organismos.

Até o final da década de 1980, os meios de cultura com alto teor nutricional, como o ágar caseína de soja e o ágar padrão para contagem, eram recomendados para a enumeração de bactérias heterotróficas em amostras de água potável e tratada¹². Entretanto, após a publicação do estudo realizado por Reasoner e Geldreich¹¹, o meio de cultura Reasoner's 2 Ágar (R2A) foi apresentado como substituto aos meios de cultura com alto teor nutricional, pois permite maior recuperação bacteriana, principalmente se incubado à temperatura de 20°C-25°C por 5 a 7 dias^{5,8,9,10,11,12,13}.

Os meios pouco nutritivos, como o R2A, quando incubados preferencialmente em baixas temperaturas de incubação,



permitem a obtenção de contagens de aeróbicos cinco a dez vezes maiores. Este fato está relacionado à sobrevivência de bactérias sob alterações físicas e à queda metabólica em ambientes oligotróficos^{10,14}.

Considerando que a qualidade microbiológica da água é um parâmetro crítico do sistema que deve ser monitorado, é difícil reagir aos resultados quando a qualidade não pode ser avaliada em tempo real. Desta forma, o tempo necessário para a obtenção dos resultados constitui a principal desvantagem para os métodos baseados em cultivo¹⁴.

O tempo excessivamente longo para obtenção dos resultados analíticos pelos métodos tradicionais publicados em compêndios oficiais tem conduzido à busca de métodos microbiológicos alternativos que permitam a liberação de resultados em menor tempo e que, desta forma, auxiliem na antecipação de investigações sobre possíveis falhas no tratamento da água^{7,15,16,17}. Dentre eles, a técnica de detecção microbiana pelo uso de fluorescência para enumeração de bactérias heterotróficas caracteriza uma opção atrativa devido à possibilidade de redução do tempo analítico, à facilidade de execução do ensaio e à precisão dos resultados. Porém, a aplicação de métodos alternativos depende de demonstração da equivalência frente aos métodos oficiais para justificar a implementação da tecnologia no monitoramento da qualidade microbiológica de água tratada para hemodiálise.

As novas tecnologias, também denominadas de métodos microbiológicos rápidos, permitem a detecção, identificação e quantificação microbiana em menor tempo quando comparadas aos métodos tradicionais. Além de diminuir o tempo de liberação de resultados e de antecipar a tomada de decisões relacionadas às investigações, estas tecnologias podem oferecer automatização dos ensaios, maior precisão, reprodutibilidade e sensibilidade¹⁸.

Entretanto, as dificuldades em avaliar, validar e obter a aprovação dos órgãos regulatórios para utilização destas tecnologias nos ensaios microbiológicos têm retardado a implementação de novas formas de trabalho, pois a demonstração da equivalência frente a métodos oficiais necessita ser comprovada^{5,17}.

Compêndios oficiais, como a Farmacopeia Brasileira¹⁹, a *United States Pharmacopeia*⁵ e a *European Pharmacopoeia*²⁰, influenciados pela publicação do *PDA Technical Report* n. 33, *Evaluation, Validation and Implementation of new microbiological testing methods*¹⁷, recentemente publicaram capítulos específicos para auxiliar a comunidade científica e a indústria farmacêutica na validação de métodos microbiológicos alternativos.

Metodologias que utilizam o princípio de coloração por fluorescência têm sido amplamente empregadas para monitorar a contaminação microbiana nas últimas décadas, principalmente na indústria de alimentos, devido à possibilidade de redução do tempo analítico e à precisão dos resultados²¹.

O potencial para detecção microbiana pelo uso de fluorescência permitiu o desenvolvimento de tecnologias analíticas, entre as quais o sistema Milliflex® Quantum, uma tecnologia baseada

em crescimento que combina a filtração de amostras por membrana com a coloração fluorescente de micro-organismos viáveis, sendo composto por uma bomba de filtração, leitor de fluorescência, câmara e fluorocromos.

Após a etapa de filtração da amostra com o auxílio de uma bomba, os micro-organismos são retidos na membrana e corados por um marcador de viabilidade de fluorescência. O princípio da técnica é baseado em uma reação enzimática na qual o éster succinimidílico de diacetato de carboxifluoresceína, substrato fluorogênico utilizado, é um marcador de viabilidade não fluorescente que é clivado por enzimas intracelulares não específicas resultando na liberação do composto éster de succinimídil de carboxifluoresceína (CFSE), um produto fluorescente quando excitado ao comprimento de onda de 488 nm²¹. Por apresentar baixa permeabilidade à membrana celular, o CFSE é acumulado no interior das células e, portanto, atua como indicativo de atividade do metabolismo microbiano e da integridade da membrana, permitindo detectar microcolônias após exposição ao comprimento de onda de excitação do corante de fluorescência através do leitor Milliflex® Quantum^{21,22,23}.

Como apenas células viáveis (incluindo endósporos, formas vegetativas, bactérias anaeróbias e fungos) são capazes de reter e acumular o CFSE, serão estas as células que serão identificadas pela emissão de fluorescência.

Por meio desta técnica, as microcolônias fluorescentes podem ser contadas pelo analista diretamente por meio do leitor do equipamento Milliflex® Quantum ou através de uma imagem exibida em uma tela de computador por meio de uma câmera acoplada ao leitor do equipamento e a utilização de um *software*. Por uso desse *software* é possível clicar nas colônias e marcá-las como contadas, o que diminui as chances de erros humanos.

Portanto, após menor período de incubação, é possível observar a detecção de microcolônias fluorescentes e realizar a liberação de resultados de enumeração de micro-organismos sem a necessidade de aguardar a contagem visual das UFC^{21,22}. Esse método é caracterizado por ser não destrutivo e permitir posterior identificação por meio de tecnologias de caracterização microbiana, caso seja necessário^{21,22,23}.

As vantagens da utilização deste sistema para a avaliação da qualidade microbiológica da água tratada para hemodiálise estão relacionadas à facilidade de execução da técnica e à obtenção de resultados de detecção de micro-organismos viáveis e cultiváveis em menor tempo, quando comparado aos métodos oficiais, permitindo a antecipação de investigações sobre possíveis falhas no tratamento da água. Adicionalmente, oferece a vantagem de se aproximar dos métodos tradicionalmente utilizados, o que facilita a condução dos ensaios de validação frente aos requisitos compendiais, além de investimento inferior para a aquisição de insumos e equipamento quando comparado a outras tecnologias disponíveis.

O estudo teve por objetivo determinar o tempo mínimo de incubação e avaliar o desempenho do método microbiológico



alternativo para a contagem de bactérias heterotróficas em amostras de água tratada para hemodiálise por meio da técnica de detecção microbiana por fluorescência.

MÉTODO

O estudo foi dividido em três etapas: determinação do tempo mínimo de incubação (etapa 1), avaliação de desempenho do método alternativo (etapa 2) e equivalência (etapa 3).

Em todas as etapas, as contagens obtidas pela técnica de detecção por fluorescência por meio do sistema Milliflex® Quantum (método alternativo), bem como as contagens obtidas após a reincubação das placas, também pelo método alternativo, foram comparadas às obtidas pelo método tradicional⁸. Em seguida, foram calculadas as taxas de recuperação de contagem fluorescente e de recuperação de viabilidade, utilizando o valor do log das UFC obtidas nas contagens.

Metodologia tradicional

Foi empregada a técnica de plaqueamento em profundidade, utilizando R2A (Merck, Alemanha) como meio de cultura. A contagem visual das UFC presentes nas placas foi efetuada após 120 h de incubação em estufa bacteriológica à temperatura de 24,0°C + 4,0°C⁸ com o auxílio do contador de colônias.

Metodologia alternativa (Milliflex® Quantum)

Foi empregada a técnica de filtração por membrana de ésteres mistos de celulose (Millipore, Alemanha) com tamanho de poro de 0,45 µm e diâmetro de 47 mm, por meio do sistema Milliflex® Quantum (Millipore, Alemanha). Foram utilizadas placas pré-ensadas com R2A (Millipore, Alemanha) como meio de cultura para incubação a 24,0°C + 4,0°C pelos períodos descritos em cada etapa do trabalho.

Após cada período, 2 mL do reagente de fluorescência (Millipore, Alemanha) foram adicionados à membrana, seguida pela incubação por 30 min na temperatura de 32,5°C ± 2,5°C para difusão do reagente. Os resultados foram registrados sob a denominação de contagem fluorescente após a contagem das microcolônias fluorescentes utilizando o leitor Milliflex® Quantum (Millipore, Alemanha).

Após a contagem, as placas foram reincubadas em estufa bacteriológica à temperatura de 24,0°C + 4,0°C até o tempo total de incubação de 120 h, quando foi realizada a contagem visual das UFC com o auxílio do contador de colônias. Estes resultados foram registrados sob a denominação contagem de viabilidade.

Etapa 1 - Determinação do tempo mínimo de incubação pelo método alternativo por meio do sistema Milliflex® Quantum

Inóculos individuais adquiridos com concentração de 50 UFC/100 µL de *Escherichia coli* NCTC 12923 (Biomerieux, Austrália), *Staphylococcus aureus* NCTC 10788 (Biomerieux, Austrália) e *Burkholderia cepacia* NCTC 10743 (Biomerieux, Austrália)

foram utilizados, de modo a obter 50 UFC por placa pelo método tradicional. Para o método alternativo foi realizada a filtração de 100 mL de água purificada estéril contaminada artificialmente e individualmente com os mesmos inóculos microbianos, de modo a obter 50 UFC por membrana.

Para *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 (Microbiologics, Estados Unidos da América), o preparo da suspensão microbiana estoque foi realizado em caldo caseína de soja (incubação a 32,5°C ± 2,5°C por 24 h), seguido pela diluição seriada da suspensão de modo a obter a concentração final de 50 UFC/mL, utilizando solução cloreto de sódio 0,9% (p/v) como diluente.

Foram avaliados os períodos de incubação de 24, 36, 40, 48 e 120 h para o método alternativo, sendo os ensaios realizados em quadruplicata para cada tempo de incubação proposto. Em paralelo, foram executados os ensaios em quadruplicata através do método tradicional.

Etapa 2 - Avaliação de desempenho do método alternativo

O método de enumeração de bactérias heterotróficas em água tratada para hemodiálise pela técnica de detecção microbiana pelo uso de fluorescência foi desafiado frente aos parâmetros estabelecidos para testes quantitativos descritos nos principais compêndios oficiais: exatidão, precisão, precisão intermediária, linearidade, robustez, limite de detecção e de quantificação^{5,19,20}.

Foram preparadas sete suspensões microbianas individuais para cada um dos micro-organismos utilizados no estudo: *E. coli* NCTC 12923 (Biomerieux, Austrália), *S. aureus* NCTC 10788 (Biomerieux, Austrália), *B. cepacia* NCTC 10743 (Biomerieux, Austrália) e *P. aeruginosa* ATCC 9027 (Microbiologics, Estados Unidos da América). A partir de cada uma destas suspensões, foram realizadas diluições seriadas de modo a obter oito concentrações distintas compreendidas entre 2,5 x 10⁻¹ e 1,0 x 10² UFC/mL, utilizando solução cloreto de sódio 0,9% (p/v) como diluente.

Para o método alternativo, foi realizada a filtração de 100 mL de água purificada estéril contaminada artificialmente e individualmente com os inóculos microbianos enquanto para o método tradicional os inóculos foram transferidos diretamente para o centro das placas de petri.

Os ensaios para avaliação dos parâmetros precisão, exatidão, linearidade, limites de detecção e quantificação foram realizados em duplicata para cada suspensão microbiana, simultaneamente, por meio do método tradicional e do método alternativo, juntamente com uma réplica utilizando água purificada estéril como controle negativo do ensaio¹⁷.

Para os estudos de precisão intermediária foram utilizados inóculos na faixa de 10 a 100 UFC/placa para a realização de ensaios em triplicata pelos analistas A e B em dias distintos. Foram ensaiadas três réplicas, por nível de concentração para cada micro-organismo, por analista. Os ensaios foram conduzidos em duplicata para cada réplica, concomitantemente para o método alternativo e tradicional.



O período de incubação empregado para o método alternativo foi de 40 h a temperatura de 24,0°C + 4,0°C.

Etapa 3 - Equivalência

Para a execução dos ensaios da etapa de Equivalência foram utilizadas 24 amostras de água tratada para hemodiálise coletadas em frascos estéreis pelos grupos de Vigilância Sanitária Municipais e Estaduais do Estado de São Paulo em serviços de diálise localizados em municípios do estado de São Paulo, durante os meses de abril e maio de 2019, contemplando 12,0% dos serviços de diálise em funcionamento no estado. O ponto de água tratada localizado na sala de processamento (reuso) foi o ponto de coleta definido para o estudo. Na ausência de sala de processamento na unidade, foi utilizado o ponto de retorno da alça de distribuição (*loop*).

A coleta e o transporte das amostras de água tratada para hemodiálise foram realizados de acordo com as recomendações da *American Public Health Association*⁸. O material para análise foi transportado em caixas térmicas com capacidade máxima de 26 L (Easypatch®, São Paulo) imediatamente após a coleta, sob temperatura inferior a 10°C, e processado no mesmo dia do recebimento²⁴.

Os ensaios foram executados simultaneamente por meio dos métodos tradicional e alternativo utilizando os tempos de incubação de 120 h e 40 h, respectivamente. A tomada de ensaio das amostras contemplou os volumes de 1 mL (10⁰) e 100 µL (10⁻¹), em duplicata.

Para a demonstração da não inferioridade do método alternativo em relação ao método tradicional, foi aplicado o teste de equivalência (TOST) para amostras pareadas com o logaritmo das contagens obtidas nos ensaios realizados na etapa 2, bem como para o logaritmo das contagens obtidas nos ensaios realizados com as amostras coletadas de água tratada para hemodiálise.

A hipótese de que os métodos alternativo e tradicional são equivalentes foi testada com os dados obtidos na etapa 2 para os quatro micro-organismos utilizados no estudo, bem como com os dados obtidos nos ensaios das amostras coletadas de água tratada para hemodiálise, utilizando um limite inferior de 70,0% e um limite superior de 130,0%, conforme preconizado pelos comêndios internacionais^{5,17}.

Análise estatística

Para avaliação dos resultados, todas as análises estatísticas foram conduzidas através do *software* Minitab® v.18 (Minitab Inc., EUA).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etapa 1- Determinação do tempo mínimo de incubação por meio do sistema Milliflex® Quantum

A etapa 1 buscou avaliar como a variação no tempo de incubação pode afetar o resultado final para enumeração de bactérias, bem

como determinar o tempo mínimo de incubação necessário para a obtenção de valores de contagem confiáveis para cada um dos micro-organismos utilizados no estudo.

Os resultados das recuperações de fluorescência e viabilidade foram calculados com os valores das contagens obtidas nos ensaios realizados na etapa 1, após transformação logarítmica. Os resultados são apresentados na Tabela 1.

O tempo mínimo de incubação para detecção por fluorescência foi obtido após 36 h de incubação para os micro-organismos *E. coli* e *S. aureus* e após 40 h para os micro-organismos *P. aeruginosa* e *B. cepacia*, tempos a partir dos quais foram obtidos valores de recuperação superiores a 90,0% para as contagens através de fluorescência.

O teste ANOVA foi utilizado para avaliar a existência de diferenças estatísticas entre os resultados obtidos em cada um dos períodos de incubação propostos pelo método alternativo e pelo método tradicional. A obtenção de p-valor igual ou superior a 0,05 não rejeita a hipótese nula (H0), permitindo assumir que as contagens obtidas nos tempos de incubação avaliados não apresentam diferenças estatísticas para um intervalo de confiança de 95%.

Para as contagens obtidas por fluorescência para os micro-organismos *E. coli*, *B. cepacia* e *P. aeruginosa*, o teste ANOVA indicou resultados superiores a 0,05 para os valores de p relacionados a cada micro-organismo, indicando que não havia diferença significativa entre os valores de recuperação dos tempos de incubação avaliados (Tabela 1).

Entretanto, para o micro-organismo *S. aureus*, o teste ANOVA calculou um p-valor igual a 0,02 para as contagens obtidas por fluorescência, indicando que havia diferença significativa entre os valores de recuperação dos tempos de incubação avaliados. Após aplicação dos testes de Tukey e de Fischer, foi verificado que o tempo que apresentou diferença estatística foi o de 36 h.

Para as contagens de viabilidade, foram obtidos valores de recuperação superiores a 90,0% para todos os micro-organismos em estudo, nas contagens de fluorescência nos tempos de incubação de 24, 36, 40, 48 e 120 h, com p-valor superior a 0,05 após aplicação do teste ANOVA. Com estes dados, pode-se concluir que não houve diferença significativa entre os valores de recuperação de viabilidade para os micro-organismos em estudo (Tabela 1).

Portanto, o método Milliflex® Quantum demonstrou ser robusto no range de 36 h a 120 h de incubação para o micro-organismo *E. coli* e no range de 40 h a 120 h para os micro-organismos *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *B. cepacia*.

De forma a contemplar o tempo mínimo de incubação comum a todos os micro-organismos em estudo, foi selecionado o tempo de incubação de 40 h para a condução da avaliação de desempenho do método alternativo através do sistema Milliflex® Quantum na etapa 2.



Tabela 1. Resultados da recuperação de fluorescência e viabilidade por meio do sistema Milliflex® Quantum.

Micro-organismo	Recuperação de fluorescência ± DP (%)					ANOVA p-valor
	24 h	36 h	40 h	48 h	120 h	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ND	ND	96,3 ± 2,7	97,8 ± 2,4	99,4 ± 2,1	0,42
<i>Burkholderia cepacia</i>	ND	ND	96,6 ± 3,4	101,0 ± 1,3	100,0 ± 0,8	0,30
<i>Escherichia coli</i>	ND	95,2 ± 2,5	99,7 ± 1,9	97,0 ± 4,1	95,1 ± 5,3	0,73
<i>Staphylococcus aureus</i>	ND	90,7 ± 1,1	100,0 ± 2,3	100,1 ± 0,9	98,3 ± 2,6	0,02

Micro-organismo	Recuperação de viabilidade ± DP (%)					ANOVA p-valor
	24 h*	36 h*	40 h*	48 h*	120 h*	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	98,3 ± 1,5	98,8 ± 2,7	96,5 ± 2,8	98,7 ± 2,3	99,9 ± 1,7	0,60
<i>Burkholderia cepacia</i>	97,5 ± 2,7	99,3 ± 2,6	96,9 ± 4,1	101,0 ± 1,0	99,5 ± 1,8	0,46
<i>Escherichia coli</i>	96,7 ± 1,6	98,8 ± 5,2	99,5 ± 0,6	96,6 ± 4,4	96,4 ± 5,1	0,43
<i>Staphylococcus aureus</i>	99,2 ± 2,1	99,9 ± 4,4	101,0 ± 3,4	99,9 ± 2,4	98,6 ± 2,7	0,82

Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

ND: não detectado; DP: desvio-padrão.

* referente ao tempo de incubação utilizado para detecção por fluorescência

Etapa 2 - Avaliação de Desempenho

Os resultados de contagem obtidos por meio do método tradicional foram utilizados como valores esperados para o inóculo padrão, em seus respectivos níveis de concentração.

Para avaliar a exatidão do método alternativo, os resultados das recuperações de fluorescência e viabilidade foram calculados utilizando o logaritmo dos valores das contagens obtidas nos ensaios realizados na etapa 2.

Os valores de recuperação de fluorescência e viabilidade foram superiores a 90,0% para os níveis de concentração entre 5 e 100 UFC/placa para os micro-organismos *S. aureus*, *E. coli*, *B. cepacia* e *P. aeruginosa* com valor de desvio-padrão máximo de 24,5% para a recuperação de fluorescência com o inóculo de 5 UFC/placa referente ao micro-organismo *S. aureus*.

Não foi obtido crescimento microbiano para os inóculos com concentração alvo de 0,25 e 0,5 UFC/placa por meio dos métodos alternativo e tradicional para os micro-organismos *B. cepacia*, *E. coli* e *P. aeruginosa*.

Para os inóculos com concentração-alvo de 1 UFC/placa de todos os micro-organismos em estudo, bem como para o inóculo com concentração alvo de 0,5 UFC/placa de *S. aureus*, não foi obtido crescimento microbiano em todas as réplicas ensaiadas pelos métodos alternativo e tradicional.

Desta forma, como algumas réplicas apresentaram o valor médio de contagem igual a um ou zero, após transformação logarítmica, estes dados resultam em valores iguais a zero, impossibilitando o cálculo do valor médio de recuperação de fluorescência e de viabilidade para o método alternativo para os inóculos com concentração alvo de 0,5 UFC/placa e 1 UFC/placa.

Foi realizada, adicionalmente, a aplicação do teste de Levene para avaliação da homogeneidade de variância por faixa de

concentração para cada micro-organismo, para o intervalo de confiança de 95%. Foram obtidos resultados de p-valor superiores a 0,05 para a faixa de 5 a 100 UFC/placa, indicando que os erros apresentam variância homogênea, um pressuposto para a aplicação do teste ANOVA.

Em seguida, foi empregado o teste ANOVA com um fator, para o intervalo de confiança de 95%, com o objetivo de determinar se o logaritmo das contagens de fluorescência e viabilidade obtidas pelo método alternativo após 40 h e 120 h de incubação, respectivamente, não era estatisticamente diferente do logaritmo das contagens obtidas pelo método tradicional após 120 h de incubação.

A obtenção de p-valor igual ou superior a 0,05 não rejeita a hipótese nula (H_0), permitindo assumir que o logaritmo das contagens obtidas pelo método alternativo (fluorescência e viabilidade) e pelo método tradicional não apresentam diferenças estatísticas para um intervalo de confiança de 95%.

O teste ANOVA com um fator indicou resultados superiores a 0,05 para os valores de p relacionados a cada nível de concentração de cada micro-organismo, sugerindo que não há diferença estatística entre o logaritmo das contagens por fluorescência e viabilidade obtido pelo método alternativo bem como pelo método tradicional para a faixa de 5 a 100 UFC/placa para todos os micro-organismos em estudo.

Para avaliar a precisão, foram calculados os coeficientes de variação (CV) para o logaritmo das contagens por fluorescência, viabilidade e para o logaritmo das contagens obtidas pelo método tradicional para todos os micro-organismos, em cada nível de concentração.

De acordo com *Parenteral Drug Association*¹⁷, são aceitos coeficientes de variação inferiores a 35,0% para métodos tradicionais de contagem em placa para contagens superiores a 10 UFC/placa. O atendimento a este critério pelo método alternativo isenta a



necessidade de comparação entre o coeficiente de variação do método alternativo com o coeficiente de variação do método tradicional¹⁷. A Farmacopeia Brasileira¹⁹ estabelece que valores inferiores a 30,0% para o coeficiente de variação demonstram uma precisão aceitável para os métodos.

Conforme esperado, os maiores valores de coeficiente de variação foram obtidos para as contagens realizadas com os inóculos com concentração alvo de 5 UFC/placa, para os quatro micro-organismos em estudo, como demonstrado na Tabela 2. Para os inóculos de 10, 25, 50 e 100 UFC/placa, os CV obtidos também se encontram em conformidade com os critérios de aceitação normativos.

Para os estudos de precisão intermediária, foram avaliados os CV calculados com o logaritmo das contagens por fluorescência, viabilidade e pelo método tradicional para todos os micro-organismos, em cada nível de concentração.

Para os micro-organismos *S. aureus*, *E. coli*, *B. cepacia* e *P. aeruginosa*, os maiores valores de coeficiente de variação foram obtidos para o logaritmo das contagens referentes ao inóculo de 10 UFC/mL (Tabela 2), com exceção do coeficiente de variação calculado com as contagens de viabilidade para o inóculo de 25 UFC/placa de *B. cepacia*, o qual apresentou um valor de 2,7%, superior ao de 10 UFC/placa (1,6%). Todas as contagens obtidas com os inóculos de concentração entre 10 e 100 UFC/placa apresentaram CV inferior a 30,0%.

Com o objetivo de avaliar se a variabilidade das medições poderia ser explicada pela diferença de analistas, foi realizado o estudo de medição de repetibilidade e reprodutibilidade (R&R). Para a condução do teste foram utilizados os valores logarítmicos das contagens de fluorescência e viabilidade obtidas pelo método alternativo bem como das contagens visuais obtidas pelo método tradicional, pelos analistas A e B.

A avaliação da homogeneidade das variâncias por meio do teste de Levene entre os grupos de contagem de fluorescência,

viabilidade e método tradicional para cada micro-organismo, com intervalo de confiança de 95%, demonstrou que os dados apresentam homogeneidade de variâncias (p-valor superior a 0,05), um pressuposto para a aplicação do teste ANOVA, contemplado no estudo R&R.

As tabelas ANOVA dos estudos R&R indicaram resultados superiores a 0,05 para os valores de p relacionados a cada micro-organismo, indicando que a interação entre dia e analista não foi significativa ao nível de significância de 5% para as contagens obtidas pelo método alternativo (fluorescência e viabilidade) e pelo método tradicional (dados não mostrados).

As tabelas de avaliação das medições dos estudos R&R para os quatro micro-organismos em estudo apresentaram valores compreendidos entre 3,7% e 7,4% para a porcentagem de variação do estudo e valor mínimo de 19 para o número de categorias distintas (*S. aureus*), ambos parâmetros em conformidade com os critérios de aceitação definidos: coeficiente de variação do estudo inferior a 30,0% e número de categorias distintas superiores a 5.

A amplitude amostral obtida pelos analistas A e B para cada micro-organismo avaliado, por nível de concentração e metodologia empregada, é demonstrada pelas cartas controle R por meio da Figura 1.

Como pode ser observado na Figura 1, todos os pontos se encontram dentro dos limites da carta de controle da amplitude amostral, demonstrando que as medições entre analistas são consistentes.

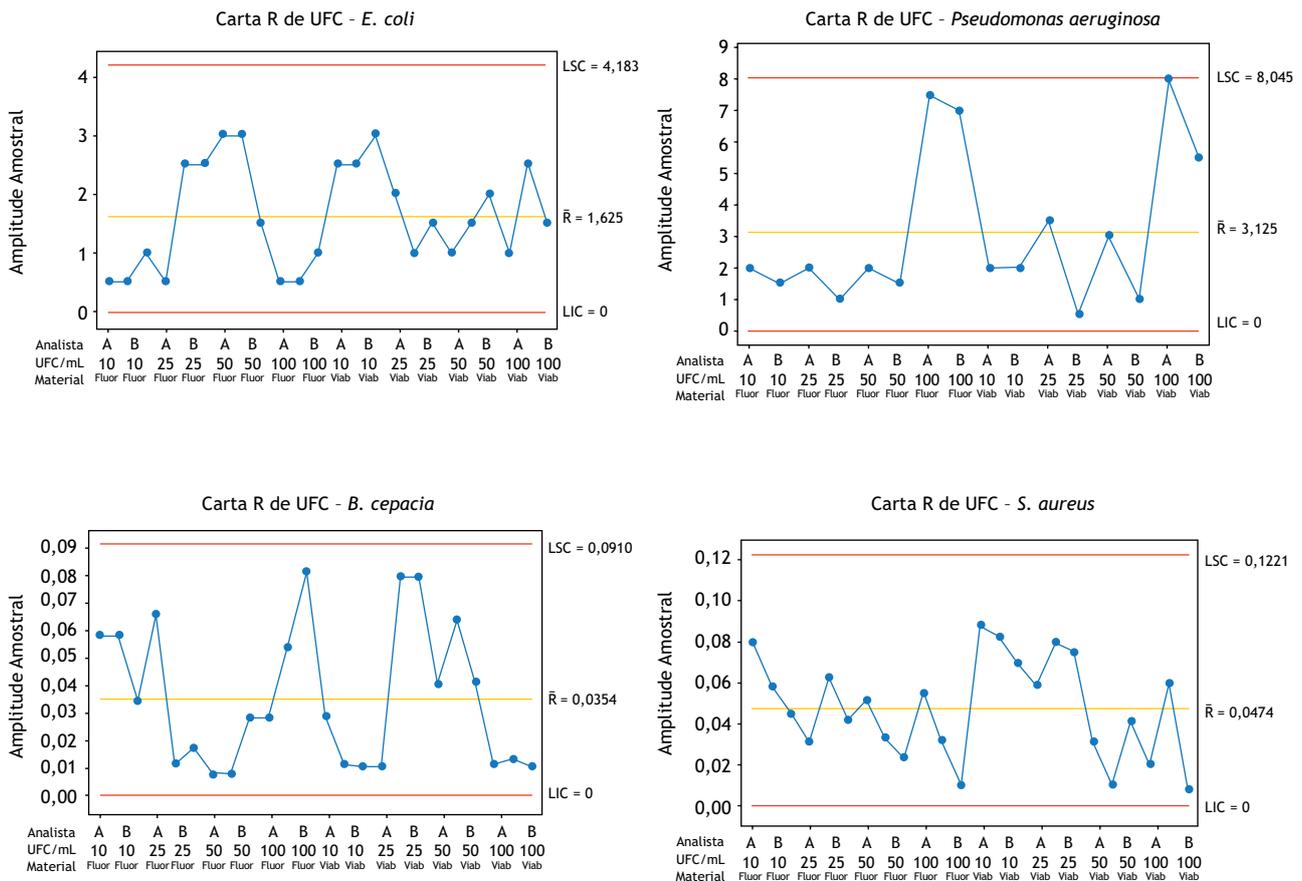
Para o estudo de linearidade com os micro-organismos em estudo, o teste de correlação de Pearson indicou forte correlação (valores superiores a 0,95) entre as contagens de fluorescência e viabilidade obtidas pelo método alternativo frente às contagens obtidas pelo método tradicional. A obtenção de p-valor inferior a 0,05 para ambas correlações permite rejeitar a hipótese de que o coeficiente de correlação é igual a zero, indicando que existe uma relação significativa entre as variáveis testadas.

Tabela 2. Coeficientes de variação referentes aos ensaios de precisão (n = 7) e precisão intermediária (n = 6) para os inóculos de 5 UFC/placa e 10 UFC/placa, respectivamente.

Micro-organismo	Coeficiente de variação (%) - Precisão		
	Fluorescência	Viabilidade	Método tradicional
<i>S. aureus</i>	19,8	21,1	28,7
<i>E. coli</i>	14,7	13,4	14,8
<i>B. cepacia</i>	11,2	13,7	11,8
<i>P. aeruginosa</i>	8,9	8,2	9,2

Micro-organismo	Coeficiente de variação (%) - Precisão intermediária		
	Fluorescência	Viabilidade	Método tradicional
<i>S. aureus</i>	4,3	3,8	4,3
<i>E. coli</i>	6,2	4,5	5,4
<i>B. cepacia</i>	3,4	1,6	3,9
<i>P. aeruginosa</i>	3,8	4,4	5,7

Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

Figura 1. Carta R do estudo de repetibilidade e reprodutibilidade para os micro-organismos em estudo.

Para as análises de regressão linear individuais para cada micro-organismo em estudo, foi utilizada a média dos logaritmos das contagens obtidas pelas sete réplicas por nível de concentração pelo método alternativo (fluorescência e viabilidade) e pelo método tradicional. Para as análises de regressão linear contemplando o conjunto dos dados dos quatro micro-organismos, foi utilizada a média dos logaritmos das contagens obtidas pelas sete réplicas por nível de concentração pelo método alternativo (fluorescência e viabilidade) e pelo método tradicional de cada micro-organismo.

A análise de regressão demonstrou correlação linear entre as contagens de fluorescência e viabilidade obtidas pelo método alternativo frente as contagens obtidas pelo método tradicional para a faixa de 5 a 100 UFC/placa, para todos os micro-organismos em estudo, como pode ser observado na Figura 2.

Os gráficos de resíduos obtidos nas análises de regressão linear individuais para cada micro-organismo, bem como nas que contemplaram o conjunto de dados dos quatro micro-organismos-alvo, foram avaliados quanto à normalidade dos resíduos padronizados, à variância e à independência dos resíduos.

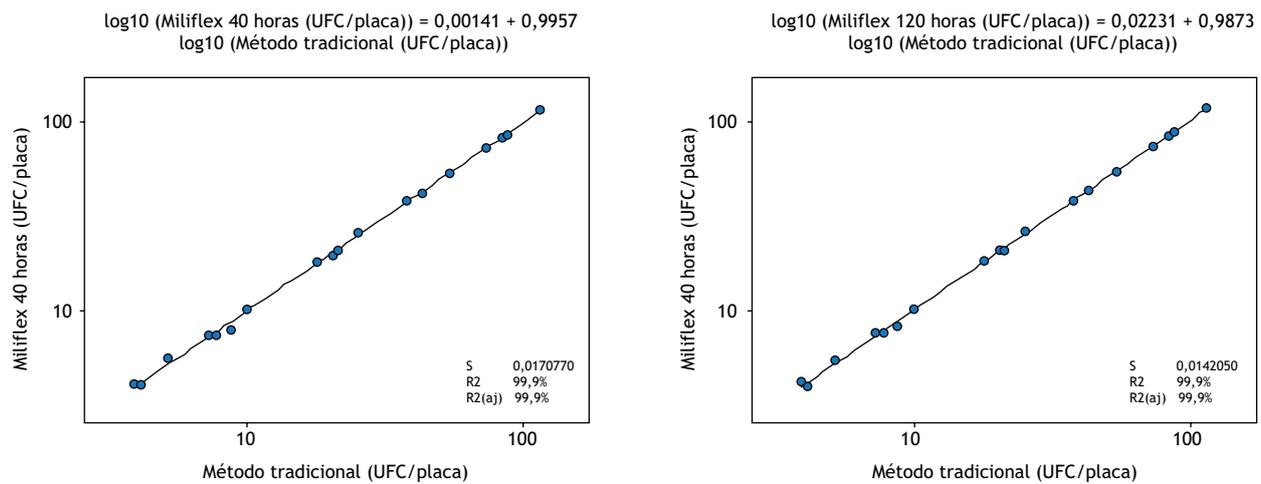
A presunção de normalidade da distribuição dos resíduos foi confirmada pela obtenção de p-valor superior a 0,05 para a faixa

entre 5 UFC/placa e 100 UFC/placa, para cada micro-organismo, através do teste de normalidade e do gráfico de probabilidade normal dos resíduos. Com estes valores, a hipótese alternativa pode ser rejeitada, permitindo assumir que a distribuição dos resíduos é normal.

O gráfico de resíduos versus ajustes (Figura 3) permitiu verificar a pressuposição de que os resíduos são aleatoriamente distribuídos e apresentam variância constante. Esta hipótese foi confirmada após aplicação do teste Levene para avaliação da igualdade de variâncias, por faixa de concentração, no qual foram obtidos resultados de p-valor superiores a 0,05 para a faixa de 5 a 100 UFC/placa. Com estes valores, a hipótese alternativa pode ser rejeitada, permitindo assumir que os erros resíduos são homocedásticos.

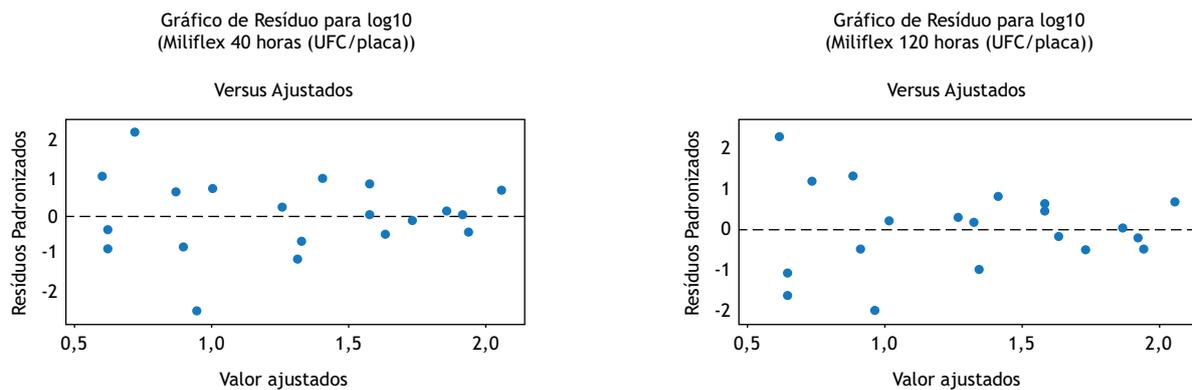
A independência dos resíduos foi observada por meio do gráfico de resíduos versus ordem gerado pelo software Minitab.

Portanto, ao realizar a análise de regressão linear dos dados obtidos no range de 5 a 100 UFC/placa para os quatro micro-organismos desafiados, foi possível avaliar a existência de correlação entre as contagens de fluorescência (método alternativo) e as contagens visuais (método tradicional), bem como entre as contagens de viabilidade (método alternativo) e as contagens visuais (método tradicional).



Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

Figura 2. Análise de regressão linear contemplando *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *B. cepacia*: fluorescência x método tradicional; viabilidade x método tradicional.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

Figura 3. Gráfico de resíduos versus ajustes contemplando *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *B. cepacia*: fluorescência x método tradicional; viabilidade x método tradicional.

A especificidade do método alternativo foi evidenciada pela detecção positiva das bactérias Gram-positiva (*S. aureus*) e Gram-negativas (*E. coli*, *B. cepacia* e *P. aeruginosa*) desafiadas para o range de 5 a 100 UFC/placa.

Para os ensaios de limite de detecção e de quantificação, não foi observado crescimento microbiano nas placas inoculadas com suspensões bacterianas com concentração alvo de 0,25 e 0,5 UFC/placa por meio dos métodos alternativo e tradicional para os micro-organismos *B. cepacia*, *E. coli* e *P. aeruginosa*.

Para os micro-organismos *E. coli*, *B. cepacia* e *P. aeruginosa*, foi possível observar crescimento microbiano em pelo menos 50,0% das placas inoculadas com suspensão na concentração alvo de 1 UFC/placa por meio dos métodos alternativo e tradicional, enquanto para o micro-organismo *S. aureus* esta observação foi realizada a partir da suspensão com concentração alvo de 5 UFC/placa.

Portanto, para o parâmetro limite de detecção, a faixa de concentração em que foi observado crescimento microbiano em 50,0% das amostras pelo método tradicional para todos os micro-organismos desafiados foi a de 5 UFC/placa, com detecção positiva em todas as réplicas. O mesmo comportamento foi verificado no método alternativo para as contagens de fluorescência e viabilidade. Para esta faixa, o teste T de Student não identificou diferenças estatísticas entre as contagens por fluorescência (método alternativo) versus contagens visuais pelo método tradicional bem como entre as contagens de viabilidade (método alternativo) versus contagens visuais pelo método tradicional (p-valor superior a 0,05), para os quatro micro-organismos em estudo.

Para o parâmetro limite de quantificação, a menor concentração testada que atendeu aos critérios de precisão, exatidão e linearidade para todos os micro-organismos avaliados para o método alternativo foi a de 5 UFC/placa. Portanto, foi estabelecido o limite de quantificação de 5 UFC/placa para o método alternativo.



Para a determinação da robustez do método alternativo foi avaliado o parâmetro tempo de incubação da amostra. Foram utilizados os ensaios da etapa 1 para avaliação dos resultados.

Etapa 3 - Equivalência

Os estudos de equivalência são empregados para demonstração da ausência de diferenças entre os resultados obtidos por dois métodos analíticos enquanto os estudos de não inferioridade possuem o objetivo de demonstrar que um novo método analítico não é, dentro de certos critérios, menos sensível, exato e preciso a um método analítico já existente. Deste modo, a formulação das hipóteses a serem testadas é o que caracteriza a diferença entre os dois tipos de estudos.

Na avaliação de desempenho do método alternativo, a não inferioridade do método alternativo em relação ao método tradicional necessita ser comprovada^{19,20}.

Para este propósito foi aplicado o TOST para amostras pareadas com o logaritmo das contagens obtidas nos ensaios realizados na etapa 2, bem como para o logaritmo das contagens obtidas nos ensaios realizados com as amostras de água tratada para hemodiálise descritos na etapa 3.

Com relação aos dados obtidos nos ensaios realizados com as 24 amostras de água tratada para hemodiálise na etapa 3, foram excluídos da análise estatística nesta etapa os resultados das amostras que apresentaram contagem de bactérias heterotróficas igual a zero ($n = 9$) devido à impossibilidade de se realizar uma comparação estatística para equivalência entre o método alternativo e o método tradicional, se ambos os métodos reportarem ausência de crescimento microbiano. Uma amostra teve os resultados também excluídos da análise estatística nesta etapa devido à impossibilidade de quantificação, pois as contagens obtidas nas placas da diluição 10^{-1} apresentaram contagens superiores a 100 UFC/placa, resultando em valores superiores a 1.000 UFC/mL para esta amostra. Desta forma, as análises estatísticas contemplaram a avaliação de 14 amostras ($n = 14$).

A hipótese nula de que o método alternativo não é inferior ao método tradicional foi testada usando um limite inferior de 70,0%.

Rejeitar a hipótese nula significa que a diferença entre o resultado numérico da metodologia tradicionalmente empregada e o de uma metodologia alternativa é menor que uma margem de tolerância e, portanto, o método alternativo não é inferior ao método tradicional. O método alternativo é considerado não inferior se o limite inferior do intervalo de confiança de 95% da diferença entre método tradicional e alternativo não incluir o valor da margem especificada. Desta forma, um p-valor inferior a 0,05 como resultado do teste permite rejeitar a hipótese nula e provar a não inferioridade do método alternativo frente ao método tradicional, para um intervalo de confiança de 95%.

Para todos os micro-organismos testados na etapa 2 bem como para as amostras de água para hemodiálise avaliadas na etapa 3, os valores de contagem obtidos estão compreendidos dentro nos limites de não inferioridade, demonstrando a não

inferioridade do método alternativo frente ao método tradicional (dados não mostrados).

O teste de equivalência com dados pareados pode ser utilizado para testar se a média de um conjunto de dados teste é equivalente à média de um conjunto de dados de referência quando as observações forem realizadas concomitantemente, sendo a equivalência para o teste definida por um intervalo de valores especificado denominado intervalo de equivalência. O resultado determinará se as provas são suficientes para afirmar que a razão entre as médias dos conjuntos de dados está compreendida dentro do intervalo de equivalência.

A hipótese de que os métodos alternativo e tradicional são equivalentes foi testada com os dados obtidos na etapa 2 para os quatro micro-organismos em estudo, bem como com os dados obtidos nos ensaios das amostras de água tratada para hemodiálise na etapa 3, utilizando um limite inferior de 70,0% e um limite superior de 130%.

A obtenção de p-valor inferior a α (0,05) permite rejeitar a hipótese nula e concluir que a diferença entre as médias está compreendida no intervalo de equivalência, sendo as médias, portanto, equivalentes.

De acordo com o observado na Figura 4, é possível afirmar que o método alternativo, para um período mínimo de incubação de 40 h, possui resultados equivalentes ao método tradicional, uma vez que o intervalo de confiança do método alternativo encontra-se inteiramente compreendido dentro do intervalo de equivalência em ambos os gráficos.

CONCLUSÕES

Os resultados demonstraram que o método alternativo apresenta resultados equivalentes ao método tradicional, permitindo a quantificação de bactérias heterotróficas após 40 h de incubação com exatidão, precisão, especificidade e linearidade para o range de 5 a 100 UFC/placa, resultando em uma redução de aproximadamente 67,0% do tempo atualmente empregado no método tradicional.

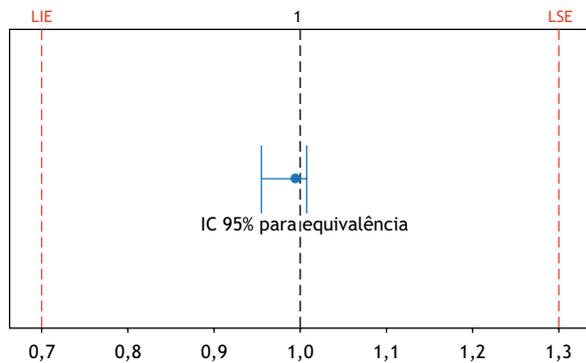
Portanto, a partir destes resultados é possível concluir que a metodologia alternativa se apresentou linear e específica para a enumeração de *S. aureus*, *E. coli*, *B. cepacia* e *P. aeruginosa*, uma vez que foi possível a detecção positiva de todos os micro-organismos-alvo, bem como foram obtidos coeficientes de correlação superiores a 0,95 e retas com inclinação entre 0,8-1,2.

Com base nas avaliações estatísticas apresentadas, é possível concluir que os efeitos dos fatores dia e analista não foram significativos para o estudo de precisão intermediária para todos os micro-organismos em estudo.

A metodologia alternativa demonstrou-se precisa para todos os micro-organismos em estudo, visto que os valores de coeficiente de variação obtidos são inferiores a 30,0%, o critério mais restritivo, para a faixa de 5 a 100 UFC/placa.

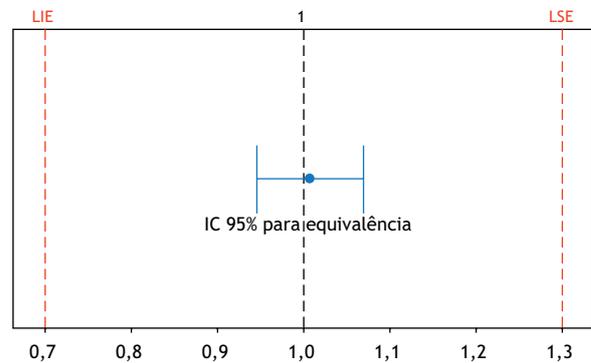


Micro-organismos: *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. cepacia*
Teste de equivalência: Média (Miliflex 40 horas)/Média (Pour Plate 120 horas)
(LIE = Limite Inferior de Equivalência. LSE = Limite Superior de Equivalência)



IC de Equivalência 95% para Média (Miliflex 40 horas)/
Média (Pour Plate 120 horas): (0,95394; 1,0092)
O IC está dentro do intervalo de equivalência de (0,7; 1,3).
Pode-se afirmar a equivalência.

Amostras de água tratada para diálise
Teste de equivalência: Média (Miliflex 40 horas)/Média (Pour Plate 120 horas)
(LIE = Limite Inferior de Equivalência. LSE = Limite Superior de Equivalência)



IC de Equivalência 95% para Média (Miliflex 40 horas)/
Média (Pour Plate 120 horas): (0,94515; 1,0707)
O IC está dentro do intervalo de equivalência de (0,7; 1,3).
Pode-se afirmar a equivalência.

Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

Figura 4. Teste de equivalência entre as contagens obtidas pelo método alternativo e tradicional nas etapas 2 e 3, contemplando os micro-organismos e as amostras de água tratada para hemodiálise.

O método alternativo demonstrou ser robusto para o período entre 40 h e 120 h de incubação por meio do sistema Milliflex® Quantum para todos os micro-organismos em estudo.

Além disso, é possível afirmar que o método alternativo, para um período mínimo de incubação de 40 h, possui resultados equivalentes ao método tradicional, uma vez que o intervalo de confiança do método alternativo encontra-se inteiramente compreendido dentro do intervalo de equivalência.

Portanto, a técnica de detecção microbiana pelo uso de fluorescência caracteriza uma opção viável para a implementação de um método microbiológico rápido para a contagem de bactérias heterotróficas em amostras de água tratada para hemodiálise.

A importância da implementação de métodos microbiológicos rápidos para o monitoramento da qualidade microbiológica da água tratada para hemodiálise constitui importante ferramenta para os laboratórios de saúde pública, de forma a auxiliar que os pacientes renais crônicos que utilizam os serviços de hemodiálise sejam expostos a baixos riscos.

Com os resultados obtidos por meio do uso do método alternativo neste estudo, recomenda-se o uso desta metodologia como incremento da capacidade de resposta analítica dos laboratórios prestadores de serviços públicos e privados responsáveis pelo controle de qualidade de água tratada para hemodiálise no sentido de aperfeiçoar as ações sanitárias e regulatórias nos serviços de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Silva AMM, Martins CTB, Ferraboli R, Jorgetti V, Romão Junior JE. Revisão/atualização em diálise: água para hemodiálise. *J Bras Nefrol.* 1996;18(2):180-8.
2. Roth VR, Jarvis WR. Outbreaks of infection and/or pyrogenic reactions in dialysis patients. *Semin Dial.* 2000;13(2):92-6. <https://doi.org/10.1046/j.1525-139x.2000.00027.x>
3. Coulliette AD, Arduino MJ. Hemodialysis and water quality. *Semin Dial.* 2013;26(4):427-38v. <https://doi.org/10.1111/sdi.12113>
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 11, de 13 de março de 2014. Dispõe sobre os requisitos de boas práticas de funcionamento para os serviços de diálise e dá outras providências. *Diário Oficial União.* 14 mar 2014.
5. The United States Pharmacopeial Convention - USP. US pharmacopeia. 42a ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention; 2019.
6. Ferreira JAB, Nobrega HN, Vieira VV, Abrantes SMP. Diversidade genética e produção de biofilme de amostras de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas da água utilizada em unidades de terapia renal substitutiva. *Analytica.* 2013;11(65):56-70.
7. Jasson V, Jacxsens L, Luning P, Rajkovic A, Uyttendaele M. Alternative microbial methods: an overview and selection criteria. *Food Microbiol.* 2010;27(6):710-30. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2010.04.008>
8. American Public Health Association - APHA. Standard methods for examination of water and wastewater. 23a ed. Baltimore: American Public Health Association; 2017.
9. Lonnemann GL. Assessment of the quality of dialysate. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(5):17-20. https://doi.org/10.1093/ndt/13.suppl_5.17



10. Reasoner DJ. Heterotrophic plate count methodology in the United States. *Int J Food Microbiol.* 2004;92(3):307-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2003.08.008>
11. Reasoner DJ, Geldreich EE. A new medium for the enumeration and subculture of bacteria from potable water. *Appl Environ Microbiol.* 1985;49(1):1-7.
12. Sandle T. Assessment of the suitability of R3A agar for the subculture of microorganisms isolated from pharmaceutical water systems. *Eur J Parenteral Phar Sciences.* 2014;19(3):85-93.
13. Bugno A, Almodovar AAB, Pereira TC. Enumeration of heterotrophic bacteria in water for dialysis: comparison of the efficiency of reasoner' 2 agar and plate count agar. *Braz J Microbiol.* 2010;41(1):15-8. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822010000100003>
14. Pinto TJA, Kaneko TM, Pinto AF. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. 4a ed. São Paulo: Manole; 2015.
15. Sutton S. Validation of alternative microbiology methods for product testing. *Pharm Tech.* 2005;29(4):118-22.
16. Canaud B. Rapid assessment of microbiological purity of dialysis water: the promise of solid-phase cytometry assessment and epifluorescence microscopy method. *Nephrol Dial Trans.* 2010;26(11):3426-28. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr601>
17. Parenteral Drug Association - PDA . Technical report N° 33: Evaluation, validation and implementation of alternative and rapid microbiological methods (revised). Bethesda: Parenteral Drug Association; 2013.
18. Miller MJ. Encyclopedia of rapid microbiological methods. Bethesda: Parenteral Drug Association; 2005.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Farmacopeia brasileira. 5a ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2016[acesso 20 jun 2019]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/farmacopeia-brasileira>
20. Council of Europe - CE. European pharmacopoeia. 9a ed. Strasbourg: Council of Europe; 2017.
21. Baumstumm A, Chollert R, Meder H, Rofel C, Venchiarutti A, Ribault S. Detection of microbial contaminants in mammalian cell cultures using a new fluorescence-based staining method. *Lett Appl Microbiol.* 2010;51(6):671-77. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2010.02952.x>
22. Meder H, Baumstumm A, Chollert R, Barrier S, Kukuczka M, Olivieri F et al. Fluorescence-based rapid detection of microbiological contaminants in water samples. *Scientific World J.* 2012;1-10. <https://doi.org/10.1100/2012/234858>
23. Miller MJ. Encyclopedia of rapid microbiological methods. Bethesda: Parenteral Drug Association; 2005.
24. Bugno A, Almodovar AAB, Silva FFL, Hilinski EG, Buzzo ML. Qualificação do transporte de amostras para o monitoramento da qualidade de água tratada para uso em diálise. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2018;(77):1-9.

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio financeiro destinado ao projeto.

Contribuição dos Autores

Hilinski EG, Bugno A - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Silva FPL, Almodovar AAB, Pinto, TJA - Análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.

Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.

Controle sanitário do reúso de dispositivos médicos de uso único: um estudo de caso

Sanitary control about reuse of single-use medical devices: a case study

Ediná Alves Costa¹ 

Eliana Auxiliadora

Magalhães Costa^{II,*} 

RESUMO

Introdução: O reúso de dispositivos médicos de uso único é uma realidade mundial e envolve questões técnicas, éticas, econômicas e ambientais. **Objetivo:** Analisar o controle sanitário do reúso de dispositivos de uso único, exercido pela vigilância sanitária (Visa) em alguns estados brasileiros. **Método:** Estudo descritivo, de casos múltiplos, constituído pelas Visa de alguns estados brasileiros, que aceitaram participar do estudo. **Resultados:** As vigilâncias estudadas não fazem planejamento das ações de controle sanitário dos serviços de saúde, nem do reúso de produtos de uso único; tampouco utilizam algum método de avaliação dessas práticas e capacitação específica de seus profissionais. Desconhecem a situação do reúso de produtos de uso único nos hospitais de grande porte dos seus respectivos estados. **Conclusões:** Os dados indicam que o reúso de produtos de uso único tem implicações para o controle sanitário a ser exercido pelo Estado e que a relevância da problemática requer ações de planejamento, sistematização e monitoramento, bem como qualificação dos profissionais de Visa para a efetiva prevenção de danos relacionados ao reúso desses dispositivos.

PALAVRAS-CHAVE: Equipamentos Médicos; Dispositivos Médicos; Processamento; Regulação

ABSTRACT

Introduction: The reuse of single-use medical devices is a global reality and involves technical, ethical, economic, and environmental issues. **Objective:** To analyze the sanitary control of the reuse of single-use devices exercised by health surveillances (Visa) in some Brazilian states in Brazil. **Method:** Descriptive study of multiple cases, consisting of health surveillances of some Brazilian states, which agreed to participate in the study. **Results:** The surveillances studied do not plan the sanitary control actions of health services, nor the reuse of single-use products; nor do they use any method of evaluating these practices and specific training of their professionals. They are unaware of the situation of the reuse of single-use products in large hospitals in their respective states. **Conclusions:** Data indicate that the reuse of single-use products has implications for the sanitary control to be exercised by the State and that the relevance of the problem requires planning, systematization and monitoring actions, as well as qualification of health surveillance professionals for the effective prevention of damage related to the reuse of these devices.

KEYWORDS: Medical Equipment; Medical devices; Reprocessing; Regulation

^I Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil

^{II} Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Salvador, BA, Brasil

* E-mail: costaeliana2003@hotmail.com



INTRODUÇÃO

O gerenciamento dos serviços de saúde apresenta desafios com respeito à qualidade e à segurança do cuidado assistencial. Esses serviços, especialmente os hospitalares, progressivamente incorporam um imenso arsenal de drogas, equipamentos, dispositivos médicos e produtos elaborados para acompanhar a complexidade da assistência à saúde, que demandam do Estado, notadamente da vigilância sanitária, tanto os aparatos regulatórios, quanto a expertise necessária para o controle sanitário dessas instituições^{1,2}.

Dispositivos médicos respondem por uma parcela significativa das tecnologias duras e leves-duras nos serviços de saúde. São produtos amplamente utilizados em todos os ramos da saúde para diagnosticar, tratar ou prevenir doenças, definidos pelos fabricantes como reusáveis ou de uso único. Os reusáveis são considerados bens duráveis e sua reutilização requer a ação de processamento, processo de muitas etapas que consiste em converter um produto contaminado em um dispositivo pronto para o uso^{3,4,5,6,7,8}.

Os produtos de uso único são produzidos para serem usados somente uma vez, em um único paciente. Surgiram, a partir dos anos 1960, com o desenvolvimento tecnológico e o surgimento dos novos polímeros plásticos, que transformaram a indústria médica de produtos constituídos por materiais mais resistentes como vidro, borracha e aço inoxidável e de uso múltiplo, para o paradigma de produtos de pronto uso e declarados pelo fabricante como de produtos de uso único, possibilitando novas técnicas diagnósticas e cirúrgicas, como os procedimentos laparoscópicos e endovasculares^{9,10,11,12,13}.

Entretanto, muitos hospitais começaram a processar e a reusar esses materiais para economizar custos e reduzir resíduos tóxicos biodegradáveis, gerados pelo descarte desses produtos, afetando favoravelmente o meio ambiente. Assim, desde a década de 1970, relata-se o reúso desses produtos em todo o mundo, mesmo em países desenvolvidos, inclusive naqueles onde o processamento é proibido^{14,15,16}.

Esta tendência tem intensificado debates e considerações sobre segurança do paciente, consentimento informado, questões econômicas, ambientais, legais, éticas e aspectos regulatórios para fabricantes e processadores que denotam interesses distintos por parte dos atores políticos envolvidos: Estado, fabricantes de produtos, serviços de saúde, academia, profissionais de saúde, associações de classe e usuários^{17,18}.

São muitos os argumentos que advogam a favor e contra o reúso de produtos de uso único¹⁹. Os favoráveis o justificam pelos impactos positivos nos custos e no meio ambiente, ao reduzir o volume de resíduos oriundos dos cuidados de saúde. Os críticos do reúso arguem que esses produtos não são designados para múltiplos usos e que existem riscos de transmissão de infecção e de endotoxinas, inconfiabilidade funcional e de quebra da integridade do produto ou bioincompatibilidade^{13,14,18,19}.

Embora o processamento e o reúso de produtos de uso único possuam um risco teórico para a saúde, evidências clínicas afirmam que certos produtos podem ser seguramente processados^{3,4,5,6,7,11,12,13,15,18,20,21}. Todavia, isto não significa que o processamento desses produtos seja sempre seguro²⁰.

No Brasil, o processamento de produtos de uso único é uma realidade nos serviços de saúde e dados nacionais revelam que essas práticas são comuns em todas as regiões do país, independentemente do porte e da entidade mantenedora dos hospitais. Os protocolos de reúso são adotados em poucas instituições, na maioria de forma inadequada, o que representa riscos para os pacientes desses produtos e desafios às atuais regulamentações no país^{21,22,23,24}.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é o órgão responsável pela regulação do processamento de dispositivos médicos. Em 2006, foram editadas três normativas: i) Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 156, de 11 de agosto, que dispõe sobre o registro, rotulagem e reprocessamento de produtos médicos²⁵; ii) Resolução Especial (RE) n° 2.605, de 11 de agosto, que estabelece uma relação de 66 produtos de uso único proibidos de reprocessamento no país²⁶, e iii) RE n° 2.606, de 11 de agosto, que define as diretrizes para elaboração, validação e implantação de protocolos de reprocessamento de produtos médicos²⁷.

A despeito de muitas críticas, estas normativas permanecem em vigência. Em dezembro de 2018, a Anvisa publicou três Consultas Públicas: i) n° 584²⁸, que trata do enquadramento de dispositivos médicos como de uso único ou reutilizável e entre outras disposições, admite o reúso de dispositivos médicos de uso único desde que o serviço de saúde ou a empresa processadora cumpra os requisitos de boas práticas para o processamento; ii) n° 585²⁹, que dispõe sobre boas práticas para o processamento de produtos e iii) n° 586³⁰, que normatiza diretrizes de validação e monitoramento dos processos de limpeza e esterilização de dispositivos médicos. Essas Consultas, que ainda não tiveram resultados, propõem a revogação das normativas de 2006.

Nesse cenário de incremento mundial de dispositivos médicos nos cuidados de saúde, a regulação e o controle sanitário do uso e reúso dessas tecnologias têm papel crucial na implementação de práticas seguras e de prevenção de eventos adversos relacionados a esses produtos. Esse estudo teve como objetivo analisar o controle sanitário do reúso de produtos de uso único exercido pelas Vigilâncias Sanitárias (Visa) estaduais brasileiras.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de avaliação, descritivo, de casos múltiplos³¹, holístico, constituído pelas Visa estaduais brasileiras. O critério de inclusão da Visa foi o de pertencer ao maior estado, em termos populacionais, de cada uma das cinco regiões do país e o de exclusão foi o oposto, isto é, Visa dos menores estados das cinco regiões do país, também em termos populacionais.

Os serviços que não aceitaram participar e não justificaram o motivo foram substituídos por aqueles do segundo maior estado de cada região. Participaram do estudo os serviços de Visa dos estados de três regiões do país: Nordeste, Norte e Sul.

Após identificação e seleção das Visa, cada serviço estadual foi contatado preliminarmente, mediante ligação telefônica, para



expor os objetivos da pesquisa, obter concordância com a participação do estudo e definir a data para a coleta de dados.

A produção de dados foi realizada por meio de comunicação *online* e constou dos seguintes instrumentos: 1) Entrevista telefônica com o coordenador/responsável pela área de controle sanitário de serviços de saúde e 2) Envio por meio eletrônico de um questionário semiestruturado com perguntas fechadas e com margem para respostas abertas para ser respondido pelos profissionais indicados pelo coordenador.

Com o questionário foi enviado um texto explicando a natureza da pesquisa e das questões do instrumento e sua importância e a necessidade das respostas, com o objetivo de despertar interesse do participante, para preenchimento e devolução do questionário no prazo de 10 dias da data do envio.

Cada instituição participante recebeu, também por e-mail, os seguintes documentos: uma carta destinada à direção, ratificando os objetivos da pesquisa e um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) com os termos da entrevista. Os profissionais participantes assinaram e devolveram o TCLE.

Para avaliar o controle sanitário do reúso de dispositivos médicos de uso único, realizado pelas Visa estaduais, utilizou-se as seguintes categorias analíticas: 1) Ações de planejamento do controle sanitário de serviços de saúde (SS); 2) Infraestrutura relacionada a pessoal (número de profissionais destinados ao controle sanitário do processamento de dispositivos médicos e capacitação técnica) e 3) Atividades técnico-operacionais.

O questionário constou de duas partes: a primeira buscou caracterizar a Visa e sua estrutura organofuncional e a segunda foi elaborada segundo as categorias de análise, tendo como padrão ouro as normativas da Anvisa que regulam o assunto^{25,26,27}. A coleta de dados foi realizada no período de outubro de 2018 e, após a organização dos dados, procedeu-se às análises qualitativa e quantitativa.

Neste estudo, foi utilizado o termo dispositivo médico como sinônimo de produto para saúde, em conformidade com a nomenclatura adotada pela Anvisa. Foram utilizados também como sinônimos os termos reprocessamento ou processamento de produtos, a despeito das considerações sobre suas diferenças.

Os casos múltiplos deste estudo são representados por três serviços estaduais de Visa que atenderam aos critérios de inclusão e que aceitaram participar do estudo. Para preservação do anonimato aqui são denominadas Visa 1, Visa 2 e Visa 3.

Este artigo resulta de um estudo de pós-doutorado, submetido e aprovado pela Plataforma Brasil CAAE: 87968718.0.0000.0057.

RESULTADOS

Os três serviços de Visa estudados possuem uma estrutura organofuncional inserida nas secretarias de saúde dos respectivos estados e respondem como: Diretoria de Vigilância Sanitária e Ambiental, Departamento de Vigilância Sanitária e Divisão de Vigilância Sanitária, respectivamente, conforme as especificidades administrativas de cada estado.

Cada uma das Visa estrutura suas competências e responsabilidades sob a forma de coordenações, gerências ou núcleos, para desenvolver a vigilância sanitária de serviços de saúde, de produtos, tecnovigilância em saúde e engenharia, além de contar com setores administrativos de apoio para a realização de suas atividades.

A composição dos trabalhadores dos casos estudados é distinta, com um total de profissionais em torno de 403, 52 e 46, respectivamente Visa 1, 2 e 3. O Quadro 1 detalha o perfil dos profissionais destinados às ações de controle sanitário de serviços de saúde.

Os dados revelam disparidades acerca do número de profissionais responsáveis pelo controle sanitário dos serviços de saúde, possivelmente em função do quantitativo populacional e das especificidades das Visa pesquisadas. Observou-se variação de 240 a seis profissionais lotados na coordenação/gerência ou núcleos de controle sanitário de serviços de saúde, conforme as distintas designações adotadas nas regiões estudadas; os técnicos lotados nesses serviços também respondem pelo controle do reúso de produtos de uso único.

As informações sobre as categorias profissionais responsáveis pelo controle sanitário estão incompletas nas Visa 1 e 2, mas, pelo exposto variam, destacando-se enfermeiros, odontólogos, nutricionistas e arquitetos, ratificando a multiprofissionalidade dos trabalhadores de Visa. Parte desses profissionais tem formação pós-graduada, observando-se que a falta desta informação é bastante expressiva na Visa 1. Segundo os informantes, nenhuma Visa estudada promoveu capacitação de seus quadros para as ações de controle sanitário do reúso de produtos de uso único.

Conforme o Quadro 2 as Visa estudadas não fazem planejamento para o controle sanitário dos serviços de saúde e nem têm plano específico de ações sobre o reúso de produtos de uso único; tampouco utilizam algum método de avaliação dessas práticas.

Quadro 1. Perfil dos trabalhadores do controle sanitário de serviços de saúde. Vigilâncias Sanitárias (Visa) estaduais, 2018.

Casos estudados	Número de técnicos no controle sanitário de serviços de saúde	Graduação	Pós-graduação	Treinamento para o controle sanitário do reúso de produtos de uso único
Visa 1	240	Enfermeiros*	Especialização (3) e Mestrado (1)	Ausente
Visa 2	14	Não informado	Especialização (3)	Ausente
Visa 3	6	Farmacêutico, Odontólogo, Enfermeiro, Nutricionista e Arquiteto	Todos com especialização	Ausente

Fonte: Elaborado pelas autoras, 2019.

* Responderam apenas quatro enfermeiros.

**Quadro 2.** Planejamento e atividades técnico-operacionais do controle sanitário de serviços de saúde exercidos pelas Vigilâncias Sanitárias (Visa) estaduais, 2018.

Casos estudados	Plano de ação para o controle sanitário de serviços de saúde	Plano específico para controle sanitário do reúso de dispositivos médicos de uso único	Método para avaliação do reúso de dispositivos de uso único	Normas utilizadas para o controle sanitário do reúso de dispositivos de uso único	Ações realizadas quando da identificação do reúso de dispositivos proibidos de reprocessamento (RE nº 2.605/2006)
Visa 1	Ausente	Ausente	Nenhum	RDC nº 156/2006, RE nº 2.605/2006, RE nº 2.606/2006	Notificação e recomendação
Visa 2	Ausente	Ausente	Nenhum	RDC nº 156/2006, RE nº 2.605/2006, RE nº 2.606/2006	Auto de Infração e Auto de Apreensão
Visa 3	Ausente	Ausente	Nenhum	RDC nº 156/2006, RE nº 2.605/2006, RE nº 2.606/2006, RDC nº 15/2012, RDC nº 63/2011	Recomendação

Fonte: Elaborado pelas autoras, 2019.
RDC: Resolução da Diretoria Colegiada; RE: Resolução Especial

As normativas utilizadas quando da inspeção sanitária dos serviços de saúde são as resoluções sobre regulação de dispositivos médicos da Anvisa. A Visa 3 utiliza também as RDC nº 15, de 12 de março de 2012, e RDC nº 63, de 25 de novembro de 2013, que tratam das boas práticas de processamento de produtos e boas práticas de funcionamento de serviços de saúde, respectivamente. Entretanto, nenhum estado dispõe de norma suplementar própria para o controle sanitário do reúso de produtos de uso único.

Os profissionais entrevistados afirmaram: a) conhecer e utilizar a lista de produtos de uso único proscritos de serem processados no Brasil, segundo a RDC nº 2.605/2006²⁶; b) que o controle do reúso de produtos de uso único ocorre durante as inspeções rotineiras dos serviços de saúde, por uma equipe que inspeciona o hospital como um todo, com a utilização de um roteiro de inspeção; c) que as ações resultantes são notificação, recomendação, Auto de Infração e Auto de Apreensão dos produtos (Quadro 2).

Segundo os profissionais, os fatores facilitadores do controle do reúso de produtos de uso único são a legislação vigente e as instruções de uso do fabricante do produto. Foram citados como fatores dificultadores: escassez de recursos para os serviços públicos de saúde, deficiências na capacitação para o entendimento do problema, fragilidades no funcionamento das Comissões de Controle das Infecções Hospitalares e Núcleos de Segurança do Paciente, bem como ausência de informações acerca de quantas vezes um produto de uso único pode ser reutilizado.

O Quadro 3 apresenta a situação sanitária do reúso de produtos de uso único em hospitais de grande porte.

Os dados indicam que as Visa estudadas desconhecem a situação sanitária do reúso de produtos de uso único nos hospitais de seus estados, que prestam assistência a pacientes de maior risco como os hospitais de grande porte, sejam essas organizações públicas, privadas ou hospitais da Rede Sentinela. Ademais, nenhuma elabora ou utiliza indicadores de reúso de produtos de uso único em seus estados, de modo a subsidiar ações de controle e adoção de medidas sanitárias relacionadas com o reúso desses produtos.

DISCUSSÃO

Este estudo revela que a problemática da reutilização de dispositivos médicos também é desafiadora para o estado, responsável pela segurança sanitária de seus cidadãos^{21,22,23,24}.

O trabalho em Visa é considerado um serviço em saúde e como tal, requer definições acerca dos agentes, meios de trabalho e seus processos em função dos objetos específicos e deve se ancorar nos referenciais do planejamento, de modo a nortear, definir estratégias de ação e alcançar seus objetivos³².

Observou-se que os serviços de Visa estudados atuam sem nenhum planejamento formalizado objetivando o controle sanitário dos serviços de saúde, e conseqüentemente, do controle do reúso de dispositivos médicos de uso único, apontando que o planejamento das ações ainda é uma lacuna nessas instituições, nas quais, tradicionalmente, os processos de trabalho se ocupam principalmente em dar respostas à demanda espontânea dos segmentos regulados e às situações emergenciais^{2,33}.

Quadro 3. Controle sanitário do reúso de produtos de uso único em hospitais de grande porte. Vigilâncias Sanitárias (Visa) estaduais, 2018.

Casos estudados	Número de hospitais de grande porte que reusam produtos de uso único	Percentual de hospitais de grande porte que reusam produtos de uso único	Percentual de hospitais de grande porte com protocolos validados de reúso de dispositivos médicos	Percentual de hospitais da Rede Sentinela que reusam dispositivos de uso único
Visa 1	Desconhece	Desconhece	Desconhece	Desconhece
Visa 2	Desconhece	Desconhece	Desconhece	Desconhece
Visa 3	Desconhece	Desconhece	Desconhece	Desconhece

Fonte: Elaborado pelas autoras, 2019.



Os profissionais de saúde que atuam no controle sanitário de serviços de saúde das Visa desse estudo possuem formações diversas e especializações, ratificando a multiprofissionalidade da área. Entretanto, nenhuma Visa capacitou seus servidores para o controle sanitário do reúso de dispositivos médicos de uso único, o que concorre para a fragilização da atuação desses profissionais, tendo em vista que o reúso de dispositivos médicos envolve questões complexas relativas não apenas à capacidade funcional dos serviços, mas à expertise acerca da adequação dos processos de limpeza e à esterilização de produtos. Deficiências na capacitação para o entendimento do problema foram citadas pelos profissionais das Visa estudadas entre os dificultadores do controle sanitário do reúso de dispositivos médicos de uso único.

Para que o controle sanitário de serviços de saúde seja efetivo e, especificamente, o controle do reúso de dispositivos médicos, faz-se necessário que o profissional de Visa conheça quais os riscos relacionados com o reúso desses produtos e as condições requeridas para o processamento. Precisa compreender que o processamento de um dispositivo médico, independentemente se é de uso único ou de multiuso, envolve desmontagem, limpeza, inspeção, teste de função, desinfecção, embalagem, esterilização, rotulagem e controles de qualidade para assegurar que esse dispositivo pode ser reusado com segurança. Requer condições fundamentais, tais como: disponibilidade de tecnologia para as atividades do processamento; educação e treinamento de *staffs*; requerimentos ambientais e estruturais; segurança ocupacional; estabelecimento de políticas e procedimentos; certificação de sistemas de gerenciamento de qualidade; teste de segurança e funcionalidade; teste de biocompatibilidade e de exclusão de reações causadas por pirogênicos, além de procedimentos de validação^{13,14,15,16}.

Nesse sentido, o conhecimento da complexidade que abrange o processamento de dispositivos médicos e seus controles é fundamental para que o profissional de Visa possa desenvolver ações orientadas pelo conceito de risco e por evidências científicas, referenciais norteadores das práticas de vigilância sanitária visando a proteção da saúde da população, conforme ditames constitucionais^{1,2}.

Como constatado, as Visa desconhecem a situação do reúso de produtos de uso único, bem como se existem protocolos validados do processamento desses produtos nos serviços hospitalares mais críticos, como os de grande porte e nem mesmo dos hospitais da Rede Sentinela da Anvisa. Isto denota a ausência de quaisquer dados acerca do reúso de dispositivos de uso único e da adequação desses processos nos estados pesquisados. Uma vez que desconhecem como essas práticas são implementadas nos hospitais sob seu controle, faltam para essas Visa bases informacionais que direcionem suas ações, bem como faltam dados que indiquem a adesão dos serviços de saúde às normativas vigentes de regulação de dispositivos médicos, o que pode indicar que essas normativas não são postas em práticas pelos órgãos sanitários estudados.

Adicionalmente, nenhum deles elabora ou utiliza indicadores de reúso de produtos de uso único em seus estados, apontando uma lacuna nos requisitos para as boas práticas de funcionamento de serviços de saúde, como previsto em muitas normativas vigentes, a exemplo da RDC nº 63/2011³⁴, que é aplicada por uma das Visa, conforme informado. Como cobrar indicadores do setor regulado se o órgão fiscalizador não elabora indicadores?

Uma vez que a vigilância sanitária do reúso de dispositivos médicos ocorre como parte de um todo das ações de controle sanitário do serviço de saúde, é possível que os serviços estudados não utilizem estratégias de modo a minimizar entendimentos distintos entre os profissionais sobre os riscos associados ao reúso desses dispositivos. Isso pode contribuir para análises diversificadas a depender do “olhar” do profissional da Visa e favorecer descontinuidades dos processos de avaliação e monitoramento³¹.

A despeito das críticas às normativas vigentes que regulamentam o reúso de produtos de uso único^{25,26,27}, nenhum estado tem norma complementar, elaborada para subsidiar o controle sanitário do reúso desses produtos e facilitar as ações que realizam. Neste sentido, o grande desafio do controle sanitário do reúso de produtos de uso único perpassa não somente um marco regulatório condizente com os riscos potenciais relacionados com o reúso desses dispositivos, mas também pela capacidade organofuncional dos serviços de Visa que, embasados pela legislação e saberes construídos, devem realizar o gerenciamento dos riscos envolvidos nessa prática, sem minimizá-los e tampouco superestimá-los.

CONCLUSÕES

Este estudo alcançou seu objetivo, ao analisar as principais características da situação do controle sanitário do reúso de produtos de uso único em alguns serviços estaduais de Visa, que requer eficácia, não apenas na esfera do planejamento, sistematização e monitoramento das ações desse específico controle sanitário, como também capacitação dos seus profissionais. Esses resultados ratificam a compreensão de que a problemática que envolve o reúso desses produtos, já identificada nos serviços de saúde, tem também implicações para o controle sanitário a ser exercido pelo estado - pelo segmento específico do sistema público de saúde, ou seja, a vigilância sanitária institucionalizada.

Uma limitação desse trabalho reside no fato de não abranger todas as Visa dos estados mais populosos das cinco regiões do país, conforme previsto na metodologia, o que restringe a abrangência dos casos estudados e indica a necessidade de ampliação de estudos nessa temática.

Este estudo também denota que o reúso de produtos de uso único ainda não constitui uma preocupação das Visa estudadas, o que aponta a necessidade de ampliar os debates a respeito desta problemática, que é mundial e cuja relevância, no Brasil, se expressa em normas elaboradas para proteger a saúde da população usuária desses dispositivos, prática de tendência cada vez maior.



REFERÊNCIAS

1. Lucchese G. Globalização e regulação sanitária: os rumos da vigilância no Brasil. Brasília: Fundação Oswaldo Cruz; 2008.
2. Costa EA. Regulação e vigilância sanitária: proteção e defesa da saúde. In: Rouquayrol MA, Silva MGC, organizadores. Epidemiologia & saúde. 8a ed. Rio de Janeiro: MedBook; 2013. p. 461-86.
3. Kraft M. Framework conditions and requirements to measure the technical functional safety of reprocessed medical devices. *GMS Krank Inter.* 2008;3(3):1-5.
4. Grobkopf V, Jakel C. Legal framework conditions for the reprocessing of medical devices. *GMS Krank Inter.* 2008;3(3):6-10.
5. US Food and Drug Administration - FDA. Reprocessing and reuse of single-use devices: review prioritization scheme. Rockville: US Food and Drug Administration; 2000.
6. Health Canada. Therapeutic products directorate health cross: reprocessing of reusable and single-use medical devices. Ottawa: Health Canada; 2004.
7. Day P. What is the evidence on the safety and effectiveness of the reuse of medical devices labelled as single-use only? *Nzhta Tech Brief Series.* 2004;3(2):1-60.
8. US Food and Drug Administration - FDA. Reprocessing medical devices in health care settings: validation methods and labeling: guidance for industry and food and drug administration staff. Rockville: US Food and Drug Administration; 2015.
9. Sloan T. First, do not harm? A framework for evaluation new versus reprocessed medical devices. *J Oper Res Society.* 2010;61(2):191-201. <https://doi.org/10.1057/jors.2008.137>
10. Crawford TC, Eagle KA. Reuse of catheters and devices labeled for single use: evidence recommendations and oversights. *Heart Asia.* 2018;10(2):1-3. <https://doi.org/10.1136/heartasia-2018-011033>
11. The European Medical Technology Industry Association - Eucomed. Eucomed white paper on the reuse of single use devices. Brussels: European Medical Technology Industry Association; 2009[acesso 31 dez 2018]. Disponível em: <http://www.medtecheurope.org>
12. Tassarolo F. Critical issues in reprocessing single use medical devices. In: Proceedings of Causa International Symposium. Eindhoven: 2012[acesso 9 jan 2019]. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/revision_docs/2007-47-eu_eu.pdf
13. Koh A, Kawahara K. Current practices and problems in the reuse of single use device in Japan. *J Med Dent Sci.* 2005;52(1):81-9.
14. Jacobs P, Akpınar I. Single use medical devices: economics issues. *Heart Asia.* 2018;10(2):4-6. <http://doi.org/10.1136/heartasia-2018-011034>
15. Moszczynski A. Is once always enough? Revisiting the single use item. *J Med Ethics.* 2009;35(2):87-90. <http://doi.org/10.1136/jme.2008.025643>
16. Shuman EK, Chenoweth CE. Reuse of medical devices: implications for infection control. *Infect Dis Clin N Am.* 2012;26(1):165-72. <http://doi.org/10.1016/j.idc.2011.09.010>
17. Association of Medical Device Reprocessing - AMDR. Summary: international regulation of single use medical device reprocessing. Washington: Association of Medical Device Reprocessing; 2010.
18. Collier R. Reprocessing single-use devices: an international perspective. *CMAJ.* 2011;183(11):1244. <https://doi.org/10.1503/cmaj.109-3906>
19. Bhatia V, Gupta A, Sharma S, Shandil R, Wadhawan M, Agrawal N et al. Residual contamination and bioburden after reprocessing of single use endoscopic ultrasound needles: an ex vivo study. *Dig Endosc.* 2017;29(2):175-81. <https://doi.org/10.1111/den.12731>
20. US Government Accountability Office - GAO. Reprocessed single-use medical devices: FDA oversight has increased and available information does not indicate that use presents and elevated health risk. Washington: US Government Accountability Office; 2008.
21. Amarante JBM, Toscano CM, Pearson ML, Roth V, Jarvis WR, Levin AS. Reprocessing and reuse of single-use medical devices used during hemodynamic procedures in Brazil: a widespread and largely overlooked problem. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(9):854-8. <https://doi.org/10.1086/59035722>
22. Oliveira AC, Oliveira KA, Noronha AHT, Gomes OMS, Braga FB. Reprocessamento de produtos de uso único nas instituições hospitalares de Belo Horizonte. *REME Rev Min Enf.* 2006;10(2):138-44.
23. Bonfim FMTS, Lima SG, Victor EG. Análise do reprocessamento de cateteres de hemodinâmica em uma capital brasileira. *Rev Bras Cardiol.* 2013;26(1):33-9.
24. Costa EAM, Costa EA. Risco e segurança sanitária: análise do reprocessamento de produtos médicos em hospitais de Salvador, BA. *Rev Saude Publica.* 2012;46(5):800-7. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102012000500006>
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 156, de 15 de fevereiro de 2006. Dispõe sobre o registro, rotulagem e reprocessamento de produtos médicos, e dá outras providências. Diário Oficial União. 16 fev 2006.
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RE N° 2.605, de 11 de agosto de 2006. Lista de produtos médicos enquadrados como de uso único e proibidos de serem reprocessados. Diário Oficial União. 14 ago 2006.
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RE N° 2.606, de 11 de agosto de 2006. Dispõe sobre as diretrizes para elaboração, validação e implantação de protocolos de reprocessamento de produtos médicos e dá outras providências. Diário Oficial União. 14 fev. 2006.
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Consulta pública N° 584, de 20 de dezembro de 2018. Dispõe sobre o enquadramento de dispositivos médicos como de uso único ou reutilizável. Diário Oficial União. 21 dez 2018.



29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Consulta pública N° 585, de 20 de dezembro de 2018. Dispõe sobre boas práticas para o processamento de produtos médicos. Diário Oficial União. 21 dez 2018.
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Consulta pública N° 586, de 20 de dezembro de 2018. Dispõe sobre diretrizes de garantia de qualidade para validação e monitoramento dos processos de esterilização, limpeza e desinfecção automatizada de dispositivos médicos. Diário Oficial União. 21 dez 2018.
31. Yin RK. Estudo de caso: planejamento e métodos. 3a ed. Porto Alegre: Bookman; 2005.
32. Souza GS, Costa EA. Considerações teóricas e conceituais acerca do trabalho em vigilância sanitária, campo específico do trabalho em saúde. Cienc Saude Coletiva. 2010;15(Supl. 3):3329-40. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000900008>
33. Costa EAM. Vigilância sanitária em serviços de saúde: os desafios da prática. Vig Sanit Debate. 2014;2(2):27-33. <https://doi.org/10.3395/vd.v2i2.148>
34. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 36, de 25 de novembro de 2011. Dispõe sobre os Requisitos de Boas Práticas de Funcionamento para os Serviços de Saúde. Diário Oficial União. 26 nov 2011.

Contribuição dos Autores

Costa EAM - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Costa E - Análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.

Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.

Análise longitudinal do tempo de retorno e fatores associados para doação de sangue em primodoadores voluntários

Longitudinal analysis of return time and factors associated for blood donation in first-time donors volunteers

RESUMO

Leonardo Di Colli^{I*} 

Luigi Menoli Di Colli^{II} 

Tiemi Matsuo^{III} 

Juleimar Soares Coelho de Amorim^{IV} 

Introdução: Diferentes fatores inerentes à doação de sangue podem gerar situações que intervêm no retorno dos doadores, as quais, quando não elucidadas e não solucionadas os problemas delas derivados, comprometem a fidelização aos hemocentros. **Objetivo:** Estimar o tempo de retorno à doação de sangue em primodoadores e fatores associados. **Método:** Estudo de delineamento de coorte por meio da análise do Banco de Dados do Hemonúcleo da Regional de Saúde em Apucarana (PR). Foram analisados os prontuários de doadores no período de 1º de janeiro de 2005 a 30 de junho de 2009, cujos retornos foram acompanhados até o ano de 2011. Considerou-se como variáveis dependentes o tempo de retorno para segunda doação e sua frequência após a primeira doação. Foram coletados dados antropométricos, clínicos e laboratoriais e, em seguida, entrevista estruturada. Os dados foram submetidos à análise de sobrevivência de Kaplan-Meier comparando-os pelo teste *log-rank*. O modelo de regressão de risco proporcional de Cox foi utilizado para identificar os fatores de risco associados ao retorno, calculando-se o risco proporcional com intervalo de 95% de confiança (IC95%). **Resultados:** Observou-se uma proporção de retorno de 41,5%, sendo 26,1% dos inaptos temporariamente e 50,0% dos aptos. Doadores que retornaram mais rapidamente foram os Rh negativos, idade menor de 19 anos e com hipotensão arterial. Os riscos proporcionais (RP) para fatores impeditivos do retorno estiveram associados a idade mais avançada (RP = 0,190; IC95% 0,071-0,510), procedência mais distante (RP = 0,276; IC95% 0,124-0,616), hipotensão arterial (RP = 0,540; IC95% 0,385-0,759), comportamento de risco (RP = 0,533; IC95% 0,473-0,601), anemia (RP = 0,402; IC95% 0,348-0,464) e hipertensão arterial (RP = 0,377; IC95% 0,277-0,513). **Conclusões:** Este estudo mostrou diminuição significativa de primodoadores que retornam ao serviço para outras doações e identificou que os jovens e aqueles aptos foram os grupos com maior frequência de retorno. O conhecimento das causas de inaptidão temporária propicia condições para incentivar os inaptos temporários a retornarem para doações futuras.

PALAVRAS-CHAVE: Doadores de Sangue; Bancos de Sangue; Seleção do Doador; Estimativa de Kaplan-Meier; Primodoadores

ABSTRACT

Introduction: Different factors related to blood donation can generate situations that affect their return and, when not elucidated and solved, can compromise loyalty to blood centers. **Objective:** The purpose of this paper was to estimate first-time blood donors return time and associated factors. **Method:** Cohort studies were designed after consulting State Blood Center's database in Apucarana, PR, Brazil. Donor medical records were analyzed from January 1, 2005 to June 30, 2009, and their returns were monitored until the year 2011. It was considered as the dependent variable the turnaround time for second donation and its prevalence after the first donation. Anthropometric, clinical and laboratory data were collected, followed by a structured interview. Data were submitted

^I Seção de Vigilância Sanitária, Ambiental e Saúde do Trabalhador (SCVSAT), 15ª Regional de Saúde de Maringá, Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

^{II} Centro Universitário de Maringá, Maringá, PR, Brasil

^{III} Departamento de Matemática Aplicada, Centro de Ciências Exatas, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil

^{IV} Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* E-mail: leodicolli@gmail.com



to Kaplan-Meier survival analysis comparing them with the log-rank test. The proportional hazards regression Cox model was used to identify risk factors associated with the return, calculating the proportional risk and interval 95% confidence interval (95%CI). **Results:** 41.5% returned: 26.1% temporarily were unfit and 50.0% fit. Donors who returned more quickly were Rh negative, under 19 years old and with hypotension. The proportional risk for the main impeditives were older age (RP = 0.190; 95%CI 0.071-0.510), farther distance (RP = 0.276; 95%CI 0.124-0.616), arterial hypotension (RP = 0.540; 95%CI 0.385-0.759), risky behavior (RP = 0.533; 95%CI 0.473-0.601), anemia (RP = 0.402; 95%CI 0.348-0.464) and arterial hypertension (RP = 0.377; 95%CI 0.277-0.513). **Conclusions:** This study showed a significant decrease in first-time donors who return to the service for other donations and identified that young people and those who were apt were the groups with the highest frequency of return. Knowledge of the causes of temporary inability to donate provides conditions to encourage those temporarily unable to donate to return for future donations.

KEYWORDS: Blood Donors; Blood Centers; Blood Donors Selection; Kaplan-Meier Estimate; First Time Donors

INTRODUÇÃO

O grande desafio dos serviços de hemoterapia no Brasil e no mundo é aumentar a doação de sangue e a manutenção dos estoques. Observa-se no cotidiano e nas evidências científicas que a escassez desse material biológico nos bancos de sangue seja atribuída à grande expansão demográfica planetária, ao envelhecimento populacional, à diminuição da disposição dos jovens saudáveis em realizar a doação e à incidência de acidentes automobilísticos¹.

Os fatores que impulsionam as pessoas a doarem sangue são: a disponibilidade de tempo, os valores éticos, a cidadania, a boa vontade, o altruísmo, a condôlência de quem acompanha a doença do outro, o desejo da cura e a necessidade do cumprimento de um dever esperado pela sociedade². Outros motivos são: a doação prévia, a busca por exames gratuitos, a obrigatoriedade dos serviços militares em levar jovens a doar sangue e o benefício do abono do dia de trabalho^{2,3,4}.

Doadores de primeira vez, ou seja, aqueles indivíduos que se apresentam pela primeira vez no serviço e passam por todo o processo da doação, são chamados de primodoadores⁵. Após a doação, esse grupo comporá uma relação de doadores que poderá ter a presença solicitada periodicamente pelo setor responsável ou que retornem espontaneamente. Estudos que avaliam fatores associados ao retorno com primodoadores permitem uma visão mais próxima da realidade, uma vez que estes doadores não passaram por qualquer processo anterior. Conhecer as características inerentes ao momento da doação de sangue pode ser estratégia para intervir no seu retorno. Ao contrário, quando não elucidados e não solucionados os problemas derivados da doação, estes podem comprometer a fidelização aos hemocentros e consequentemente diminuição de potenciais futuros doadores.

Investigações científicas que estudam determinantes da doação, bem como o seu retorno aos hemocentros, podem subsidiar políticas locais de saúde, o planejamento de campanhas de captação de doadores de sangue e estudos que objetivam demonstrar características dos doadores relacionadas à aptidão clínica e evidenciar os fatores relacionados à decisão de doar sangue⁶. Ainda são incipientes as evidências dos fatores associados ao retorno de primodoadores ao serviço para nova doação. A compreensão desses fatores é fundamental para que se adotem estratégias visando o retorno dos doadores bem como a torná-los fidelizados ao serviço⁷.

Elucidar, portanto, de forma mais detalhada os aspectos que interferiram no retorno dos primodoadores de sangue pode contribuir para a implementação de políticas específicas, favorecendo doações, para que não se comprometa o atendimento aos usuários. Nesse sentido, o objetivo do estudo foi estimar o tempo de retorno à doação de sangue em primodoadores e seus fatores associados entre adultos residentes pertencentes à Regional de Saúde de Apucarana, Paraná.

MÉTODO

Estudo de coorte, exploratório, no qual se utilizou o banco de dados do Sistema Estadual de Informação e Controle Hemoterápico do Paraná (SHTWEB - disponível em: <http://www.shtweb.pr.gov.br/shtweb>), referente aos prontuários de doadores do Hemonúcleo da Regional de Saúde de Apucarana, no Paraná, no período de 1º de janeiro de 2005 a 30 de junho de 2009, cujos retornos foram acompanhados até o ano de 2011. A população estudada foi composta por doadores de sangue de primeira vez, denominados por primodoadores, aptos e inaptos temporários, entre 18 e 65 anos, para representar o universo amostral. Foram excluídos doadores antigos (período anterior a 2005) e aqueles que realizavam doações em outras instituições.

O Hemonúcleo da Regional de Saúde de Apucarana possui capacidade para coletar, fracionar e distribuir o sangue coletado. É responsável pelo fornecimento de sangue e seus componentes para 15 municípios da área de abrangência da Regional de Saúde, cuja população ultrapassa 300 mil habitantes⁸. O serviço possui projetos de captação de doadores desenvolvidos com diferentes parceiros e instituições, como escolas de ensino fundamental e médio, universidades, empresas, clubes de serviço, entre outros.

Considerou-se como variáveis dependentes o tempo de retorno para segunda doação (tempo médio decorrido entre a primeira doação e o retorno para a segunda doação) e a prevalência de retorno no primeiro ano após a primeira doação. Aqueles que não retornaram durante o período de seguimento previsto na pesquisa foram excluídos da análise.

Os candidatos à doação foram classificados de acordo com as i) características demográficas: sexo (masculino/feminino),



faixa etária (até 19 anos, de 20 a 29 anos, de 30 a 39 anos, de 40 a 49 anos, de 50 a 59 anos e 60 anos ou mais), estado civil (casado, união estável, divorciado, viúvo e solteiro); ii) local de procedência (município de Apucarana, Regional de Saúde de Apucarana, outras regionais, outros estados); iii) condição sanguínea: aptidão clínica (aptos/inaptos), tipagem sanguínea e fator Rh (sistema ABO positivo e negativo); e iv) causas de inaptidão: anemia, comportamento de risco, hipotensão ou hipertensão. Essas variáveis comportaram-se como independentes e as informações relativas à data de nascimento, estado civil, local de residência e sexo foram confrontadas com a ficha de cada doador. Extraíu-se do programa SHTWEB os dados relacionados às causas de inaptidão, tipo sanguíneo e serviço hemoterápico em que o doador compareceu para efetuar nova doação.

Entre as características que definiram a casuística do presente estudo, considerou-se: indivíduos com peso igual ou superior a 50 kg, aprovados nas três etapas realizadas para a doação segura, a saber: (a) pré-doação ou triagem clínica; (b) auto-exclusão, espontânea e sigilosa, respondida pelo doador; e (c) exames sorológicos, a fim de detectar doenças transmissíveis. A triagem só considerou aptos voluntários que preencheram os critérios para doação segura, conforme exigido na Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RDC Anvisa) nº 153, de 14 de junho de 2004⁹. Nessa etapa, foram coletados dados antropométricos, clínicos e laboratoriais e entrevista estruturada com questões referentes à história de doença prévia ou atual, cirurgias realizadas e vulnerabilidade a doenças sexualmente transmissíveis. Nos casos em que se verificaram restrições, o candidato a doador foi considerado temporária ou definitivamente inapto¹⁰.

As medidas clínicas foram aferidas por profissional capacitado e treinado, adotando-se como parâmetros para inaptidão temporária por hipertensão os valores de pressão sistólica maior que 140 mmHg e diastólica maior que 90 mmHg, no momento da triagem. Porém, foram excluídos candidatos com valores maiores que 180 mmHg e 100 mmHg para sistólica e diastólica, respectivamente, conforme orientações da Portaria do Ministério da Saúde nº 1.353, de 13 de junho de 2011¹¹. Quanto à inaptidão por hipotensão, adotou-se 100 mmHg e 60 mmHg para as pressões sistólica e diastólica, respectivamente. A pressão arterial foi aferida no mínimo 30 min após a última ingestão de cafeína ou uso de cigarro, usando-se esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (Tycos 5097-30, EUA) e estetoscópio Littman Cardiology II (EUA). Foram realizadas três medidas, após 5 min de repouso, com intervalos de 2 min.

Para caracterização de anemia/hematócrito baixo, adotou-se, como ponto de corte, valores de hemoglobina igual ou inferior a 12,0 g/dL ou hematócrito igual ou inferior a 38,0%⁹. Foram classificados com comportamento de risco doadores em contato sexual com parceiro não fixo nos últimos 12 meses; autoexclusões, em que o doador entendia por si próprio que oferecia riscos à doação oriundos de sexo em troca de dinheiro ou de droga; sexo com parceiro ocasional ou desconhecido; violência sexual; relação sexual com pessoa portadora de infecção pelo HIV, hepatite B, hepatite C ou outra infecção de transmissão sexual e sanguínea; histórico

de encarceramento ou confinamento obrigatório não domiciliar superior a 72 h; *piercing*, tatuagem ou maquiagem definitiva sem condições de avaliação quanto à segurança do procedimento realizado; parceiro de pacientes em programa de terapia renal substitutiva e de pacientes com história de transfusão de hemocomponentes ou derivados; histórico de acidente com material biológico e que, em consequência, tenha apresentado contato de mucosa e/ou pele não íntegra com o referido material biológico¹¹.

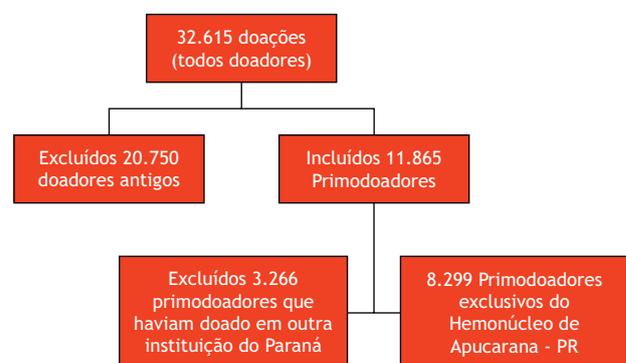
Para a análise dos dados, montou-se uma coorte retrospectiva de doadores de repetição acompanhados até a finalização da coleta de dados, analisando-se o tempo e a proporção até o último retorno, de acordo com as variáveis independentes. O tempo para retorno global e de acordo com as categorias das variáveis do estudo, após a primeira doação, foi avaliado pela curva de sobrevivência de Kaplan-Meier, e as comparações das variáveis foram apuradas pelo teste *log-rank*. O modelo de regressão de risco proporcional de Cox foi utilizado para identificar os fatores de risco associados ao retorno após a primeira doação, calculando-se o risco proporcional e intervalo de 95% de confiança (IC95%). Em todos os testes adotou-se o nível de significância de 5% e toda a análise estatística foi realizada por meio do pacote estatístico SPSS versão 19.0.

O projeto de pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Estadual de Saúde do Paraná/Hospital do Trabalhador, conforme o Parecer nº 185/2010, de 29 de abril de 2010.

RESULTADOS

De um total de 32.615 doadores no período de 2005 a 2009, foram selecionados para o presente estudo 11.865 primodoadores, excluindo-se aqueles inaptos sorologicamente e definitivos. Dentre os selecionados, verificou-se, pelo SHTWEB, que havia 3.266 doadores que tinham doado sangue pelo menos uma vez em outro serviço dentro do próprio Estado, não sendo considerados, por conseguinte primodoadores, razão pela qual foram excluídos. A amostra do estudo, ao final, foi composta por 8.299 candidatos exclusivos do Hemonúcleo da Regional de Saúde em Apucarana (Figura 1).

O tempo médio estimado para os que retornaram no período do seguimento foi de 1.521 dias (IC95% 1.499 a 1.542 dias). Em todo



Fonte: Banco de dados do Hemonúcleo de Apucarana (HEMAP)/SHTWEB.

Figura 1. Fluxograma de definição da população de estudo.

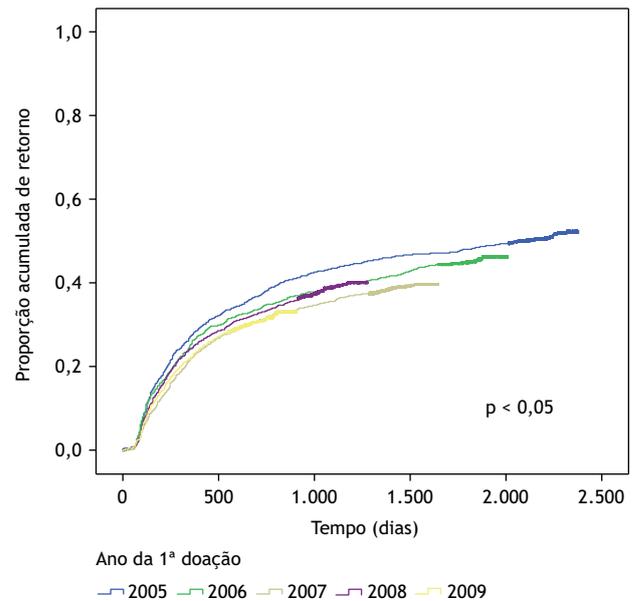


o período do estudo, a proporção de primodoadores de 2005 que retornou foi de 50,9%, esta proporção decresceu com os anos (Tabela 1). A frequência acumulada de retorno dos primodoadores está apresentada na Figura 2.

Observou-se que, no prazo de 12 meses após a primeira doação, apenas 27,8% dos doadores de 2005 retornaram para a segunda doação e que nos anos posteriores houve pequena queda de retorno, chegando a 22,7% em 2009. A análise de tendência pelo teste qui-quadrado mostrou queda estatisticamente significativa (χ^2 tendência = 12,07; $p < 0,001$) na proporção de retornos com o passar dos anos, cuja proporção em 12 meses reduziu-se em 18,0% no período (Tabela 2).

A partir dos resultados apresentados na Tabela 3, observou-se que as variáveis associadas aos menores tempos médios de retorno foram a faixa etária dos mais jovens (1.288 dias) em relação às outras faixas etárias, solteiros (1.448 dias), inaptidão temporária (1.352 dias), inaptidão por hipotensão (que retornaram em média de 1.665 dias após a doação) e doadores com comportamento de risco (1.719 dias). O tempo apresentado foi superior para a segunda doação dos doadores de tipo sanguíneo B Positivo (1.503 dias) ($p < 0,001$) e para os inaptos temporários devido à hipertensão (1.938 dias). Observou-se maior frequência de homens (42,4%), jovens menores de 19 anos (51,9%), solteiros (44,6%), residentes no município de Apucarana (43,3%), portadores de sangue AB Negativo (80,0%), doadores aptos (50,0%) e com hipotensão arterial como causa de inaptidão (32,4%). Os idosos apresentaram a menor proporção de retorno no período estudado (13,9%), na qual houve uma redução significativa ($p < 0,001$). A proporção de retorno também diminuiu quanto aos doadores do tipo B Positivo (43,0%) e quanto àqueles que obtiveram como causa de inaptidão à hipertensão arterial (19,4%).

Após 12 meses de seguimento, a proporção de retorno foi maior entre os homens, porém sem associação estatisticamente significativa ($p = 0,113$), e os primodoadores viúvos (33,3%). Quando analisadas essas proporções pelo local de procedência, do total de doadores residentes no município de Apucarana, 26,7% retornaram e, no período, dos doadores de outros estados da



Fonte: Banco de dados do Hemonúcleo de Apucarana HEMAP/SHTWEB.

Figura 2. Proporção acumulada de retorno dos primodoadores de sangue segundo o ano de doação (2005 a 2009) no Hemonúcleo da Regional de Saúde de Apucarana (PR).

Tabela 1. Tempo médio para o primeiro retorno após a primeira doação e proporção de retorno dos primodoadores do Hemonúcleo da Regional de Saúde de Apucarana (PR) no período de 2005 a junho de 2011, por ano de doação.

Ano	Total de doadores	Retornos	Tempo médio em dias (IC95%)	Proporção de retorno (%)
2005	1.805	919	1.433 (1.387-1.479)	50,9
2006	1.502	682	1.316 (1.274-1.357)	45,4
2007	1.985	771	1.168 (1.140-1.195)	38,8
2008	1.782	690	916 (894-939)	38,7
2009	1.225	385	703 (686-721)	31,4
Total	8.299	3.447	1.521 (1.499-1.542)	41,5

Fonte: Banco de dados do Hemonúcleo de Apucarana (HEMAP)/SHTWEB.
IC95%: intervalo de 95% de confiança.

Tabela 2. Proporção de retorno dos primodoadores do Hemonúcleo da Regional de Saúde de Apucarana (PR) nos 12 meses após a doação no período de 2005 a junho de 2011, por ano de doação.

Ano	Total de doadores	Retornos	Proporção de retorno (%)
2005	1.805	502	27,8
2006	1.502	396	26,4
2007	1.985	443	22,3
2008	1.782	440	24,7
2009	1.225	278	22,7
Total	8.299	2.059	24,8

Fonte: Banco de dados do Hemonúcleo de Apucarana HEMAP/SHTWEB.
 χ^2 tendência = 12,07; $p < 0,001$.



Tabela 3. Proporção e tempo médio para o primeiro retorno após doação dos primodadores do Hemonúcleo da Regional de Saúde de Apucarana (PR), 2005 a 2011, conforme características sociodemográficas, procedência, tipo sanguíneo e aptidão.

	Total de doadores	Retornos	Tempo médio/dias (IC95%)	Proporção de retorno (%)
Sexo				
Masculino	4.479	1.898	1.505 (1.476-1.535)	42,4
Feminino	3.820	1.549	1.539 (1.507-1.571)	40,5
Faixa etária (anos)				
19 ou menos	2.268	1.177	1.288 (1.245-1.330)	51,9
20 a 29	3.341	1338	1.559 (1.525-1.592)	40,0
30 a 39	1.505	547	1.634 (1.585-1.684)	36,3
40 a 49	862	294	1.675 (1.611-1.740)	34,1
50 a 59	287	86	1.754 (1.646-1.862)	30,0
60 ou mais	36	05	2.045 (1.801-2.288)	13,9
Estado civil				
Solteiro	4.583	2.044	1.448 (1.419-1.478)	44,6
Casado	3.080	1.166	1.611 (1.577-1.646)	37,9
União estável	316	119	1.592 (1.482-1.701)	37,7
Divorciado	237	83	1.636 (1.510-1.762)	35,0
Viúvo	72	30	1.486 (1.482-1.701)	41,7
Procedência				
Apucarana	4.735	2.049	1.448 (1.419-1.478)	43,3
Regional de Apucarana	2.573	1.044	1.611 (1.577-1.646)	40,6
Outras regionais	926	342	1.592 (1.482-1.701)	36,9
Outros estados	44	6	1.636 (1.510-1.762)	13,6
Não consta	21	6	1.486 (1.482-1.701)	28,6
Tipo sanguíneo				
A Negativo	263	130	1.319 (1.199-1.439)	49,4
A Positivo	1.941	965	1.356 (1.311-1.402)	49,7
B Negativo	87	49	1.220 (1.010-1.430)	53,3
B Positivo	563	242	1.503 (1.421-1.586)	43,0
AB Negativo	15	12	557 (247-867)	80,0
AB Positivo	185	83	1.458 (1.314-1.603)	44,9
O Negativo	337	178	1.282 (1.171-1.392)	52,8
O Positivo	2.390	1.178	1.370 (1.329-1.410)	49,3
Não realizado	2.518	610	1.869 (1.834-1.903)	24,2
Aptidão				
Aptos	5.361	2.680	1.353 (1.325-1.380)	50,0
Inaptos	2.938	767	1.833 (1.815-1.930)	26,1
Causas de inaptidão				
Anemia	866	213	1.873 (1.815-1.930)	24,6
Comportamento de risco	980	307	1.719 (1.829-2.048)	31,3
Hipertensão	217	42	1.938 (1.659-1.779)	19,4
Hipotensão	105	34	1.665 (1.482-1.847)	32,4
Outras	770	171	1.980 (1.847-1.869)	22,2

Fonte: Banco de Dados do Hemonúcleo de Apucarana HEMAP/SHTWEB.
IC95%: intervalo de 95% de confiança.

federação, apenas 11,4% retornaram ainda no primeiro ano. Os doadores de fator Rh negativos foram os que mais retornaram (36,8%), sendo os dos tipos O (35,0%) e A (30,4%) os mais representativos. A proporção de retorno foi a de 30,4% para os aptos e a de 14,6% para os inaptos.

Conforme se verifica na Tabela 4, a análise das variáveis no modelo de regressão de Cox de risco proporcional demonstrou

em relação ao retorno que a associação do sexo ($p = 0,109$), do estado civil ($p = 0,113$) e da procedência do próprio município não apresentou diferença estatística ($p = 0,073$). Associou-se significativamente o primeiro retorno às variáveis dependentes faixa etária e causas de inaptidão ($p < 0,001$). Todas as idades superiores a 19 anos apresentaram os valores de risco proporcional menores, sendo esta a categoria de doadores que apresentou maior frequência de retorno.



Tabela 4. Fatores associados à ocorrência do retorno para doação em primodoadores pelo modelo de regressão de Cox.

Fatores	Risco proporcional	IC95% Exp(B)		Valor de p
		Inferior	Superior	
Sexo			0,109	
Feminino	1,000	-	-	-
Masculino	0,944	0,879	1,013	0,109
Faixa etária (anos)			< 0,001	
19 ou -	1,000	-	-	-
20 a 29	0,675	0,622	0,734	< 0,001
30 a 39	0,602	0,534	0,680	< 0,001
40 a 49	0,584	0,503	0,678	< 0,001
50 a 59	0,543	0,427	0,690	< 0,001
60 ou +	0,190	0,071	0,510	0,001
Estado civil			0,113	
Casado	1,000	-	-	-
União estável	0,994	0,821	1,204	0,954
Divorciado	1,139	0,909	1,427	0,257
Viúvo	1,534	1,055	2,231	0,025
Solteiro	1,062	0,969	1,164	0,196
Procedência			0,073	
Apucarana	1,000	-	-	-
Regional de Apucarana	0,934	0,866	1,007	0,073
Outras Regionais	0,794	0,707	0,891	< 0,001
Outro Estado	0,276	0,124	0,616	0,002
Causa de inaptidão			< 0,001	
Apto	1,000	-	-	-
Hipotensão arterial	0,540	0,385	0,759	< 0,001
Comp. de risco	0,533	0,473	0,601	< 0,001
Anemia	0,402	0,348	0,464	< 0,001
Hipertensão arterial	0,377	0,277	0,513	< 0,001
Outras	0,375	0,321	0,438	< 0,001

Fonte: Banco de Dados do Hemonúcleo de Apucarana (HEMAP)/SHTWEB.
RP: Risco Proporcional; IC95%: intervalo de 95% de confiança.

Em relação à procedência, verificou-se que os doadores pertencentes à Regional de Saúde apresentaram maior probabilidade de retorno que os doadores residentes em municípios de outras regionais e estados. Todas as causas de inaptidão apresentaram menor probabilidade de retorno que os doadores aptos. Em relação aos doadores inaptos, o risco proporcional mostrou-se aumentado em indivíduos com hipotensão e comportamento de risco. Os doadores com hematócrito baixo e os com hipertensão tiveram menor retorno comparado àqueles que retornaram por outras causas de inaptidão hipotensão e comportamento de risco.

DISCUSSÃO

O modelo de análise de sobrevivência utilizado neste estudo para verificar a proporção de retorno de primodoadores é de grande utilidade nos bancos de sangue, porque fornece informações de subgrupos populacionais com maior e menor probabilidade de retorno bem como o tempo para uma nova doação. Assim, esse conhecimento possibilita estratégias de fidelização de doadores.

Lourençon et al.¹², comparando diferentes modelos para estudo de retorno de doadores, entre eles o modelo das curvas de Kaplan-Meier, validaram este, considerando-o também método adequado para realização de tais pesquisas.

A redução da proporção de retorno dos primodoadores nos 12 meses após a doação foi significativa no presente estudo, demonstrou uma queda média de 18,0% de doadores quando analisados o último e o primeiro ano do estudo. Essa queda revela que os doadores estão deixando de comparecer ao serviço para nova doação, o que implica redução nas doações anuais, comprometendo possivelmente as demandas populacionais. Contudo, quando não houver o retorno do primodoador voluntário, os serviços de hemonúcleo convidam periodicamente para uma nova doação. Seguindo a mesma metodologia, Martelli et al.¹³, em estudo com primodoadores, consideraram que as causas referentes às diferentes inaptidões se aproximam da população em geral.

Schreiber et al.¹⁴ encontraram valores semelhantes quanto ao não retorno em seis anos após a primeira doação: 63,0% dos primodoadores do sexo masculino e 60,0% do feminino. Em pesquisa



realizada no Hemocentro Público de Recife (PE) também foram observadas semelhanças, contudo se verificou que os homens se tornam doadores de repetição com frequência significativamente maior que as mulheres, devido ao fato de elas adotarem padrão esporádico de doação⁵. Essa frequência foi também observada em doadoras de Apucarana, porém num prazo razoável, sendo provável que o aprazamento seja maior em mulheres: 60 dias para homens e 90 dias para mulheres¹¹.

A primeira faixa etária analisada compreendeu primodoadores de 19 anos ou menos. Considerando que foram incluídos jovens a partir dos 18 anos, observou-se que este grupo com pequena variação na faixa etária, foi expressivo e, representado por 2.268 pessoas (27,0% da casuística do estudo). Este é um resultado que merece atenção, pois sugere que uma considerável parte das pessoas começa o ciclo de doação de sangue tão logo a legislação permita, proporcionando uma reserva do número de doadores em uma população específica. Ademais, observou-se igualmente que primodoadores mais jovens retornam mais rapidamente ao serviço, corroborando evidência anterior¹⁵. Pesquisa de Notari et al.¹⁵, em norte-americanos, defendeu que pessoas de 16 e 17 anos apresentam alta proporção de retorno, possivelmente por sofrer maior influências das mídias em campanhas em centros educacionais. Logo, esforços para implementar ações voltadas a esse público em muito podem contribuir para o aumento da reserva de sangue em hemocentros.

Para o caso do Brasil, com a liberação para menores de 18 anos de idade se tornarem doadores¹¹, as campanhas devem mobilizar as crianças e jovens à cultura de doação. Entretanto, o enfoque educacional deve considerar o comportamento de risco para doenças sexualmente transmissíveis, assim como a prevenção quanto a essas condições de risco, viabilizando uma doação segura com aproveitamento total dos seus hemocomponentes. Zago, Silveira e Dumith¹⁶ verificaram o grupo de pessoas para doação e constataram que os indivíduos mais jovens talvez não tenham adquirido uma consciência e/ou maturidade suficiente para reconhecer a importância das doações regulares, apesar de serem mais saudáveis e provavelmente mais informados, sendo necessários incentivos específicos visando à fidelização de doadores. A alta taxa de retorno nessa faixa etária, observada nos diferentes estudos e constatada neste, também é explicada por fatores que extrapolam sentimentos altruístas, como, por exemplo: a busca por exames gratuitos e a obrigatoriedade dos serviços militares de incentivar os jovens a doar sangue.

A distância geográfica é um dos fatores determinantes para o retorno de doadores. Os dados apurados revelam que os residentes no próprio município da instituição ou nas proximidades apresentaram mais frequência de retorno do que os que moravam mais distante (81,5%). Entretanto, Schlumpf et al.¹⁷ sugeriram que 62,0% dos doadores não retornam ao mesmo serviço de coleta. Neste sentido, pode-se considerar que a situação de município-sede favorece a fidelização dos candidatos. Para Santos e Stipp², a origem do doador constitui importante indicador que deve ser considerado pelo serviço de hemoterapia no planejamento de estratégias para o seu retorno.

Considerando os anos sequenciais à primeira doação, os resultados mostraram taxa de retorno de primodoadores entre 22,7% e 27,8%. Verificou-se que 50,0% dos aptos na primeira doação retornaram, em contraste com os doadores inaptos temporários, cujo regresso foi de apenas 26,1%. Custer et al.¹⁸ encontraram valores semelhantes, porquanto 47,0% dos primodoadores aptos e 25,0% dos inaptos temporários voltaram para posterior doação. Misje, Bosnes e Heier¹⁹, na Noruega, evidenciaram uma taxa de 36,0% de retorno num período de acompanhamento de 4 a 6 anos após a primeira doação. Em candidatos norte-americanos, Schreiber et al.¹⁴ constataram 32,0% de retorno entre primodoadores e apenas 8,0% de doadores regulares. Observa-se que tanto entre aptos quanto entre inaptos o retorno é baixo. Entretanto, esperar-se-ia que os aptos apresentassem maior proporção, uma vez que já passaram pelo processo de doação e conhecem as condições de saúde exigidas para o ato. Em relação aos doadores inaptos, verificou-se durante o período estudado que as inaptidões temporárias inibiram sobremaneira o retorno para posterior doação.

Quando verificadas as principais causas de inaptidão selecionadas para análise de sobrevivência, notou-se que a hipertensão é a causa de menor proporção e maior tempo médio de retorno. Esta condição pode ser explicada pelo fato de os doadores hipertensos serem mais velhos, os quais geralmente são encaminhados imediatamente para acompanhamento e, de acordo com critério clínico, são aconselhados a não mais doarem, impedindo-se assim o seu retorno.

A categoria dos inaptos temporários influencia a probabilidade de futuro retorno dos doadores. As influências impeditivas do retorno ainda não estão satisfatoriamente compreendidas²⁰. Neste estudo, verificou-se uma menor chance de retorno dos doadores inaptos (sob quaisquer das causas de inaptidão estudadas em relação ao retorno) quando comparada aos casos de doadores aptos. A anemia ou hematócrito baixo foi a segunda causa com menor taxa de retorno. Esse resultado é semelhante ao detectado no estudo realizado no *Blood Centers of the Pacific and the University of California at San Francisco*, segundo o qual 29,0% dos primodoadores que apresentaram esta causa como inaptidão temporária realizaram uma segunda doação¹⁸. Apesar dessa negativa, enfatiza-se o investimento em ações voltadas ao retorno desses doadores, uma vez que eles saem do serviço de hemoterapia com encaminhamento para tratamento dessa inaptidão. O profissional triador orienta aos doadores sobre a reposição de suplemento de ferro, alimentação adequada e controle da pressão arterial, embora não seja esta a função do hemonúcleo. O período dado à correção dessas causas é curto e o doador é orientado a voltar ao serviço para novos exames.

O hiato de tempo compreendido entre a data da ciência de inaptidão e a doação posterior depende principalmente da causa da inaptidão, intervalo que pode variar de um dia a um ano. Para os casos de instabilidade da pressão arterial, recomenda-se apenas um dia, pois pode tratar-se de um episódio momentâneo, em que o doador, comparecendo e estando com esta condição normalizada, poderá submeter-se novamente à doação^{7,9}. Doadores com hipertensão como causa de inaptidão não devem ser descartados, dado



que a análise de sobrevivência revela menor tempo de retorno ao serviço para estes candidatos. Isso explica porque esta causa de inaptidão está entre as faixas etárias contendo os mais jovens, situando-se entre aquelas em que há maior possibilidade de retorno.

Nossos resultados mostraram que as variáveis sexo, estado civil, tipo sanguíneo e fator Rh não foram associadas ao retorno dos primodoadores. Corroborando nossos resultados, Owbny et al.²¹, em delineamento epidemiológico similar, diferiram apenas em relação aos tipos sanguíneos. Segundo os autores, doadores cujo sangue é Rh negativo retornam mais frequentemente e podem repetir até seis doações a mais que fator Rh positivo, talvez porque sejam convocados pelo hemocentro. A raridade de sangue Rh negativo é alvo para campanhas de captação desses doadores no sentido de manter estoque de sangue para situações de urgência. Diferentemente, em estudo de Notari et al.¹⁵, doadores do grupo “O” retornaram mais frequentemente. A justificativa dessa diferença fundamenta-se no esforço concentrado do serviço no recrutamento para somar maior percentual do grupo de doadores fenotipados e na garantia de transfusão de sistemas sanguíneos mais compatíveis. Conhecendo-se o tipo sanguíneo e fator Rh na taxa de retorno, uma estratégia para os bancos de sangue poderia ser enviar lembretes por mídias sociais aos voluntários convidando-os a nova doação, direcionadas de acordo com a demanda por bolsas de sangue de tipos sanguíneos específicos.

Segundo Godin et al.⁴, pessoas que já doaram sangue em algum momento de sua vida têm maior probabilidade de voltar a doar em curto espaço de tempo, geralmente em seis meses. Portanto, deve-se levar em consideração para o recrutamento de doadores a experiência de doação passada. Para os serviços de hemoterapia, a captação de doadores temporariamente inaptos

e a captação daqueles que já tenham doado pelo menos uma vez podem ser estratégias que favoreçam o rápido retorno de doadores, estabelecendo um comportamento de regularidade, conforme aponta Schreiber et al.¹⁴.

CONCLUSÕES

Este estudo de retorno de primodoadores indica a importância do recrutamento imediato de doadores uma vez que houve tendência de diminuição significativa de seu retorno no primeiro ano após a doação. A análise de regressão permitiu concluir que a idade, a procedência e as causas de inaptidão estão associadas ao não retorno dos doadores. Conforme os resultados dos primodoadores que retornaram para segunda doação, verificou-se que a maioria retornou ao próprio serviço, metade dos aptos não retornou e os jovens retornaram mais rapidamente para nova doação e em maior proporção se comparados às demais faixas etárias.

As inaptidões temporárias não impedem que o doador retorne a doar e, se devidamente reavaliado, tornando-se apto, poderá ser doador habitual e fidelizado ao serviço. Além disso, um retorno voluntário precoce daqueles aptos para os primeiros retornos fornece ao serviço de hemoterapia informações positivas sobre a possibilidade de conversão de um doador ao *status* de doador regular. Neste sentido, esta análise oferece uma indicação da necessidade de revisar as estratégias de recrutamento usadas por muitos hemocentros. Por fim, o conhecimento das causas de inaptidão temporária propicia condições para incentivar os inaptos temporários a retornarem para doações futuras e, assim, contribuir para manutenção dos estoques de hemocomponentes dos bancos de sangue.

REFERÊNCIAS

1. Ringwald J, Zimmermann R, Eckstein R. Keys to open the door for blood donors to return. *Transfus Med Rev*. 2010;24(4):295-304. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2010.05.004>
2. Santos NLP, Stipp MAC. O itinerário de doadores de sangue: reflexões acerca da micropolítica no cuidado de enfermagem. *Physis*. 2011;21(1):283-98. <https://doi.org/10.1590/S0103-73312011000100017>
3. Moura AS, Moreira CT, Machado CA, Vasconcelos Neto JA, Machado MFAS. Doador de sangue habitual e fidelizado: fatores motivacionais de adesão ao programa. *Rev Bras Promoc Saude*. 2006;19(2):61-7. <https://doi.org/10.5020/963>
4. Godin G, Sheeran P, Conner M, Germain M, Blondeau D, Gagné C et al. Factor explaining the intention to give blood among the general population. *Vox Sang*. 2005;89(3):140-9. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2005.00674.x>
5. Araújo FMR, Feliciano KVO, Mendes MFM, Figueira JN. Doadores de sangue de primeira vez e comportamento de retorno no hemocentro público do Recife. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(5):384-90. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010000500011>
6. Caram C, Monteiro-de-Castro MS, Caiáffia WT, Oliveira CL, Proietti ABFC, Almeida MCM et al. Distribuição espaço-temporal dos candidatos à doação de sangue da fundação hemominas, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, nos anos de 1994 a 2004. *Cad Saude Publica*. 2010;26(2):229-39. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2010000200003>
7. Ministério da Saúde (BR). Caderno de informação sangue e hemoderivados. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Tabela estimativa da população residente nos municípios brasileiros com data de referência em 1º de julho de 2011. Brasília: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010[acesso 19 jan 2011]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2011/POP2011_DOU.pdf
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 153, de 14 de junho de 2004. Determina o regulamento técnico para os procedimentos hemoterápicos. Diário Oficial União. 24 jun 2004.



10. Dorlhiac-Llacer PE. Doação de sangue e testes laboratoriais no sangue do doador. In: Chamone DAF, Novaretti MCR, Dorlhiac-Llacer PE. Manual de transfusão sanguínea. São Paulo: Roca; 2001. p. 1-8.
11. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 1.353, de 13 de junho de 2011. Aprova o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. Diário Oficial União. 14 jun 2011.
12. Lourençon AF, Almeida RGS, Ferreira O, Martinez EZ. Evaluation of the return rate of volunteer blood donors. Rev Bras Hematol Hemoter. 2011;33(3):190-4. <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20110052>
13. Martelli CMT, Andrade ALSS, Cardoso DDP, Silva SA, Zicker F. Considerações metodológicas na interpretação do rastreamento sorológico da hepatite B em doadores de sangue. Rev Saude Publica. 1991;25(1):11-6. <https://doi.org/10.1590/S0034-89101991000100003>
14. Schreiber GB, Sharma UK, Wright DJ, Glynn SA, Ownby HE, Tu Y et al. First year donation patterns predict long-term commitment for first-time donors. Vox Sang. 2005;88(2):114-21. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2005.00593.x>
15. Notari IV EP, Zou S, Fang CT, Eder AF, Benjamin RJ, Dodd RY. Age-related donor return patterns among first-time blood donors in the United States. Transfusion. 2009;49(10):2229-36. <https://doi.org/10.1111/10.1111/j.1537-2995.2009.02288.x>
16. Zago A, Silveira MF, Dumith SC. Blood donation prevalence and associated factors in Pelotas, Southern Brazil. Rev Saude Publica. 2010;44(1):112-20. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000100012>
17. Schlumpf KS, Glyn SA, Schreiber GB, Wright D, Randolph Steele W, Tu Y et al. Factor influencing donor return. Transfusion. 2008;48(2):264-72. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01519.x>
18. Custer B, Chinn A, Hirschler NV, Busch MP, Murphy EL. The consequences of temporary deferral on future whole blood donation. Transfusion. 2007;47(8):1514-23. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01292.x>
19. Misje AH, Bosnes V, Heier HE. Gender differences in presentation rates, deferrals and return behavior among norwegian blood donors. Vox Sang. 2010;98(3):e241-8. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2009.01267.x>
20. Custer B, Schlumpf KS, Wright D, Simon TL, Wikinson S, Ness PM et al. Donors return after temporary deferral. Transfusion. 2011;51(6):1188-96. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02989.x>
21. Ownby HE, Kong F, Watanabe K, Tu Y, Nass CC. Analysis of donor return behavior: retrovirus epidemiology donor study. Transfusion. 1999;39(10):1128-35. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1999.39101128.x>

Agradecimento

Ao Professor Doutor Luiz Cordoni Junior (*in memoriam*) da Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, pela proficiente orientação na execução e conclusão deste trabalho.

Colaboração dos autores

Di Colli L - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Di Colli LM - Estruturação, análise do trabalho e revisão final. Matsuo T - Análise e interpretação dos dados. Amorim JSC - Análise, interpretação e redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.

Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.

Monitoramento e avaliação da qualidade da água de solução alternativa coletiva de abastecimento de escolas públicas do município de Itatiba, SP

Monitoring and evaluation of alternative collective solution for water supply for public schools in Itatiba, SP

RESUMO

Maria Isabel Andrekowisk Fiorvanti^I 

Paulo Henrique Leuteviler Pereira^I 

Maria Aparecida Moraes Marciano^I 

Vitor Lacerda Sanches^{II} 

Cecília de Oliveira Franco Ferreira^{III} 

Elaine Marra de Azevedo Mazon^{I,*} 

Introdução: A segurança do abastecimento de água é de extrema importância para a saúde pública, principalmente para crianças que, em idade escolar, podem permanecer de 5 h a 8 h por dia nas escolas. A água pode conter uma variedade de contaminantes que, em níveis elevados, têm sido associados ao aumento de uma série de doenças em crianças. **Objetivo:** Avaliar durante 12 meses a qualidade das águas de poços utilizadas como soluções alternativas coletivas de abastecimento em dez escolas públicas do município de Itatiba (SP). **Método:** Foram coletadas amostras de água de poço, de reservatório e de bebedouro, totalizando 100 amostras, sendo analisados parâmetros químicos, físicos, organolépticos e microbiológicos previstos na Portaria de Consolidação n° 5, de 28 de setembro de 2017, anexo XX. Adicionalmente foi realizada uma pesquisa quanto à presença de matérias estranhas, incluindo os protozoários *Cryptosporidium* spp. e *Giardia* spp. **Resultados:** Três escolas exibiram resultados em acordo com a legislação. As demais apresentaram presença de microrganismos como bactérias (29,0% de coliforme total e 9,0% de *Escherichia coli*, no total de amostras analisadas) e protozoários (15,0%), além de resultados acima do valor máximo permitido (VMP) para cor aparente (8,0%), turbidez (11,0%), Fe (12,0%), Zn e Pb (5,0%). **Conclusões:** Os resultados em desacordo com a legislação interferem na qualidade das águas oferecidas nas escolas, estando associados à falta de investimento na infraestrutura dos poços e cloração da água, sendo observado um diferencial na escola que possui parceria com a empresa de tratamento de água do município. Esta parceria deve ser mantida e, se possível, expandida para as demais escolas.

PALAVRAS-CHAVE: Potabilidade; Protozoário; Reação em Cadeia da Polimerase; Saneamento; Criança

ABSTRACT

Introduction: Security of water supply is extremely important for public health, especially for school-age children who can stay in schools for five to eight hours a day. Water can contain a variety of contaminants that, at high levels, have been linked to a range of diseases in children. **Objective:** To evaluate, during 12 months, the quality of well water used as collective alternative supply solutions in 10 public schools in the city of Itatiba (SP). **Method:** Samples of water from the well, reservoir and drinking water were collected, totaling 100 samples, and chemical, physical, organoleptic and microbiological parameters provided for in Consolidation Ordinance No. 5, of September 28, 2017, Annex XX, were analyzed; additionally, a research was done related to the presence of foreign matter and protozoa *Cryptosporidium* spp. and *Giardia* spp. **Results:** Only three schools presented results in accordance with the legislation; the other had the presence of microorganisms (29.0% of total coliform and 9.0% of *E. coli*, in the total of analyzed samples), protozoa (15.0%), and of results above the maximum permitted value (MPV) for apparent color (8.0%), turbidity (11.0%), Fe (12.0%), Zn and Pb (5.0%). **Conclusions:** The

^I Instituto Adolfo Lutz (IAL), São Paulo, SP, Brasil

^{II} Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil

^{III} Vigilância em Saúde, Prefeitura do município de Itatiba, Itatiba, SP, Brasil

* E-mail: campinas.cqb@ial.sp.gov.br



results in disagreement with the legislation interfere with the water quality offered in the schools, being associated with the lack of investment in well infrastructure and chlorination of the water. It is also observed a differential in the school that has partnership with the water treatment company of the municipality. This partnership should be maintained and, if possible, expanded to other schools.

KEYWORDS: Water Potability; Protozoan; Polymerase Chain Reaction; Sanitation; Child

INTRODUÇÃO

A água é um elemento essencial à vida, e o acesso à água de boa qualidade e em quantidade adequada está diretamente relacionado à saúde da população, contribuindo para reduzir a ocorrência de diversas doenças¹. A água pode conter uma variedade de contaminantes que, em níveis elevados, têm sido associados ao aumento de uma série de doenças em crianças, incluindo doenças agudas, como gastrointestinais, efeitos no desenvolvimento, distúrbios de aprendizagem, desregulação endócrina e câncer². A garantia do consumo humano de água potável, livre de microrganismos patogênicos e de substâncias químicas prejudiciais à saúde, consiste em uma ação eficaz de prevenção das doenças causadas pela água³.

Instituições educacionais utilizam a água para o preparo de refeições, sucos, higienização de utensílios e instalações, além do consumo direto por meio dos bebedouros, podendo representar um veículo de contaminação, se regras básicas de higiene não forem rigorosamente observadas⁴. Para a saúde pública, a segurança do abastecimento de água é de extrema importância, principalmente considerando que as crianças em idade escolar podem permanecer de 5 h a 8 h por dia nas escolas públicas do ensino fundamental no Brasil⁵ e, normalmente, as crianças ingerem mais água em relação ao seu peso corporal do que os adultos, tendendo a uma maior exposição aos contaminantes da água².

A avaliação global Água Potável, Saneamento e Higiene nas Escolas: Relatório de Linha de Base Global de 2018 da *World Health Organization /United Nations Children's Fund* (WHO/UNICEF) apontou que 69,0% das escolas mundiais possuem algum serviço básico de água potável, sendo a cobertura geralmente mais alta nas escolas urbanas do que nas periurbanas, que por sua vez têm uma cobertura significativamente melhor do que as escolas rurais. Poucos países relataram a qualidade da água potável nas escolas, mas os dados disponíveis mostraram que as escolas rurais apresentam uma cobertura mais baixa dos serviços básicos de água potável do que as escolas urbanas. No Brasil, de 2010 para 2016, a porcentagem de escolas sem tratamento de água caiu de 23,0% para 17,0%, porém os dados fornecidos são insuficientes para avaliar a qualidade da água potável oferecida nas escolas⁶.

Estudos sobre a qualidade da água, principalmente subterrânea, são de grande importância para a saúde pública, recebendo a atenção da comunidade científica de muitos países^{4,5,7,8,9,10,11,12}. Vários tipos de contaminantes da água potável podem ser motivo de preocupação para a saúde das crianças, como, por exemplo: *Escherichia coli*, chumbo, arsênico, nitratos, nitritos, produtos químicos orgânicos e subprodutos de desinfecção (clorofórmio)².

Dentre os microrganismos encontrados na água, os protozoários (*Cryptosporidium* spp., *Giardia* spp., *Toxoplasma gondii*, dentre

outros) apresentam ocorrência relevante e atualmente têm emergido acometendo indivíduos em surtos epidêmicos. Fatores como o aumento da contaminação das águas, o consumo de alimentos contaminados, o uso de fontes alternativas de água para consumo, a globalização do comércio e viagens (dentre outros) podem estar relacionados ao aumento desses patógenos¹³.

A Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de outubro de 2017, do Ministério da Saúde (MS)¹⁴, anexo XX, preconiza que toda água destinada ao consumo humano, distribuída coletivamente por meio de sistema ou solução alternativa coletiva de abastecimento de água, deve ser objeto de controle e vigilância da qualidade da água. Para ser considerada potável, a água destinada ao abastecimento da população humana deve atender as características de qualidade que estejam de acordo com os valores permissíveis dos parâmetros químicos, físicos, organolépticos e microbiológicos¹⁴. A portaria citada também ressalta o monitoramento de cistos de *Giardia* spp. e oocistos de *Cryptosporidium* spp. no ponto de captação de água quando for identificada média geométrica anual maior ou igual a 1.000 *E. coli*/100 mL na água¹⁴.

Considerando a importância do tema e a ausência de dados sobre a qualidade da água em Itatiba, o objetivo do presente estudo foi avaliar durante 12 meses a potabilidade da água de poços utilizadas como soluções alternativas coletivas de abastecimento (SAC) em dez escolas públicas do município de Itatiba (São Paulo). Foram analisados parâmetros químicos, físicos, organolépticos e microbiológicos previstos na legislação e, adicionalmente, foi pesquisada a presença de matérias estranhas e dos protozoários *Cryptosporidium* spp. e *Giardia* spp.

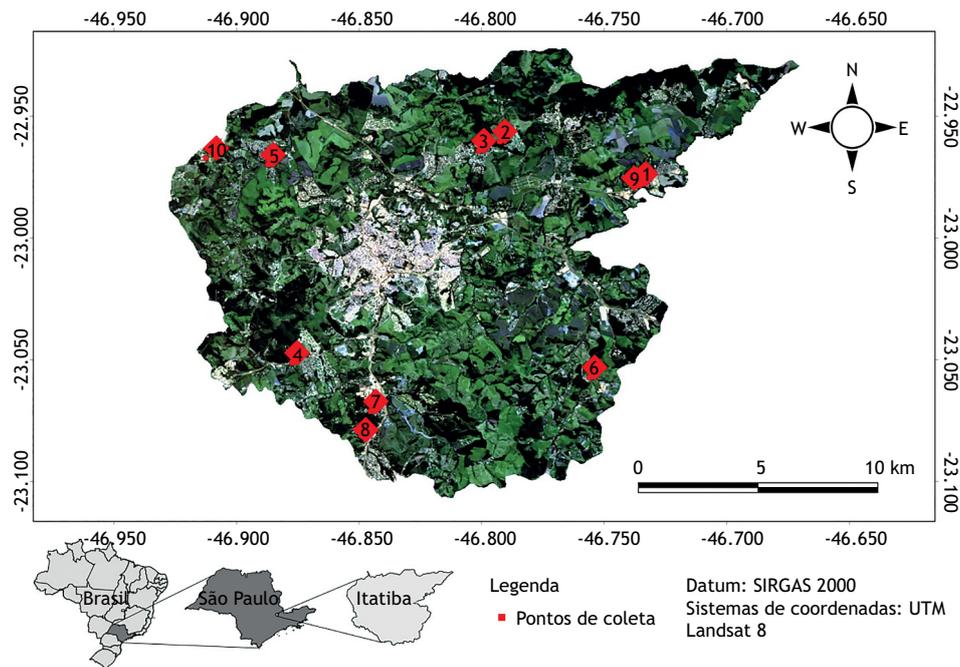
MÉTODO

Área de estudo

Itatiba é um município do estado de São Paulo (latitude 23° 07' 02" Sul e longitude 46° 33' 01" Oeste), integrante da Região Metropolitana de Campinas, com população estimada de 120.858 habitantes¹⁵. O município possui 62 escolas públicas¹⁶, sendo que as dez escolas avaliadas neste estudo atendem aproximadamente 2.000 alunos que corresponde a aproximadamente 11,0% do total de alunos matriculados em 2017 no ensino infantil e fundamental do município (escola pública e particular)¹⁷. A Figura apresenta a distribuição das escolas dentro do município.

Amostragem

No período de 12 meses, entre julho de 2016 a maio de 2017, a Vigilância Sanitária do município (Visa) de Itatiba realizou



Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

Figura. Mapa com os pontos de coleta no município de Itatiba (SP). Os números representam, respectivamente, as escolas E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9 e E10.

quatro coletas de amostras de água (identificadas como: outono, inverno, primavera e verão) em dez escolas que utilizam poço como SAC. As escolas foram identificadas como E1 a E10. Os kits para a coleta (contendo três *bags* para ensaios microbiológicos, três para físico-químicos, um galão para o ensaio de protozoários e dois frascos para os de metais) foram fornecidos pelo laboratório, descontaminados e preservados conforme a característica de cada ensaio, ao longo das coletas agendadas.

Foram determinados três pontos de coletas: direto do poço, reservatório e bebedouro, estabelecidos para as análises físico-químicas (FQ) e microbiológicas. O ponto direto do poço também foi estabelecido para a coleta dos ensaios microscópicos e dos elementos inorgânicos.

Neste estudo foi avaliado um total de 100 amostras, sendo 40 amostras coletadas no bebedouro, 40 no reservatório e 20 no ponto direto do poço. Essa diferença na amostragem nos poços ocorreu devido a algumas escolas não apresentarem acesso aos poços (torneiras) e, nestes casos, as determinações dos elementos inorgânicos e análise microscópica foram realizadas no ponto reservatório. A amostragem no ponto direto do poço foi realizada no inverno nas escolas E3 e E4; na primavera nas escolas: E1, E2, E3, E4 e E9; no verão nas escolas: E1, E2, E3, E4, E8 e E9; no outono nas escolas: E1, E3, E4, E5, E6, E8 e E9. As escolas E7 e E10 não disponibilizaram acessos aos poços durante o estudo.

Determinação dos parâmetros

Para facilitar a disposição dos resultados e discussões, os parâmetros estudados, foram separados em quatro grupos: Análises FQ:

cor aparente, turbidez, sólidos totais dissolvidos (STD), dureza total, ferro (Fe), cloreto, sulfato, pH, amônia, fluoreto, nitrito e nitrato; Análises dos elementos inorgânicos: Alumínio (Al), Antimônio (Sb), Arsênio (As), Bário (Ba), Cádmio (Cd), Chumbo (Pb), Cobre (Cu), Cromo (Cr), Manganês (Mn), Níquel (Ni), Selênio (Se), Sódio (Na) e Zinco (Zn); Análises microbiológicas: coliformes totais (CT) e *E. coli.*; e Análises microscópicas: matérias estranhas e pesquisa de *Cryptosporidium* spp. e *Giardia* spp.

Análises FQ

Aproximadamente 1.000 mL de água foram coletadas em *bag* estéril e descartável, modelo *Whirl-Pak*[®]. A amostra foi analisada segundo descrito no *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater* (SMEWW)¹⁸ para cor aparente (método comparação visual 2120 B), dureza (método titrimétrico 2340 C), turbidez (método nefelométrico 2130 B), pH (método eletrométrico 4500-H⁺ B), fluoreto (método potenciométrico com eletrodo íon seletivo 4500-F⁻ C), nitrato (método espectrofotométrico 4500-NO₃⁻ B), nitrito (método espectrofotométrico com desenvolvimento de cor 4500-NO₂⁻ B), Fe (método fenantrolina 3500-Fe B) e cloreto (método argentométrico 4500-Cl⁻ BA). O parâmetro amônia foi determinado pelo método fotométrico com o *kit* Spectroquant[®] da Merck. Os parâmetros STD (método 204/IV, condutivimétrico) e sulfato (método 214/IV) seguiram as técnicas descritas em “Métodos físico-químicos para análise de alimentos”¹⁹.

Determinação dos elementos inorgânicos

A amostragem para os ensaios dos elementos inorgânicos foi realizada em frascos de polipropileno de 500 mL, previamente lavados,



descontaminados e adicionados de HNO₃ para preservação das amostras, conforme descrito no SMEWW¹⁸. Os elementos inorgânicos Al, Ba, Cd, Cu, Cr, Mn, Ni, Na e Zn foram determinados por Espectrometria de Emissão Óptica por Plasma Acooplado Indutivamente (ICP OES) (PerkinElmer, modelo Optima 8300). Os elementos As, Pb e Se foram analisados por Espectrometria de Absorção Atômica com Forno de Grafite (GFAAS) (PerkinElmer, modelo AAnalyst 600), utilizando os métodos 3120 B e 3113 B, descritos no SMEWW¹⁸.

Análises microbiológicas

Para a análise microbiológica, 100 mL de água foram coletadas em *bag* estéril e descartável, modelo *Thio-Bag Whirl-Pak*[®], com tiosulfato de sódio. A amostra foi avaliada quanto à presença ou à ausência de CT e *E. coli* pelo método de substrato cromogênico/enzimático (sistema Colilert, Idexx Laboratories/USA), método 9223 B descrito no SMEWW¹⁸.

Análises microscópicas

A amostra para a pesquisa de matérias estranhas e protozoários foi coletada em galão plástico de 20 L previamente higienizado com solução de hipoclorito de sódio a 20%. A primeira etapa da análise consistiu em uma filtração da amostra em sistema de recipientes fechados, previamente autoclavado (30 min a 120 Kgf/cm²), utilizando membranas de 142 mm de diâmetro e sob pressão de 0,7 kgf/cm².

Após filtração, a membrana foi transferida para uma placa de Petri estéril de 145 mm de diâmetro, à qual foram adicionados 5 mL de água destilada e, a seguir, foi raspada com auxílio de raspador de células (*cell scrape* - Kasvi[®]). O material obtido foi coletado com auxílio de pipeta Pasteur e transferido para tubo falcon de 15 mL. O procedimento de raspagem foi novamente realizado com mais 5 mL de água destilada. O material obtido (10 mL) foi centrifugado a 2.270 g por 5 min, sendo o sobrenadante (aproximadamente 9 mL) descartado e o material sedimentado recolhido para o preparo das lâminas e extração de DNA.

Pesquisa de matérias estranhas: realizada por meio da leitura de lâminas contendo o material sedimentado, coradas com lugol e submetidas à análise em microscópio de campo claro para identificação das matérias estranhas, incluindo protozoários (oocistos e cistos).

Pesquisa de *Cryptosporidium* spp. e *Giardia* spp: alíquotas de 200 µL da amostra sedimentada obtida da etapa anterior foram

tratadas com 40 µL de proteinase K e mantidas por 18 h sob agitação de 500 oscilações por min. Após o término da incubação seguiram-se as extrações de DNA conforme o protocolo do fabricante do *kit* QIAamp DNA Mini *Kit*-Qiagen[®]. As reações em cadeia da polimerase (PCR) foram realizadas utilizando *kit* comercial (GoTaq[®]Green Master Mix - Promega). Cada 12,5 µL do mix contendo uma unidade de Taq DNA polimerase em 10 mM Tris-HCl, pH 8,5; 50 mM KCl; 1,5 mM MgCl₂ e 200 mM de cada um dos desoxinucleosídeos trifosfatados (dATP, dGTP, dCTP, dTTP). Cada reação foi realizada adicionando-se 5 µL do DNA-alvo e 10 pmol de cada iniciador, em um volume final de 25 µL. As amplificações foram realizadas utilizando o termociclador Veriti[®] Thermal Cycler (Applied Biosystems[®]). Os iniciadores moleculares utilizados estão descritos na Tabela 1.

Os produtos amplificados foram separados em um sistema eletroforético horizontal em gel de agarose a 1,2% tampão TBE 1x (45 mM de Tris-Borato e 1 mM de-EDTA, pH 8.0), contendo brometo de etídio a 0,5 g/mL. Em todos os géis foram adicionados o marcador de peso molecular com fragmentos múltiplos de 100 pb e as corridas foram realizadas a 100 Volts por 1 h (fonte PS 1006, Apelex, França). As amostras foram visualizadas e fotografadas em um transiluminador Gene Genius (Programa Gel Capture Pro, versão 4.5.3) de ultravioleta a um comprimento de onda de 302 nm.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A cada coleta realizada a Visa registrou informações importantes para a conclusão dos resultados obtidos como, o tipo de poço, tratamento da água com cloro, análise de campo (pH e cloro residual livre) e ocorrência de chuva nas 24 h antes da coleta, bem como auxiliando cada escola quanto aos resultados. Uma das ações resultou na interdição do poço da escola E2 na coleta programada de outono, e esse abastecimento de água passou a ser realizada por caminhão-pipa. Devido à interdição, não foi realizada a coleta no ponto direto do poço desta escola.

Análises FQ

A legislação¹⁴ estabelece uma faixa de recomendação para o pH entre 6,0 a 9,5 e valores máximos permitidos (VMP) para os demais 11 parâmetros FQ avaliados neste estudo. O resultado do parâmetro sulfato foi menor que o limite de quantificação do método (LQ) de 50 mg/L, e os valores de pH variaram entre 5,4 a 7,9 para as 100 amostras analisadas, esses valores não

Tabela 1. Descrição dos iniciadores moleculares para reação em cadeia da polimerase convencional utilizados para identificação dos protozoários *Cryptosporidium* spp. e *Giardia* spp.

Protozoário	PCR convencional			
	Iniciadores moleculares	Sequência 5' - 3'	Produto esperado (pb)	Referência
<i>Cryptosporidium</i> spp.	CryIAL1(F)/ CryIAL2(F)/ CryIAL3(R)	TACCTACGTATGTTGAAACTCCG AGGATACGAAATATCAGGAAAGC TGTATATCCTGGTGGGCAGACC	703/531	Este trabalho
<i>Giardia</i> spp.	G7(F)/ G376(F)/ G759(R)	AAGCCCGACGACCTCACCCGAGTGC CCATAACGACGCCATCGCGGCTCTCAGGAA GTCGTCTCGAAGATCCAGGCGGCGCTC	753/384	Cacciò e Ryan ²⁰

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.
PCR: reação em cadeia da polimerase.



comprometem a qualidade das águas em termos de consumo humano, pois refletem apenas a composição geológica do solo²¹. A Tabela 2 apresenta os resultados médios, desvio padrão, máximos e mínimos encontrados para os demais parâmetros FQ de cada escola, sem diferenciar ponto de coleta ou sazonalidade. Os resultados das escolas E2, E4, E5, E6, E7, E8, E9 e E10 ficaram abaixo dos VMP para todos os parâmetros FQ.

A E1 apresentou resultado acima do VMP para o Fe (0,76 mg/L) na coleta de verão no ponto direto do poço. Conforme descrito na legislação, eventual ocorrência de resultados acima do VMP deve ser analisada em conjunto com o histórico de controle da qualidade da água e não de forma pontual¹⁴. Assim, este resultado pontual não afeta a qualidade da água, quanto a este parâmetro, já que os demais pontos (reservatório e bebedouro) e coletas (primavera, outono e inverno) encontram-se de acordo com a legislação.

Na E6, foi observado um resultado de fluoreto de 0,51 mg/L na única amostra coletada no ponto direto do poço, valor 2,5 vezes abaixo da média ($1,18 \pm 0,26$ mg/L) das amostras coletadas nos demais pontos. Comparando os resultados das águas do reservatório e do bebedouro com a água do poço, há indício de fluoretação da água ou a utilização de uma fonte diferente de abastecimento desta escola.

A E7 declarou uma parceria com a Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo (Sabesp) para o tratamento da água, um benefício a mais aos estudantes e funcionários da escola, sendo o resultado médio do fluoreto ($0,67 \pm 0,09$ mg/L), característico de água fluoretada, estando de acordo com a Resolução SS-250, de 15 de agosto de 1995, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo²². Na coleta de outono da E2, o resultado médio de fluoreto foi de $0,59 \pm 0,01$ mg/L, enquanto as demais coletas apresentaram resultados abaixo do limite de quantificação (0,20 mg/L), confirmando a origem da água analisada de caminhão-pipa.

Para a E3, as amostras dos pontos direto do poço e reservatório apresentaram resultados médios acima dos VMP para os parâmetros cor aparente (20,00 uH), turbidez (13,54 uT) e Fe (1,66 mg/L). No ponto bebedouro, o parâmetro cor aparente apresentou resultado acima do VMP apenas na coleta de outono (25,30 uH), última a ser realizada, indicando uma possível saturação do filtro do bebedouro. Os parâmetros turbidez (média de 6,60 uT) e Fe (média de 0,95 mg/L) ficaram acima do VMP nas coletas de inverno, primavera e outono da escola E3.

O parâmetro cor aparente acima do VMP na água provoca a rejeição do consumidor e está relacionado a presença de matéria orgânica, metais (Fe e Mn) e resíduos industriais coloridos. Já a turbidez é resultado da presença de materiais sólidos em suspensão (algas, plâncton, matéria orgânica, e outras substâncias como Zn, Fe, Mn e areia), resultantes do processo natural de erosão ou de despejos domésticos e industriais, que reduzem a sua transparência^{1,23}. Tanto a cor quanto a turbidez da água podem estar relacionados a elevada concentração de Fe, onde sua presença pode favorecer o desenvolvimento das “ferro-bactérias”,

que não são prejudiciais à saúde, mas conferem cor e odor à água^{1,24}. A presença de ferro pode ocorrer devido à interação natural entre a água subterrânea e a rocha²¹. O consumo excessivo de ferro pode causar a hemocromatose, que se caracteriza pelo depósito desse metal nos tecidos de órgãos como fígado, pâncreas, coração e hipófise²⁴.

No estudo realizado por Scorsafava et al.⁷ no período de 2005 a 2008, foram avaliadas 1.759 amostras de águas (poços e minas) em 100 municípios do estado de São Paulo, e os autores constataram que 7,5% das águas dos poços apresentaram valores acima do VMP para cor aparente, 5,0% para turbidez e 8,5% para o Fe. Soto et al.⁸ avaliaram a qualidade da água de 50 escolas públicas da zona rural no município de Ibiúna (SP), encontrando resultados acima do VMP para cor (6,0%), turbidez (8,0%) e Fe (2,0%). Esses resultados são comparáveis aos 12,0% de amostras acima dos VMP encontrados no presente estudo (8,0% para cor aparente, 11,0% para turbidez e 12,0% para Fe).

Em geral, os resultados da escola E3 apresentaram uma diminuição gradual dos valores obtidos do ponto direto do poço, reservatório e bebedouro, provavelmente relacionada à precipitação da matéria orgânica no fundo do reservatório e a retenção no filtro do bebedouro²⁵. Estes resultados podem ocorrer devido à contaminação natural ou a poços construídos sem critérios técnicos, com revestimento corroído ou rachado e sem manutenção²⁶.

Determinação dos elementos inorgânicos

Dos 12 elementos estudados, As, Cd, Cr, Ni e Se ficaram abaixo dos LQ (0,002 mg/L; 0,003 mg/L; 0,010 mg/L; 0,020 mg/L e 0,003 mg/L, respectivamente) para as 40 amostras analisadas. A Tabela 3 apresenta os resultados médios, desvio-padrão, máximos e mínimos encontrados para os sete elementos quantificados (Al, Ba, Pb, Cu, Mn, Na, Zn). Em geral, os resultados ficaram abaixo do VMP estabelecido na legislação¹⁴, exceto para a Zn (E3) e Pb (E8).

A concentração média de Zn nas amostras da E3 foi de $4,20 \pm 1,19$ mg/L, sendo a menor concentração (3,24 mg/L) na coleta de verão e a maior (5,89 mg/L) na coleta de primavera. A concentração de Zn acima de 3 mg/L tende a deixar a água com aspecto opalescente, desenvolve um filme oleoso quando fervida, conferindo um sabor adstringente indesejável à água²⁷. A Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB)²⁸ estabelece um valor de intervenção para Zn em água subterrâneas de 1,8 mg/L e o Conselho Nacional do Meio Ambiente (Conama), por meio da Resolução nº 420, de 28 de dezembro de 2009²⁹, um valor de investigação de 1,050 mg/L para Zn nas águas para consumo humano, valores menores que o estabelecido pela legislação seguida neste estudo (VMP de 5 mg/L)¹⁴. Segundo a CETESB, concentrações acima dos valores de intervenção, “indicam a necessidade de ações para resguardar os receptores de risco, devendo seguir os procedimentos de gerenciamento de áreas contaminadas”³⁰.

O Pb na E8 foi detectado apenas no ponto direto do poço, sendo que na coleta do outono sua concentração foi de 0,022 mg/L, acima do VMP, e na coleta de verão foi 0,006 mg/L. Este padrão,



Tabela 2. Valores médios (\bar{X}), desvio-padrão (DP), mínimos e máximos (Min/Máx) dos parâmetros FQ encontrados nas águas das escolas e os VMP.

Escola	Cor aparente (uH)	Turbidez (uT)	STD (mg/L)	pH	Dureza total (mg/L)	Amônia (mg/L)	Nitrato (mg/L)	Nitrito (mg/L)	Ferro (mg/L)	Cloreto (mg/L)	Fluoreto (mg/L)
E 1	$\bar{X} \pm DP$	-	13,90 \pm 4,14	6,08 \pm 0,26	9,11 \pm 1,80	-	0,64 \pm 0,11	< 0,003*	-	20,56 \pm 4,36	< 0,20*
	Min/Máx	< 0,10*/2,10	9,75/24,90	5,40/6,35	6,09/13,13	< 0,01/0,13	0,44/0,76		< 0,10*/0,76	14,90/26,57	
E 2	$\bar{X} \pm DP$	-	38,70 \pm 5,16	6,47 \pm 0,36	27,44 \pm 5,78	< 0,01*	2,51 \pm 0,84	< 0,003*	-	19,23 \pm 13,66	-
	Min/Máx	< 0,10*/0,73	34,45/47,12	6,12/7,12	21,21/36,54		0,92/2,96		< 0,10*/0,14	4,92/45,26	< 0,20*/0,59
E 3	$\bar{X} \pm DP$	20 \pm 13	112,00 \pm 6,61	7,23 \pm 0,31	97,00 \pm 8,24	< 0,01*	< 0,22*	< 0,003*	1,66 \pm 1,73	20,30 \pm 4,23	0,50 \pm 0,05
	Min/Máx	5/50	104,60/123,30	6,82/7,64	86,87/113,70				0,16/2,38	14,90/29,80	0,42/0,54
E 4	$\bar{X} \pm DP$	-	48,20 \pm 19,66	7,25 \pm 0,13	34,69 \pm 9,14	< 0,01*	< 0,22*	< 0,003*	-	27,32 \pm 16,60	0,40 \pm 0,03
	Min/Máx	< 0,10*/0,44	33,74/79,26	6,95/7,35	27,41/53,54				< 0,10*/0,16	9,84/61,01	0,30/0,45
E 5	$\bar{X} \pm DP$	-	47,3 0,00 \pm 1,88	7,11 \pm 0,19	38,13 \pm 2,13	< 0,01*	1,47 \pm 0,08	< 0,003*	< 0,10*	21,26 \pm 11,87	-
	Min/Máx	< 0,10*/0,36	45,05/50,32	6,72/7,34	35,35/40,60		1,39/1,61			3,94/41,33	< 0,20*/0,20
E 6	$\bar{X} \pm DP$	-	50,20 \pm 7,22	7,16 \pm 0,55	18,56 \pm 5,53	< 0,01*	0,59 \pm 0,10	-	-	26,44 \pm 9,40	1,18 \pm 0,26
	Min/Máx	< 0,10*/1,06	43,80/57,92	6,21/7,87	12,12/27,41		0,36/0,71	< 0,003*/0,014	< 0,10*/0,21	13,91/38,38	0,51/1,34
E 7	$\bar{X} \pm DP$	-	82,70 \pm 30,05	7,69 \pm 0,06	47,33 \pm 1,97	< 0,01*	0,30 \pm 0,02	< 0,003*	< 0,10*	23,53 \pm 13,00	0,67 \pm 0,09
	Min/Máx	< 0,10*/0,38	62,76/131,40	7,64/7,80	44,66/49,49		0,28/0,33			14,76/54,12	0,60/0,80
E 8	$\bar{X} \pm DP$	-	79,30 \pm 34,62	7,13 \pm 0,43	56,58 \pm 4,98	< 0,01*	2,28 \pm 1,20	-	< 0,10*	20,01 \pm 3,79	< 0,20*
	Min/Máx	< 0,10*/0,46	53,58/143,60	6,60/7,62	51,52/64,65		0,72/4,05	< 0,003*/0,004		14,76/26,57	
E 9	$\bar{X} \pm DP$	-	11,80 \pm 2,41	5,95 \pm 0,32	7,71 \pm 1,79	< 0,01*	0,66 \pm 0,07	< 0,003*	-	26,15 \pm 12,38	< 0,20*
	Min/Máx	< 0,10*/1,23	9,51/17,45	5,37/6,39	6,09/11,20		0,57/0,77		< 0,10*/0,14	15,74/49,20	
E 10	$\bar{X} \pm DP$	-	62,80 \pm 5,90	6,98 \pm 0,16	31,12 \pm 7,29	< 0,01*	3,90 \pm 0,06	< 0,003*	-	28,60 \pm 7,22	0,50 \pm 0,13
	Min/Máx	< 0,10*/0,49	57,00/69,03	6,86/7,20	23,35/45,45		3,82/3,95		< 0,10*/0,1	17,71/37,39	0,30/0,60
VMP	15	5,00	1.000,00	6,00-9,50	500,00	1,50	10,00	1,000	0,30	250,00	1,50

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.
 DP: desvio-padrão; FQ: físico-químicos; VMP: valores máximos permitidos; STD: Sólidos dissolvidos totais; VMP: valor máximo permitido pela Portaria de Consolidação n° 5, Anexo XX.
 - média não calculada, alguns resultados encontram-se abaixo do limite de quantificação; * Valor abaixo do limite de quantificação; Em negrito: valores acima VMP

Tabela 3. Valores médios (\bar{X}) em mg/L, desvio padrão (DP), mínimos e máximos (Min/Máx) dos elementos inorgânicos quantificados nas dez escolas e os VMP.

Escola	Al	Ba	Pb	Cu	Mn	Na	Zn
E1	$\bar{X} \pm DP$	< 0,05*	< 0,08*	-	-	2,20 \pm 0,77	< 0,05*
	Min/Máx			< 0,002*/0,005	< 0,05*/0,15	1,76/3,36	
E2	$\bar{X} \pm DP$	-	-	-	< 0,05*	4,35 \pm 1,67	< 0,05*
	Min/Máx	< 0,05*/0,06	< 0,08*/0,17	< 0,002*/0,005		3,43/6,86	
E3	$\bar{X} \pm DP$	< 0,05*	< 0,08*	< 0,002*	< 0,05*	0,02 \pm 0,02	4,20 \pm 1,19
	Min/Máx					0,01/0,05	3,24/5,89
E4	$\bar{X} \pm DP$	< 0,05*	< 0,08*	< 0,002*	< 0,05*	5,39 \pm 0,93	0,22 \pm 0,13
	Min/Máx					4,57/6,39	0,07/0,39
E5	$\bar{X} \pm DP$	< 0,05*	0,09 \pm 0,01	< 0,002*	< 0,05*	6,23 \pm 0,23	< 0,05*
	Min/Máx		0,09/0,10			5,89/6,38	
E6	$\bar{X} \pm DP$	< 0,05*	< 0,08*	< 0,002*	< 0,05*	17,93 \pm 2,88	< 0,05*
	Min/Máx					15,02/20,91	
E7	$\bar{X} \pm DP$	< 0,05*	< 0,08*	< 0,002*	< 0,05*	10,52 \pm 0,27	< 0,05*
	Min/Máx					10,26/10,90	
E8	$\bar{X} \pm DP$	-	0,12 \pm 0,01	-	< 0,05*	4,73 \pm 1,98	< 0,05*
	Min/Máx	< 0,05*/0,06	0,11/0,13	< 0,002*/0,022		2,37/6,79	
E9	$\bar{X} \pm DP$	< 0,05*	< 0,08*	-	< 0,05*	1,80 \pm 0,10	< 0,05*
	Min/Máx			< 0,002*/0,010		1,69/1,92	
E10	$\bar{X} \pm DP$	< 0,05*	0,15 \pm 0,01	< 0,002*	< 0,05*	13,24 \pm 0,78	< 0,05*
	Min/Máx		0,14/0,16			12,50/14,00	
VMP	0,20	0,70	0,010	2,00	0,10	200,00	5,00

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

DP: desvio-padrão; VMP: valores máximos permitidos; Al: alumínio; Ba: bário; Pb: chumbo; Cu: cobre; Mn: manganês; Na: sódio; Zn: zinco.
- não calculado, alguns resultados encontram-se abaixo do limite de quantificação; * Valores menores que o limite de quantificação; Em negrito: resultados acima do VMP

concentração de Pb acima do LQ no ponto direto do poço e abaixo do LQ nos demais pontos também foi observado para as escolas E2 e E9, caracterizando uma possível precipitação deste elemento no fundo dos reservatórios^{31,32}. Porém é necessário cautela ao avaliar estes resultados, como previamente citado, eventuais ocorrências de resultados acima do VMP devem ser analisadas em conjunto com o histórico de controle da qualidade da água e não de forma pontual.

Os trabalhos de Campos et al.³³ e Monte Blanco et al.³⁴ mostraram resultados acima do VMP para o Pb para 100,0% e 10,0%, respectivamente, das amostras analisadas. A CETESB, no triênio 2013-2015, avaliou as águas subterrâneas em 282 pontos diferentes (entre poços tubulares e nascentes), verificando concentrações de chumbo acima do VMP ao padrão de potabilidade em cinco poços (2,0% do total de poços), em diferentes pontos do estado de São Paulo. Neste mesmo estudo, os poços localizados nos municípios de Marília e Guarulhos apresentaram concentrações de Zn superiores ao valor de investigação da Resolução do Conama nº 420/2009 e da Lista dos Valores Orientadores da CETESB de 2014³⁵.

No presente estudo, das 40 amostras analisadas, apenas duas (5,0%) apresentaram concentração dos elementos inorgânicos estudados acima do VMP. Entretanto, em função dos riscos à saúde humana, as concentrações dos elementos Zn e Pb que excederam ou estão próximos aos limites permitidos (E3, E8 e E9) demonstraram a necessidade de um monitoramento contínuo, principalmente para o Pb, por ser um metal tóxico e cumulativo

que afeta vários sistemas do corpo humano, incluindo os sistemas neurológico, hematológico, gastrointestinal, cardiovascular e renal. As crianças são particularmente vulneráveis aos efeitos neurotóxicos do Pb, e mesmo níveis relativamente baixos de exposição podem causar danos neurológicos graves e, em alguns casos, irreversíveis³⁶.

Análises microbiológicas

Nas quatro coletas realizadas, não foram observadas a presença de CT ou de *E. coli* nas amostras das escolas E1, E3, E4 e E7. Este resultado evidencia a eficácia dos tratamentos das águas informados nos dados das análises de campo para cloro residual livre fornecido pela Visa. A Tabela 4 apresenta os resultados das seis escolas com presença CT e/ou *E. coli*.

Segundo a legislação¹⁴, toda água para o consumo humano, fornecida coletivamente, deverá passar por processo de desinfecção ou cloração e a presença de CT pode indicar a ineficiência do tratamento da água e ou falta na integridade do sistema de distribuição. Portanto, as escolas E5, E6, E9 e E10 apresentaram CT nas amostras sendo um indicador da falta ou ineficiência do tratamento da água.

As amostras coletadas na primavera e no verão da escola E2 revelaram presença de CT e *E. coli* nos três pontos estudados, indicando que a água fornecida não recebeu tratamento prévio e que a contaminação tem como origem o próprio poço. A escola E8 revelou presença de CT e *E. coli* na água do ponto direto do

Tabela 4. Resultados das amostras com presença de coliformes totais e *E. coli*.

Escola	Ponto de coleta	Parâmetros microbiológicos			
		Inverno	Primavera	Verão	Outono
E2	Direto do poço	NC	CT e <i>E. coli</i>	CT e <i>E. coli</i>	NC
	Reservatório	CT	CT e <i>E. coli</i>	CT e <i>E. coli</i>	S
	Bebedouro	CT	CT e <i>E. coli</i>	CT e <i>E. coli</i>	CT
E5	Direto do poço	NC	NC	NC	S
	Reservatório	S	S	S	S
	Bebedouro	S	S	CT	S
E6	Direto do poço	NC	NC	NC	S
	Reservatório	CT	CT	CT	CT
	Bebedouro	CT	CT	S	S
E8	Direto do poço	NC	NC	CT e <i>E. coli</i>	CT
	Reservatório	CT	CT e <i>E. coli</i>	CT e <i>E. coli</i>	CT
	Bebedouro	S	S	CT	S
E9	Direto do poço	NC	S	S	S
	Reservatório	S	S	CT	CT
	Bebedouro	S	S	CT	CT
E10	Direto do poço	NC	NC	NC	NC
	Reservatório	S	S	S	CT
	Bebedouro	S	S	S	CT

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

CT: Coliformes totais; S: Amostra satisfatória; NC: Não coletada.

poço durante o verão e no ponto reservatório nas coletas realizadas na primavera e no verão, já o ponto de coleta bebedouro não revelou presença de *E. coli*, indicando uma ação efetiva do filtro desta escola.

E. coli tem sido utilizada como o principal indicador de coliformes termotolerantes e, embora esse microrganismo seja encontrado no conteúdo intestinal do homem e de animais de sangue quente, várias cepas têm atributos de virulência^{37,38}. *E. coli* é uma das três principais bactérias patogênicas transmitidas por alimentos e pela água no mundo, sendo clinicamente importante, pois sua infecção pode levar a uma ampla gama de manifestações clínicas, incluindo infecções assintomáticas, diarreia leve ou doenças graves, como colite hemorrágica e síndrome hemolítico-urêmica. Um surto causado por este patógeno pode atingir proporções epidêmicas, causando um ônus econômico considerável³⁹.

Na coleta de outono (última realizada), as escolas E2 e E8 demonstram ausência de *E. coli* na água, caracterizando uma melhora na qualidade de suas águas. Esta melhora foi devido à ação da Visa que, mediante os resultados obtidos nas coletas anteriores, interditou o poço da E2, passando o fornecimento de água a ser realizado por caminhão-pipa, e na E8 houve uma manutenção do poço e limpeza do reservatório e das caixas d'água. Porém, a presença de CT no bebedouro da E2 e no poço e reservatório da E8 indica que as medidas tomadas não foram totalmente eficientes, sendo sugerida uma manutenção mais eficaz como troca dos filtros, verificação da tubulação e até mesmo a substituição do poço, já que a falta de manutenção dos poços pode desencadear condições favoráveis ao desenvolvimento e sobrevivência de patógenos microbianos³⁵.

Em síntese, 29,0% do total de amostras analisado apresentou presença de CT e em 9,0% das amostras foi confirmada a presença de *E. coli* (concentrada em duas escolas). Estudos realizados anteriormente vêm apontando os mesmos problemas de contaminação microbiana em águas fornecidas nas escolas brasileiras^{40,41,42,43}. A presença de coliformes termotolerantes nestes estudos variou de 10,0% a 33,0% das amostras analisadas, porcentagem média superior ao encontrado no presente estudo, sendo que os autores evidenciaram a necessidade da implantação de medidas de saneamento e ressaltaram que a presença destes microrganismos podem estar associadas à falta de higienização nas caixas d'água e encanamentos, à falta de cloração eficaz e à ineficiência dos filtros dos bebedouros^{25,40,41,42,43}.

Estas evidências estão alinhadas aos resultados e a observações do presente estudo, onde seis escolas necessitam implantar e manter um tratamento mínimo, como a cloração, para melhorar a qualidade da água fornecida aos alunos. A avaliação e as reformas das estruturas físicas dos poços também se fazem necessárias para garantir as condições higiênico-sanitárias do ambiente e, conseqüentemente, proteger a fonte de abastecimento.

Análises microscópicas

Pesquisa de matérias estranhas

Em geral, as amostras de água analisadas (direto dos poços e/ou reservatórios) revelaram presença de matérias estranhas em suspensão e depósito, identificadas como: cistos de ameba e cistos de protozoários de vida livre, matérias estranhas amorfas, material terroso, nematoides de vida livre (fitoparasito), cristais, fibras vegetais, ovos de inseto, bárbulas de ave, dentre outras.



A ocorrência destas matérias estranhas é um indicativo de falhas das boas práticas e problemas estruturais dos poços e/ou reservatórios, que podem propiciar a entrada de sujidades.

Na coleta de inverno da amostra E2, realizada no ponto reservatório, a análise microscópica revelou a presença de cistos de *Eimeria* spp. que, apesar de ser um protozoário, não é considerado de risco a saúde humana, porém, é indicativo de contaminação por fezes de aves ou ruminantes⁴⁴. Diante destes resultados, faz-se necessária a adoção de medidas de higiene e manutenção adequada dos reservatórios, incluindo uma etapa de filtração da água antes do uso e consumo.

Pesquisa de *Cryptosporidium* spp. e *Giardia* spp.

A Tabela 5 apresenta os resultados da pesquisa de *Giardia* spp. e de *Cryptosporidium* spp. nas 40 amostras de água provenientes das dez escolas estudadas. Ao todo, 15,0% das amostras analisadas revelaram presença de protozoários relacionados a riscos à saúde humana, sendo que os resultados ressaltam a ocorrência de protozoários nas escolas E2, E3, E5, E6, E9 e E10 em apenas uma das coletas.

Giardia spp. é um dos protozoários mais comuns e conhecidos cientificamente, principalmente por causar episódios de diarreias, seus cistos são resistentes ao cloro, embora sejam menos resistentes que *Cryptosporidium* spp., sendo ambos mais resistentes que as bactérias, sobrevivendo aos níveis rotineiramente utilizados para o tratamento da água⁴⁵.

Dentre as diversas formas de contaminação das águas por protozoários, alguns autores relataram a participação de moscas, especialmente coprófagas, na disseminação mecânica de protozoários, transportando-os para os corpos d'água em seu exoesqueleto e no trato digestivo^{46,47}, fator que pode explicar a ocorrência observada neste estudo. Barçante et al.⁴⁸ analisaram 414 poços domiciliares no município de Lagoa Santa (Minas Gerais) e detectaram *Giardia intestinalis* em 14,04% das amostras, associando os achados as más condições estruturais dos reservatórios.

A ocorrência e a detecção desses protozoários em amostras de água coletadas em poços são pouco exploradas. A análise de

protozoários em água traz uma série de desafios científicos e tecnológicos, uma vez que as metodologias reconhecidas internacionalmente são de alta especificidade. No Brasil, a pesquisa de protozoários em água por técnicas específicas e sensíveis ainda é pouco difundida, considerando aspectos como a especificidade e o custo das técnicas, aliados as dificuldades na detecção e possível presença de interferentes nas matrizes.

A legislação estabelece uma relação entre a ocorrência de *E. coli* e o monitoramento de *Giardia* spp. e oocistos de *Cryptosporidium* spp.¹⁴. Portanto, a Tabela 6 traz um resumo de todas as coletas, a ocorrência de protozoários e dos demais parâmetros analisados por escola.

Comparando os resultados das análises microbiológicas com os de protozoários, podemos observar que as escolas E1, E4 e E7 apresentaram resultados satisfatórios para os ensaios microbiológicos e microscópicos.

Nas escolas E3, E5, E6, E9 e E10 foi detectada a presença de DNA de *Giardia* spp. pelo ensaio da PCR e não foi observada presença de *E. coli*, sugerindo não haver uma correlação entre estes dois parâmetros.

Estes resultados podem estar relacionados a diversos fatores como tipo de poço, estruturas físicas dos reservatórios e/ou a eficácia do tratamento da água por cloração. O ensaio de PCR é uma técnica mais sensível que o método de substrato cromogênico/enzimático (sistema Colilert) utilizado para a determinação de presença ou ausência de CT e *E. coli* onde, nos casos em que houve tratamento da água, estes microrganismos podem ter sido inativados pelo cloro (assim como o protozoário), não sendo detectados pelo sistema Colilert.

Na amostra da E2, foi detectado DNA de *Cryptosporidium* spp. e revelada a presença de CT e *E. coli* durante a coleta de primavera, confirmando a má qualidade da água deste poço. Na escola E8, que revelou a presença de CT e *E. coli* nas coletas de primavera e verão, não foi detectada a presença de protozoários, ressaltando que, neste estudo, não foi observado correlação entre a presença de *E. coli* (ou CT) e protozoários nas águas analisadas.

Tabela 5. *Cryptosporidium* spp. e *Giardia* spp. em amostras de água coletadas em diferentes estações do ano.

Escola	Ponto de coleta	Inverno	Primavera	Verão	Outono
E1	Reservatório/Poço	ND ^a	ND ^b	ND ^b	ND ^b
E2	Reservatório/Poço	ND ^a	<i>Cryptosporidium</i> spp. ^b	ND ^b	ND ^a
E3	Poço	ND ^b	ND ^b	ND ^b	<i>Giardia</i> spp. ^b
E4	Poço	ND ^b	ND ^b	ND ^b	ND ^b
E5	Reservatório/Poço	ND ^a	ND ^a	<i>Giardia</i> spp. ^a	ND ^b
E6	Reservatório/Poço	ND ^a	ND ^a	ND ^a	<i>Giardia</i> spp. ^b
E7	Reservatório	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a
E8	Reservatório/Poço	ND ^a	ND ^a	ND ^b	ND ^b
E9	Reservatório/Poço	ND ^a	ND ^b	ND ^b	<i>Giardia</i> spp. ^b
E10	Reservatório	<i>Giardia</i> spp. ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

ND: Não detectado.

^a coleta no reservatório; ^b coleta no poço



Tabela 6. Resumo dos resultados obtidos fora dos limites preconizados e positivos encontrados nas escolas estudadas.

Escola	Número de amostras analisadas		Número de amostras com resultados acima do VMP ou positivo			
	FQ/ Microbiologia	Protozoário/ Elemento	FQ	Elemento	Microbiologia	Protozoário
E1	11	4	1 (Fe)	-	-	-
E2	10	4	-	-	6 (CT e <i>E. coli</i>) 3 (CT)	1 (<i>Cryptosporidium</i> spp.)
E3	12	4	11 (cor, turbidez e Fe)	1 (Zn)	-	1 (<i>Giardia</i> spp.)
E4	12	4	-	-	-	-
E5	9	4	-	-	1 (CT)	1 (<i>Giardia</i> spp.)
E6	9	4	-	-	6 (CT)	1 (<i>Giardia</i> spp.)
E7	8	4	-	-	-	-
E8	10	4	-	1 Pb	3 (CT e <i>E. coli</i>) 4 (CT)	-
E9	11	4	-	-	4 (CT)	1 (<i>Giardia</i> spp.)
E10	8	4	-	-	2 (CT)	1 (<i>Giardia</i> spp.)
Total	100	40	12	2	29	6
Total (%)			12	5	29	15

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

VMP: valor máximo permitido; FQ: físico-químico; CT: coliformes totais; Fe: ferro; Zn: zinco.

CONCLUSÕES

Nas dez escolas estudadas, apenas três (E1, E4 e E7) apresentaram resultados em acordo com a Portaria de Consolidação nº 5/2017, Anexo XX, quanto aos ensaios realizados. Nas demais foi verificada a presença de microrganismos, protozoários e/ou resultados acima VMP para cor aparente, turbidez, Fe, Zn e Pb que interferem na qualidade da água oferecida às escolas. A detecção dos protozoários neste estudo denota a importância de monitorar a qualidade da água oferecida nas escolas, principalmente, considerando que crianças podem ser mais suscetíveis às infecções alimentares e por via hídrica, evitando assim a ocorrência de surtos epidêmicos. Neste estudo foi observado que a qualidade da água, está associada a fatores como a falta de investimento na

infraestrutura dos poços, cloração da água e falta de profissional responsável pelo controle e manutenção da água.

A qualidade da água oferecida às crianças e aos funcionários das escolas requer estratégias de políticas públicas por parte dos órgãos relacionados à saúde e meio ambiente, visando garantir a sua qualidade e inocuidade. Ressaltamos o diferencial da escola que possui parceria com a empresa de tratamento de água do município para garantir a desinfecção e a fluoretação, resultando em uma qualidade superior da água oferecida. Esta parceria deve ser mantida e, se possível, expandida para as demais escolas com soluções alternativas coletivas de abastecimento de água da cidade para mitigar os riscos nas demais escolas estudadas.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization - WHO. Guidelines for drinking-water quality. 4a ed. Geneva: World Health Organization; 2011[acesso 10 set 2019]. Disponível em: https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/drinking-water-quality-guidelines-4-including-1st-addendum/en/
2. US Environmental Protection Agency - EPA. America's children and the environment (ACE). 3a ed. Washington: US Environmental Protection Agency; 2015[acesso 15 ago 2019]. Disponível em: <https://www.epa.gov/ace>
3. Silva RCA, Araújo TM. Qualidade da água do manancial subterrâneo em áreas urbanas de Feira de Santana (BA). Cienc Saude Coletiva. 2003;8(4):1011-28. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232003000400023>
4. Faria T, Paula RAO, Veiga SMOM. Qualidade microbiológica da água para consumo humano em unidades de alimentação escolar. Rev Univ Vale Rio Verde. 2013;11(1):135-44. <https://doi.org/5892/rurv.2013.111.135144>
5. Meschede MSC, Figueiredo BR, Alves RIS, Segura-Muñoz SI. Drinking water quality in schools of the Santarém region, Amazon, Brazil, and health implications for school children. Rev Ambient Agua. 2018;13(6):1-19. <https://doi.org/10.4136/ambi-agua.2218>
6. World Health Organization - WHO. Drinking water, sanitation and hygiene in schools: global baseline report 2018. New York: United Nations Children's Fund; 2018[acesso 10 set 2019]. Disponível em: https://secure.unicef.org.br/Default.aspx?origem=brasil&gclid=EAlaIqobChMx8LDsdHp5AIVjQuRCh0vOAdaEAAAYASAAEgJFi_D_BwE
7. Scorsafava MA, Souza A, Stofer M, Nunes CA, Milanez TV. Avaliação físico-química da qualidade de água de poços e minas destinada ao consumo humano. Rev Inst Adolfo Lutz. 2010;69(2):229-32.
8. Soto FRM, Fonseca YSK, Risseto MR, Azevedo SS, Arijl MLB, Ribas MA et al. Monitoramento da qualidade da água de poços rasos de escolas públicas da zona rural do município de Ibiúna/SP: parâmetros microbiológicos, físico-químicos e fatores de risco ambiental. Rev Inst Adolfo Lutz. 2006;65(2):106-11.



9. Krolow IRC, Krolow DRV, Santos DRS, Casali CA, Mulazzani RP, Zanella R. Qualidade da água de poços tubulares utilizada no abastecimento: escolas do campo na região central do Rio Grande do Sul. *Rev Thema*. 2018;15(4):1425-41. <https://doi.org/10.15536/thema.15.2018.1425-1441.920>
10. Lapworth DJ, Das P, Shaw A, Murkherjee A, Civil W, Petersen JO et al. Deep urban groundwater vulnerability in India revealed through the use of emerging organic contaminants and residence time tracers. *Environ Pollut*. 2018;240:938-49. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.04.053>
11. Francisco LJV, Amaral CB, Spósito JCV, Solórzano JCJ, Maran NH, Kummrow F et al. Metals and emerging contaminants in groundwater and human health risk assessment. *Environ Sci Pollut Res*. 2019;26(24):24581-94. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05662-5>
12. Erismann S, Diabougba S, Odermatt P, Knoblauch AM, Gerold J, Shrestha A et al. Prevalence of intestinal parasitic infections and associated risk factors among schoolchildren in the plateau central and centre-west regions of Burkina Faso. *Parasit Vectors*. 2016;9:1-14. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1835-4>
13. Ramirez-Castillo F, Loera-Muro A, Jacques M, Garneau P, Avelar-González FJ, Harel J et al. Waterborne pathogens: detection methods and challenges. *Pathogens*. 2015;4(2):307-34. <https://doi.org/10.3390/pathogens4020307>
14. Ministério da Saúde (BR). Portaria de consolidação Nº 5, de 28 setembro de 2017. Consolidação das normas sobre ações e os serviços de saúde do sistema único de saúde. *Diário Oficial União*. 3 out 2017.
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. População estimada: 2019 Itatiba, São Paulo, Brasil. Brasília: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2019[acesso 2 set 2019]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/itatiba/panorama>
16. Secretaria de Educação do Estado de São Paulo - SES-SP. Lista de escolas: 2019: Prefeitura Municipal de Itatiba. São Paulo: Secretaria de Educação do Estado de São Paulo; 2019[acesso 12 ago 2019]. Disponível em: <http://www.educacao.sp.gov.br/central-de-atendimento/consulta.asp?>
17. Fundação Lemann. Itatiba: matrículas e infraestrutura. Portal QEdu. 2018[acesso 23 mar 2020]. Disponível em: https://www.qedu.org.br/cidade/2467-itatiba/censo-escolar?year=2018&dependence=0&localization=0&education_stage=0&item=
18. American Public Health Association - APHA. Standard methods for the examination of water and wastewater. 22a ed. Washington: American Public Health Association; 2012.
19. Instituto Adolfo Lutz. Métodos químicos e físicos para análise de alimentos: normas analíticas do instituto Adolfo Lutz. 4a ed. São Paulo: Instituto Adolfo Lutz; 2008[acesso 25 jan 2019]. Disponível em: http://www.ial.sp.gov.br/resources/editorinplace/ial/2016_3_19/analisede_alimentos_ial_2008.pdf
20. Cacciò SM, Ryan U. Molecular epidemiology of giardiasis. *Mol Biochem Parasitol*. 2008;160(2):75-80. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2008.04.006>
21. Rahman A, Rahaman H. Contamination of arsenic, manganese and coliform bacteria in groundwater at Kushtia district, Bangladesh: human health vulnerabilities. *J Water Health*. 2018;16(5):782-95. <https://doi.org/10.2166/wh.2018.057>
22. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo - SES-SP. Resolução SS Nº 250, de 15 de agosto de 1995. Define teores de concentração do íon fluoreto nas águas para consumo humano, fornecidas por sistemas públicos de abastecimento. *Diário Oficial Estado*. 16 ago 1995.
23. Fundação Nacional de Saúde - Funasa. Manual prático de análise de água. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 2013[acesso 23 ago 2019]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/editora>
24. Scorsafava MA, Souza A, Sakuma H, Stofer M, Nunes CA, Milanez TV. Avaliação da qualidade da água de abastecimento no período 2007-2009. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2011;70(3):395-403.
25. Nunes LGP, Oliveira MV, Souza AA, Lopes LF, Dias PCS, Nogueira GB et al. Water quality comparison between a supply network and household reservoirs in one of the oldest cities in Brazil. *Int J Environ Health Res*. 2019;29(2):173-80. <https://doi.org/10.1080/09603123.2018.1531114>
26. Ministério do Meio Ambiente (BR). Águas subterrâneas: um recurso a ser conhecido e protegido. Brasília: Ministério do Meio Ambiente; 2007.
27. World Health Organization - WHO. Guidelines for drinking-water quality: zinc in drinking water. Geneva: World Health Organization; 2011[acesso 18 set 2019]. Disponível em: https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/zinc.pdf
28. Companhia Ambiental do Estado de São Paulo - Cetesb. Decisão de diretoria Nº 256, de 22 de novembro 2016. Dispõe sobre a aprovação dos valores orientadores para solos e águas subterrâneas no estado de São Paulo, 2016. *Diário Oficial Estado*. 24 nov 2016.
29. Conselho Nacional do Meio Ambiente - Conama. Resolução Nº 420, de 28 de dezembro de 2009. Dispõe sobre critérios e valores orientadores de qualidade do solo quanto à presença de substâncias químicas e estabelece diretrizes para o gerenciamento ambiental de áreas contaminadas por essas substâncias em decorrência de atividades antrópicas. *Diário Oficial União*. 30 dez 2009.
30. Companhia Ambiental do Estado de São Paulo - Cetesb. Valores orientadores para solo e água subterrânea. Cetesb Águas Subterrâneas. 2019[acesso 14 ago 2019]. Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/aguas-subterraneas/valores-orientadores-para-solo-e-agua-subterranea/>
31. Clausen JL, Bostick B, Korte N. Migration of lead in surface water, pore water, and groundwater with a focus on firing ranges. *Crit Rev Environ Sci Technol*. 2011;41(15):1397-448. <https://doi.org/10.1080/10643381003608292>



32. Han L, Gao B, Hao H, Zhou H, Lu J, Sun K. Lead contamination in sediments in the past 20 years: a challenge for China. *Sci Total Environ.* 2018;640-641:746-56. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.05.330>
33. Campos DAG, Franco JM, Abreu Filho BA, Bergamasco R, Yamaguchi NU. Avaliação da qualidade da água destinada ao consumo humano em instituição de ensino. *Rev Univ Vale Rio Verde.* 2017;15(1):289-98.
34. Monte Blanco SPD, Módenes NA, Scheufele FB, Marin P, Schneider K, Espinoza-Quiñones FR et al. Groundwater quality monitoring of the Serra Geral aquifer in Toledo, Brazil. *J Environ Sci Health A.* 2018;53(4):1243-52. <https://doi.org/10.1080/10934529.2018.1528038>
35. Companhia Ambiental do Estado de São Paulo - Cetesb. Qualidade das águas subterrâneas do estado de São Paulo 2013-2015. São Paulo: Companhia Ambiental do Estado de São Paulo; 2016[acesso 14 ago 2019]. Disponível em: https://cetesb.sp.gov.br/aguas-subterraneas/wp-content/uploads/sites/13/2013/11/Cetesb_QualidadeAguasSubterraneas2015_Web_20-07.pdf
36. World Health Organization - WHO. Lead in drinking-water: background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. Geneva: World Health Organization; 2011[acesso 18 set 2019]. Disponível em: https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/lead.pdf
37. Franco BDGM, Landgraf M. Microbiologia dos alimentos. 2a ed. São Paulo: Atheneu, 2003.
38. Jandhyala DM, Vanguri V, Boll EJ, Lai Y, McCormick BA, Leong JM. Shiga toxin-producing escherichia coli O104:H4 an emerging pathogen with enhanced virulence. *Infect Dis Clin North Am.* 2013;27(3):631-49. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.05.002>
39. Zhao X, Xia J, Liu Y. Contrast of real-time fluorescent PCR methods for detection of escherichia coli O157:H7 and of introducing an internal amplification control. *Microorganisms.* 2019;7(8):1-14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7080230>
40. Almeida AG, Carvalho LR, Alves FQ, Adry AP, Santini AC, Aleluia MM. Análise microbiológica e físico-química da água de bebedouros em unidades de ensino no município de Ilhéus BA. *SaBios Rev Saude Biol.* 2018;12(2):20-6.
41. Rocha ES, Rosico FS, Silva FL, Luz TCS, Fortuna JL. Análise microbiológica da água de cozinhas e/ou cantinas das instituições de ensino do município de Teixeira de Freitas (BA). *Rev Baiana Saude Publica.* 2011;34(3):694-705.
42. Moraes MS, Moreira DAS, Santos JTLa, Oliveira AP, Salgado RS. Avaliação microbiológica de fontes de água de escolas públicas e privadas da cidade de Santa Rita (PB), Brasil. *Eng Sanit Ambient.* 2018;23(3):431-5. <https://doi.org/10.1590/S1413-41522018159099>
43. Silva DRR, Maciel MOS, Ferreira MBB, Marta BBF, Bronharo TM, Michelin AF. Qualidade da água em escolas públicas municipais: análise microbiológica e teor de nitrato em Araçatuba, estado de São Paulo, Brasil. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2018;77:1-8.
44. Dorney RS. *Eimeria tuscarorensis* n. sp. (protozoa: eimeriidae) and redescription of other coccidia of the woodchuck, marmota monax. *J Protozool.* 1965;12(3):423-6. <https://doi.org/10.2307/3285195>
45. Katz DE, Heisey-Grove D, Beach M, Dicker RC, Matyas BT. Prolonged outbreak of giardiasis with two modes of transmission. *Epidem Infect.* 2006;134(5):935-41. <https://doi.org/10.1017/S0950268805005832>
46. Xiao L. Overview of cryptosporidium presentations at the 10th international workshops on opportunistic protists. *Eukaryot Cell.* 2009;8(4):429-36. <https://doi.org/10.1128/EC.00295-08>
47. Dillingham R, Lima A, Guerrant R. Cryptosporidiosis: epidemiology and impact. *Microbes Infect.* 2002;4(10):1059-66. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(02\)01630-1](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(02)01630-1)
48. Barçante JMP, Barçante TA, Narciso TP, Braz MS, Silva EC. Ocorrência de doenças veiculadas por água contaminada: um problema sanitário e ambiental. *Rev Educ Ambient.* 2014;19(2):6-17.

Agradecimentos

À Prof. Dra. Solange Cadore, do Instituto de Química da Universidade de Campinas (Unicamp), pelo auxílio na determinação dos elementos inorgânicos.

Colaboração dos autores

Fiorvanti MIA, Pereira PHL, Marciano MAM, Mazon EMA - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Sanches VL - Análise. Ferreira COF - Coleta. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada. Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.

O enfermeiro na prevenção de infecção no cateter central de inserção periférica no neonato

The nurse in the prevention of peripherally inserted central catheter infection in neonates

RESUMO

Natalia Conteçote Russo^{I,*} 

Alexandre Lopes^{II,III} 

Rafaela Aparecida
Prata de Oliveira^{IV} 

Alessandro Lia Mondelli^V 

Ione Corrêa^{VI} 

Introdução: Como o cateter central de inserção periférica (PICC) é a primeira escolha de acesso vascular prolongado em neonatos, reconhecer os fatores de risco associados a infecções relacionadas ao seu uso contribui para estabelecer critérios de manuseio e manutenção do dispositivo que qualifiquem a assistência do enfermeiro e de sua equipe. **Objetivo:** Avaliar a produção do conhecimento científico na literatura acerca da atuação do enfermeiro na prevenção de infecção de corrente sanguínea pelo uso do PICC. **Método:** Revisão integrativa da literatura seguindo os pressupostos de Ganong, nas bases de dados SciELO, LILACS, BDNF, MEDLINE e PubMed. A coleta de dados ocorreu em outubro de 2017, incluindo artigos disponibilizados na íntegra a partir de agosto de 2001 a outubro de 2017. Para a organização dos resultados, foi utilizada a análise de conteúdo de Bardin. **Resultados:** Onze artigos preencheram os critérios de inclusão, emergindo quatro categorias temáticas: 1) Conhecimento teórico-prático do enfermeiro para prevenção de infecção na inserção e manutenção do PICC, 2) Educação permanente da equipe de enfermagem, 3) Implantação e utilização de protocolos e 4) Vigilância constante de indicadores de qualidade. **Conclusões:** O presente trabalho observou o despreparo do profissional da enfermagem quanto ao dispositivo PICC e demonstrou a necessidade de elaboração de protocolos institucionais, treinamento e educação continuada permanente e o uso de indicadores, direcionados às medidas preventivas contra a infecção do PICC. Essas medidas visam melhorar a qualidade da assistência e segurança do paciente e consequentemente, resultar em menor incidência de infecções de corrente sanguínea pelo uso do PICC.

PALAVRAS-CHAVE: Cuidados de Enfermagem; Cateter Venoso Central; Recém-nascido

ABSTRACT

Introduction: As the Peripherally Inserted Central Catheter (PICC) is the first choice of prolonged vascular access in preterm infants, to recognize the risk factors for infection related to its use contributes to the establishment of procedures that qualify care. **Objective:** To evaluate the production of knowledge available in the literature about the work of nurses in the prevention of infection related to PICC. **Method:** An integrative literature review according to Ganong's assumptions, was performed in the SciELO, LILACS, BDNF, MEDLINE and PubMed databases. Data collection took place in October 2017, including original articles made available in full from 2001. Results were organized using Bardin's content analysis. **Results:** Only eleven articles met the inclusion criteria and four thematic categories emerged: 1) Theoretical and practical knowledge assessment of the nurse to prevent infection in the insertion and maintenance of PICC, 2) Permanent education of the nursing team, 3) Implementation and use of protocols, and 4) Constant monitoring of quality indicators. **Conclusions:** The present work, through the analysis of the collected studies, signals the need to create institutional protocols, training and permanent and continuing education, to use de indicators in the prevention of infection, aiming at patient care and safety and, consequently, resulting in lower incidence of bloodstream infections through the use of PICC.

KEYWORDS: Nursing Care; Central Venous Catheter; Newborn Infant

^I Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

^{II} Programa de Pós-graduação em Anestesiologia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

^{III} Faculdade Eduvale, Avaré, SP, Brasil

^{IV} Programa de Pós-graduação em Enfermagem, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

^V Programa de Pós-graduação em Clínica Médica, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

^{VI} Departamento de Enfermagem, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

* E-mail: nataliarusso@outlook.com



INTRODUÇÃO

Com os avanços tecnológicos em assistência neonatal ocorridos na segunda metade do século XX, o dispositivo Cateter Central de Inserção Periférica (PICC, do inglês *peripherally inserted central venous catheter*) surgiu como método de primeira escolha de acesso vascular prolongado em neonatos. Este dispositivo é indicado nos casos em que há necessidade de terapia intravenosa com duração superior a seis dias, infusão de medicamentos irritantes ou vesicantes, de soluções hiperosmolares ou com pH não fisiológico^{1,2,3}.

O PICC é um dispositivo vascular de inserção periférica de localização central, com único ou múltiplos lúmens e constituído de poliuretano ou silicone. São bio e hemocompatíveis e menos trombogênicos, dificultando a formação de biofilme, e podem permanecer por período de até seis meses para terapia intravascular na administração de antibiótico, analgésico, nutrição parenteral, quimioterápico, dentre outros^{3,4}.

A utilização do PICC no Brasil teve início a partir da década de 1990, contudo, somente em 2001 o Conselho Federal de Enfermagem definiu, com a Resolução nº 258, de 12 de julho, a atribuição da competência técnica e legal do enfermeiro para a manipulação e inserção do PICC, devendo o profissional estar habilitado por meio de capacitação profissional^{5,6}.

Além desse respaldo, é necessário que o profissional tenha embasamento teórico e a habilidade técnica para dar suporte à tomada de decisão clínica. O enfermeiro também deve prover ações que promovam resultados assistenciais efetivos e positivos na inserção do PICC, de acordo com a especificidade da terapia medicamentosa⁶.

Apesar de oferecer menor risco aos pacientes no momento da inserção quando comparados aos dispositivos alocados cirurgicamente e em vasos calibrosos, estudos demonstram um conjunto de complicações não infecciosas e infecciosas em recém-nascidos, durante o tempo de permanência do PICC^{7,8,9,10,11,12}.

As complicações não infecciosas correspondem à obstrução do cateter, formação de trombos, sangramento, flebite mecânica, migração, fratura do cateter, extravasamento, perfuração cardíaca ou do vaso, dentre outras⁷. As infecciosas incluem flebites infecciosas, infecção do sítio de inserção e infecção sanguínea (sepsis). Se o tratamento não for oportuno ou correto, a incidência de infecção e a taxa de mortalidade podem ser altas^{10,11,12}.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) considera a infecção primária de corrente sanguínea (IPCS) pelo uso de cateter central em neonatologia aquela em que o paciente \leq 28 dias de vida está em uso de cateter central por um período maior que dois dias de calendário (sendo o D1 o dia de instalação do dispositivo) e que na data da infecção o paciente estava em uso do dispositivo ou este foi removido no dia anterior¹³.

Evidências científicas^{13,14} sinalizam a necessidade da realização de exames laboratoriais para se confirmar o diagnóstico de infecção relacionada ao cateter venoso central. O *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) orienta que, para o diagnóstico da infecção, deve-se observar a existência de manifestações

clínicas e obter hemocultura positiva colhida diretamente do PICC ou em outro acesso periférico³.

O enfermeiro tem um importante papel nos cuidados com cateter venoso central, sendo responsável por cuidados diretos com a manutenção e a avaliação diária a fim de minimizar os riscos do desenvolvimento de infecção¹⁵. Além disso, a Anvisa recomenda que a instituição de saúde assegure recursos humanos e de infraestrutura para fornecer educação e treinamento adequados aos médicos e outros profissionais de saúde sobre as diretrizes para prevenir infecção de corrente sanguínea pelo uso de cateter venoso central¹⁶.

Para fundamentar o presente estudo, selecionou-se como referencial teórico a Prática Baseada em Evidências (PBE), por ser uma abordagem que incorpora as evidências oriundas de pesquisas, associando-as à competência clínica do profissional, respeitando a autonomia e as possibilidades do paciente, incorporando a melhor evidência científica disponível e encorajando a pesquisa com a utilização desses resultados^{17,18}.

Este estudo justifica-se pela relevância do enfermeiro como um dos principais responsáveis pela indicação, inserção, manutenção e retirada do PICC. Para tal, acredita-se que, além da competência técnica e legal, a assistência desse profissional deve estar fortalecida por meio de conceitos e práticas atualizados, para se reduzir os riscos relacionados ao dispositivo. Esses fatores também contribuem para o estabelecimento de normas e rotinas institucionais que estejam voltadas à segurança e ao bem-estar dos pacientes¹⁹.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a produção científica disponível na literatura acerca da atuação do enfermeiro na prevenção de infecções pelo uso do PICC em neonatos.

MÉTODO

O presente estudo é uma revisão integrativa que realiza uma análise de pesquisas relevantes que fornecem suporte para a tomada de decisão e melhoria da prática clínica²⁰, possibilitando a síntese de determinado assunto, além de apontar lacunas do conhecimento que necessitam ser preenchidas com a realização de novos estudos²¹. Esta revisão foi realizada conforme os pressupostos de Ganong, envolvendo seis passos: estabelecimento do problema da revisão, seleção da amostra, categorização dos estudos, análise dos resultados, apresentação e discussão dos resultados, e apresentação da revisão²².

Para guiar o estudo, formulou-se a seguinte questão norteadora: Quais são as produções científicas na literatura acerca da atuação do enfermeiro na prevenção de infecções pelo uso do cateter central de inserção periférica no neonato?

A seleção da amostra foi realizada em outubro de 2017 utilizando as bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Base de Dados da Enfermagem (BDENF), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e *United States National Library of Medicine* (PubMed).



Utilizaram-se como estratégia de busca os descritores controlados e combinados com os operadores booleanos: cateterismo venoso central; cuidado de enfermagem, assistência de enfermagem, atendimento de enfermagem; recém-nascido, crianças recém-nascidas, lactente recém-nascido, lactentes recém-nascidos; neonato e neonatos; constituindo-se a estratégia de busca disposta no Quadro 1.

Adotou-se como critérios de inclusão: artigos completos, que abordassem a atuação do enfermeiro na prevenção de infecção do PICC, nos idiomas português, inglês e espanhol, indexados nas bases de dados referidas e com recorte temporal a partir de agosto de 2001 até outubro de 2017. A justificativa do recorte se deve a expedição da Resolução Cofen nº 258/2001 (artigos 1º e 2º), a qual torna lícito ao enfermeiro a inserção do PICC, devendo este ter se submetido à qualificação e/ou capacitação profissional⁵.

Foram excluídos artigos de revisão de literatura, dissertações, teses ou capítulos de livros, estudos que não abordassem a temática e duplicatas de artigos nas bases de dados ou que não estavam disponíveis na íntegra nas bases de dados.

Após a leitura na íntegra dos artigos, realizou-se a extração dos dados que foram inseridos em instrumento adaptado e validado, para posterior análise²³. Foram utilizados cinco aspectos relevantes nos estudos encontrados: a identificação dos artigos, autores, intervenção estudada, resultados e recomendações e, conclusões. Também se abordou o país em que foram realizados os estudos e os objetivos propostos.

Para organizar sistematicamente a produção do conhecimento, foi utilizada a análise de conteúdo de Bardin como estratégia qualitativa para organizar os resultados em categorias temáticas²⁴.

Foram analisados os estudos incluídos nesta revisão integrativa, consistindo em descobrir os núcleos de sentido, cuja presença e frequência tiveram significados para o objetivo do estudo, sendo encontradas as principais ideias de conteúdo, transformando-as em categorias temáticas²⁴.

RESULTADOS

Foram identificados 192 artigos, sendo 20 encontrados na base de dados SciELO, 37 na LILACS, nenhum na MEDLINE, dois na BDNF e 122 na PubMed. Após serem aplicados os critérios de elegibilidade e exclusão, foram selecionados 11 artigos.

Desses artigos, um foi publicado em 2006, dois em 2010, três em 2011, um em 2012, três em 2013 e um em 2015. Em relação ao país que foi desenvolvida a pesquisa, oito foram no Brasil, um na China, um no Irã e um nos Estados Unidos da América. Desses, nove são de autoria de enfermeiros e dois foram redigidos por médicos e enfermeiros. Dez foram desenvolvidos em instituições hospitalares e somente um em centro de pesquisa.

Quanto ao tipo de delineamento de pesquisa dos artigos selecionados, foi evidenciado que sete estudos eram descritivos de abordagem quantitativa, um descritivo de abordagem qualitativa, um estudo de coorte e dois estudos de caso controle. A síntese dos 11 artigos foi organizada e apresentada no Quadro 2.

DISCUSSÃO

A análise de conteúdo por meio da metodologia de Bardin²⁴ desenvolveu quatro categorias relativas à atuação do enfermeiro na prevenção de infecção pelo uso do PICC no recém-nascido:

- conhecimento teórico-prático do enfermeiro para prevenção de infecção na inserção e manutenção do PICC;
- educação permanente da equipe de enfermagem;
- implantação e utilização de protocolos;
- vigilância constante dos indicadores apresentados a seguir.

O conhecimento teórico-prático do enfermeiro para prevenção de infecção na inserção e manutenção do PICC

Os PICC têm sido amplamente utilizados como opção de acesso venoso em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), porém este procedimento deve ser realizado por enfermeiros qualificados, por ser necessário conhecimento teórico-prático³⁶.

Frente às análises dos artigos de E1 a E9^{25,26,27,28,29,30,31,32,33} e E11³⁵, para o procedimento de inserção do cateter deve haver o preparo do enfermeiro e dos materiais segundo normas do CDC, com a finalidade de manter a esterilidade dos materiais e assegurar a realização de uma técnica segura, evitando-se riscos de complicações sistêmicas posteriores ao paciente. O enfermeiro que realiza a inserção do PICC deve estar ciente da importância de adesão às normas de prevenção de infecção hospitalar e aplicá-las na execução do procedimento.

Em 2017, a Anvisa revisou e publicou uma edição da série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde, chamada

Quadro 1. Estratégia de busca realizada nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca
BDNF	“Cateterismo venoso central” AND “Cuidados de enfermagem” OR “Cuidado de enfermagem” OR “Assistência de enfermagem” OR
LILACS	“Atendimento de enfermagem” AND “Recém-nascido” OR “Criança recém-nascida” OR “Crianças recém-nascidas” OR “Lactente
SciELO	recém-nascido” OR “Lactentes recém-nascidos” OR “Neonato” OR “Neonatos”
PubMed	“Central Venous Catheters” OR “Central venous catheter” AND “Nursing care” OR “Nursing care management” AND “Infant,
MEDLINE	newborn” OR “newborn infant” OR “newborn infants” OR “newborns” OR “newborn” OR “neonate” OR “neonates”

Fonte: Elaborado pelos autores, 2019.

BDNF: Base de Dados da Enfermagem; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; SciELO: *Scientific Electronic Library Online*; PubMed: *United States National Library of Medicine*; MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*.



Quadro 2. Características dos artigos incluídos na revisão integrativa.

ID	Título	Autores	País	Objetivo	Intervenção estudada	Resultados	Recomendações/ Conclusões
E1 (25)	Causas de remoção não eletiva do cateter epicutâneo em neonatos	Paiva, ED; Costa, P; Kimura, AF; Castro, TE	Brasil	Descrever a incidência e as razões de remoção não eletiva do cateter epicutâneo em neonatos.	Estudo de coorte com coleta prospectiva de dados, composto por neonatos que receberam cateteres epicutâneos em uma UTIN de um hospital de grande porte.	A complicação mais frequente que motivou a remoção não eletiva do cateter foi a suspeita de infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter.	As estratégias para redução dessa complicação incluem a capacitação permanente da equipe de enfermagem.
E2 (26)	Avaliação de um cuidado de enfermagem: o curativo de cateter central de inserção periférica no recém-nascido	Johan, DA; Danski, MTR; Pedrolo, E; Lazzari, LSM; Mingorance, P	Brasil	Descrever o curativo de PICC em recém-nascidos e compará-lo com literatura disponível sobre o tema.	Metodologia descritiva e comparativa mediante coleta de dados por meio de formulário para a observação sistemática de enfermeiras capacitadas.	A utilização do curativo adequado, apesar de não contribuir significativamente para a redução de infecção relacionada ao cateter, é fundamental para a manutenção do PICC.	Os enfermeiros observados utilizaram os instrumentos básicos para a realização dos curativos, porém embasaram-se apenas no POP institucional. O ideal é que utilizem estudos com rigor metodológico de forte evidência científica para a fundamentação da prática profissional.
E3 (27)	Atuação do enfermeiro no cuidado com o cateter central de inserção periférica no recém-nascido	Rodrigues, ZS; Chaves, EMC; Cardoso, MVML	Brasil	Investigar a atuação do enfermeiro no cuidado com o PICC na UTIN.	Questionário estruturado para 17 enfermeiros abordando questões sobre a utilização, os cuidados e a manutenção do PICC.	É imprescindível o papel do enfermeiro, responsável pela realização do procedimento técnico, assim como a vigilância contínua para detecção de alterações relacionadas à infecção da corrente sanguínea.	Observou-se lacunas na fundamentação teórico-prática dos enfermeiros que prestam assistência. A necessidade de qualificação dos profissionais se faz necessária para garantir a qualidade na assistência.
E4 (28)	Conhecimento dos enfermeiros sobre a técnica de inserção do cateter central de inserção periférica em recém-nascidos	Lourenço, S.A Ohara, CVS	Brasil	Verificar o conhecimento teórico-prático adquirido pelos enfermeiros nos cursos de qualificação.	Questionário com nove questões para 40 enfermeiros com atuação profissional em UTI.	Existem muitos desconfortos entre o conhecimento acumulado pelos enfermeiros e o fazer dessa técnica. A média do índice total de acertos foi de 67,7%.	Observou-se que os enfermeiros possuem um conhecimento ruim em relação à inserção do PICC, e o profissional que a realiza deve adquirir conhecimento teórico-prático nos cursos de qualificação.
E5 (29)	O uso do cateter epicutâneo na clientela neonatal de um hospital público estadual: estudo retrospectivo	Reis, AT; Santos, SB; Barreto, JM; Silva, GRG	Brasil	Apresentar características de utilização do cateter epicutâneo na UTIN.	Realizado o acesso às informações contidas na ficha de controle de PICC.	O número de cateteres retirados por infecção é reduzido, perfazendo 15 casos, se comparado ao número retirado por término do tratamento (65 casos).	A enfermagem é de vital importância nos cuidados ao PICC e deve debruçar-se sobre a manipulação de cateteres centrais com especial atenção aos eventos adversos.
E6 (30)	Práticas de manejo do cateter central de inserção periférica em uma unidade neonatal	Dórea, E; Castro, TE; Costa, P; Kimura, AF; Santos, FMG	Brasil	Descrever o manejo dos PICC em neonatos internados.	Observações e coleta de dados dos prontuários de neonatos internados na UTIN.	Embora o serviço adote um protocolo para o manejo do PICC, os achados mostraram emprego de diferentes soluções antissépticas no curativo do PICC.	A prática clínica demonstrou haver inconsistência em relação ao protocolo do PICC, havendo necessidade de investimento na capacitação dos profissionais.
E7 (31)	Conhecimento de enfermeiros de neonatologia acerca do cateter venoso central de inserção periférica	Belo, MPM; Silva, RAMC; Nogueira, ILM; Mizoguti, DP; Ventura, CMU	Brasil	Descrever o conhecimento e prática dos enfermeiros de cinco unidades públicas.	Instrumento com questões elaboradas pelos pesquisadores acerca do PICC para 52 enfermeiros.	Observou-se que o conhecimento geral sobre o PICC apresentado pelos enfermeiros foi predominantemente satisfatório.	Há a necessidade de maior incentivo à capacitação dos enfermeiros para a utilização do PICC, a fim de garantir a melhoria constante da qualidade da assistência.
E8 (32)	Cuidados de enfermagem frente às complicações do cateter central de inserção periférica em neonatos	Swerts, CAS; Felipe, AOB; Rocha, KM; Andrade, CUB	Brasil	Avaliar os cuidados de enfermagem frente às complicações relacionadas ao PICC.	Observação dos cuidados realizados pela equipe e aplicação de um questionário.	A equipe de enfermagem da UTIN atua sem padronização das técnicas de manipulação do cateter, não priorizando as bases científicas e anatômicas.	Para obter o sucesso dessa prática é necessário que os profissionais busquem o conhecimento por meio da educação continuada.

Continua



Continua

ID	Título	Autores	País	Objetivo	Intervenção estudada	Resultados	Recomendações/ Conclusões
E9 (33)	<i>Prevention of peripherally inserted central line-associated blood stream infections in very low-birth-weight infants by using a central line bundle guideline with a standard checklist: a case control study</i>	Wang, W; Zhao, C; Ji, Q; Liu, Y; Shen, G; Wei, L	China	Avaliar a implementação de um Guia de linha central, sua segurança e a redução de complicações em neonatos com necessidade de inserção de PICC.	Foram incluídas no grupo controle 57 bebês de peso muito baixo que foram inseridos PICC, para quem foram adotadas uma diretriz do guia de linha central e uma lista de verificação-padrão. Em contraste, 53 bebês de peso muito baixo foram submetidos à inserção de PICC, mas não foram adotados os critérios do outro grupo.	A incidência de infecção mostrou uma redução estatisticamente significativa de 10,0 a 2,20 por 1.000 dias de cateter no grupo controle. A incidência de infecções sanguíneas relacionadas ao cateter diminuiu de 3,1 para 0,0 por 1.000 dias de cateter e a infecção de colonização diminuiu de 6,9 para 2,2 por 1.000 dias de cateter.	O uso de uma diretriz do Guia de linha central com uma lista de verificação padrão pode ser efetivo e viável para prevenir infecções relacionadas ao cateter em bebês de peso muito baixo.
E10 (34)	<i>Discovering the barriers to spread the usage of peripherally inserted central venous catheters in the neonatal intensive care units: A qualitative research</i>	Zargham-Boroujeni, A; Mahdavi-Lenji, Z; Hasanpour, M; Sadeghnia, A	Irã	Descobrir as barreiras para disseminar o uso de PICC nas UTIN.	Entrevistas com enfermeiros e residentes em neonatologia para descobrir as barreiras de aplicação do PICC.	Os principais temas incluíram barreiras relacionadas ao procedimento e manutenção, barreiras relacionadas às pessoas que prestam cuidados e barreiras relacionadas à gestão e ao planejamento.	Um planejamento completo é necessário para eliminar barreiras e fornecer os cateteres. Educar o pessoal também é preciso.
E11 (35)	<i>Effect of a dedicated percutaneously inserted central catheter team on neonatal catheter-related bloodstream infection</i>	Taylor, T; Massaro, A; Willians, L; Doering, J; McCarter, R; He, J; Talley, L; Short, B	EUA	Avaliar se uma equipe habilitada para inserção de PICC está associada a um risco reduzido de infecção sanguínea relacionada ao cateter em UTIN.	Um projeto de estudo pré-versus pós-intervenção foi implementado. Os participantes do grupo de intervenção foram admitidos quando a equipe PICC foi criada, dedicando responsabilidades de inserção e manutenção do cateter.	O grupo de intervenção teve um risco 49,0% menor de infecção relacionada a cateter em pacientes que tinham PICC por mais do que 30 dias.	A padronização da inserção do PICC é importante, mas a padronização da sua manutenção é essencial para a melhoria das taxas de infecção relacionada ao cateter.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2019.

UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal; POP: procedimento operacional padrão; PICC: cateter central de inserção periférica; UTI: unidade de terapia intensiva.

Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde, com orientações básicas para a prevenção e o controle de infecção com embasamento técnico-científico atualizado¹⁶.

Este manual orienta os profissionais de saúde quanto à inserção, ao cuidado e à manutenção de cateteres vasculares para a prevenção de infecções de corrente sanguínea. Durante a inserção do cateter, recomenda a utilização de um *checklist* para assegurar as práticas de prevenção de infecção no momento da inserção¹⁶.

No estudo de Lourenço e Ohara (E4)²⁸, verificou-se o conhecimento de enfermeiros sobre a técnica de inserção do PICC, e o índice da variável do preparo do enfermeiro e dos materiais para a inserção do cateter foi de 57,5%, denotando conhecimento considerado “péssimo” e alarmante sobre o tema.

A técnica de inserção do PICC exige do enfermeiro perícia, julgamento clínico e tomada de decisão consciente, segura e eficaz. Por se tratar de uma técnica específica e de alta complexidade, necessita que este profissional adquira conhecimento teórico-prático nos cursos de qualificação, para que a realização do

processo de inserção não traga danos ao enfermo. Os cursos de qualificação fornecem ao enfermeiro a sustentação teórico-prática básica que o conduzem à realização do procedimento com segurança e competência, além de aumentar a oferta de procedimentos assistenciais deste profissional^{35,37,38}.

Outro aspecto discutido no estudo E4 foi a atuação profissional quanto à antisepsia da pele, que necessita estar em conformidade com as recomendações sobre o uso de antissépticos para inserção de cateteres centrais, especialmente em recém-nascidos. A execução correta da antisepsia do local de inserção reduz as chances de complicações sistêmicas devido ao uso do cateter^{37,38,39}.

Segundo as recomendações da Anvisa, o profissional deve utilizar a barreira máxima estéril, preparar a pele com solução alcoólica de gluconato de clorexidina > 0,5%, com um tempo de aplicação de 30 seg realizada por meio de movimentos de vai e vem, e proceder à punção após a secagem espontânea do antisséptico¹⁶. Quanto à solução adequada para o preparo da pele, recomenda-se a utilização de clorexidina aquosa no preparo da pele de recém-nascidos menores de 1.500 g, por apresentarem pele mais frágil e sensível⁴⁰.



O conhecimento sobre o curativo adequado que deve ser utilizado na fixação do cateter é muito importante, pois os enfermeiros são responsáveis pela observação da integridade do óstio de inserção, sendo que essa avaliação colabora para a detecção precoce de complicações, principalmente relacionada à infecção.

O uso do curativo tem a finalidade de estabilização sem sutura para a redução do risco de infecção de corrente sanguínea e possui duas funções: criar um ambiente que proteja o local de inserção do cateter e evitar o seu deslocamento. O primeiro curativo após a inserção deve ser feito usando gaze e fita adesiva estéril ou cobertura transparente semipermeável estéril para cobrir o local. A cobertura com gaze e fita estéril deve ser trocada a cada 48 h e a troca com a cobertura estéril transparente a cada sete dias. Caso o curativo esteja sujo, solto ou úmido, deve ser trocado imediatamente, independentemente do prazo, pois isso aumenta o risco de infecção¹⁶.

Alguns estudos corroboram o procedimento descrito quando referem que o primeiro curativo realizado com gaze deve ser trocado a cada 48 h, a manipulação deve ser a mínima possível e as técnicas assépticas seguidas^{41,42}.

A utilização do curativo transparente, que permite inspecionar diariamente o local da inserção, o trajeto do cateter, os sinais de infiltração, edema, isquemia e infecção, se torna o mais indicado para a cobertura. Cabe ao enfermeiro a escolha do modelo adequado desse curativo, para que facilite a visualização de quaisquer alterações no sítio de inserção do cateter e/ou do membro³.

Em relação às complicações do uso do cateter, no estudo de Swerts et al. (E8)³² foram avaliados os cuidados de enfermagem frente às complicações do PICC e descrito que, diante ao aparecimento de sinais flogísticos, as enfermeiras colocaram compressas mornas no local e o observam por 24 h para, quando necessário, haver interrupção da infusão.

O conhecimento teórico-prático do enfermeiro frente a este problema é muito importante a fim de evitar retirar um cateter inapropriadamente, pois, segundo estudo de Dias et al., a presença de sinais flogísticos no ponto de inserção do cateter venoso central deve ser avaliada em conjunto com outros sinais clínicos uma vez que, isoladamente, não é indicadora de ocorrência de colonização e que sua ausência não assegura a inexistência de colonização bacteriana⁴³. Para tal, o enfermeiro e a equipe multidisciplinar devem estar treinados no contexto teórico-prático para a avaliação e identificação correta dessa situação.

Também deve-se realizar a observação periódica do membro e do local após a inserção de forma preventiva, para impedir a retirada precoce do cateter inadvertidamente ao confundir o edema com uma infiltração no membro²⁷. O cuidado de enfermagem que pode ser aplicado em caso de infiltração é elevar o membro por um período de 24 h a 48 h, o que melhora o retorno venoso, promove a absorção venosa e diminui o edema⁴⁴.

Os enfermeiros são os principais responsáveis pelo gerenciamento e implementação do cuidado na terapêutica intravenosa. Sua atuação compreende a avaliação crítica da terapêutica

prescrita, escolha do dispositivo vascular que atenda à necessidade do paciente, instalação do dispositivo e cuidados durante sua manutenção, bem como sua remoção. Além disso, é seu papel refletir e implementar práticas que aumentem a segurança do paciente e contribuam para a melhora de suas condições clínicas, especialmente o recém-nascido de alto risco²⁵.

Estudos têm mostrado que uma forma de prevenir a contaminação do cateter venoso central é a implantação de um conjunto (*bundle*) de medidas voltadas à sua instalação e manutenção como: educar e treinar os profissionais de saúde que inserem e mantêm cateteres a: usarem máximas precauções de barreiras estéreis durante a inserção de cateter venoso central, empregar preparação da pele com clorexidina alcóolica para assepsia, evitar a substituição rotineira de cateteres venosos centrais e revisar diariamente a necessidade de manutenção do cateter^{45,46}.

Para isso, são necessárias a existência e a utilização de protocolos que direcionam a prática de enfermagem no emprego desse cateter, visando padronizar condutas e melhorar a qualidade na assistência, o que se torna fundamental para o êxito da prática com o PICC⁴⁷.

Educação permanente da equipe de enfermagem

A educação permanente da equipe de enfermagem pelo enfermeiro, assim como capacitação destes profissionais para a utilização do PICC, foi citada em seis artigos (E1; E4, E6-E8; E10)^{25,28,30,31,32,34}, evidenciando que encontraram falhas na prática assistencial com este dispositivo.

A Anvisa recomenda a educação dos profissionais de saúde quanto ao manejo de acessos vasculares, assim como o monitoramento dos cuidados, como partes integrantes de programas de melhoria continuada da assistência e de programas de prevenção e controle da IPCS bem organizados¹⁶.

Para a atuação do enfermeiro é indispensável conhecimento técnico-científico por meio de treinamentos e capacitações, destreza e habilidade para que o sucesso na utilização do PICC seja alcançado pelo enfermeiro e toda a sua equipe assistencial⁴⁸.

A equipe de enfermagem é um dos recursos humanos que mais atuam nas instituições de saúde, prestando assistência direta aos seus usuários. A capacitação de todos os membros de acordo com sua atribuição técnica é muito importante para que haja concordância significativa tanto na prestação da assistência quanto na identificação de possíveis complicações provocadas por infecções ou decorrente de iatrogenia. Além disso, a elaboração, a atualização e a promoção para o cumprimento de protocolos internos, por meio da comunicação interpessoal da equipe, consagram o modelo assistencial escolhido, resultando mais em benefícios do que em malefícios ao paciente⁶.

Dois artigos (E4; E7)^{28,31} avaliaram o conhecimento do enfermeiro acerca do PICC e concluíram que existem muitos desconfortos entre o conhecimento acumulado pelos enfermeiros e a realização da técnica. Para tal, acredita-se que é necessário maior incentivo à capacitação destes profissionais para a utilização do PICC nas



instituições. Não obstante, o amparo desta capacitação por meio de normativas internacionais (de centros de controle de doenças e/ou organizações de saúde) atualizadas garante ao profissional o devido conhecimento não somente para a prática da inserção na sua forma adequada, mas das possíveis complicações que podem ser desencadeadas devido a uma técnica com falhas.

O estudo de Zargham et al. (E10)³⁴ sugeriu ter um programa de treinamento harmônico, para que ocorra uma educação organizada das equipes sobre a manutenção e cuidados com o cateter, com ênfase na prevenção de complicações, com base em padrões internacionais.

Além dessa recomendação, outra estratégia para a redução de complicações é a educação permanente da equipe de enfermagem quanto à importância da lavagem de mãos, proteção do sítio de inserção do cateter durante o banho do neonato, uso de luvas e soluções antissépticas durante o manuseio do cateter, troca do curativo semipermeável quando houver perda da adesividade, sujidade e/ou semanalmente conforme protocolizado pela comissão interna de infecção hospitalar. Além disso, a escolha correta do dispositivo com menor número de lúmens, que atenda à necessidade do quadro clínico do paciente³.

A educação permanente em saúde implica numa estratégia imprescindível às transformações do trabalho no setor, tornando-o um lugar de atuação crítica, reflexiva, com novas propostas, com uma equipe compromissada e tecnicamente competente, devendo unir a teoria e a prática, identificar e analisar problemas e desenvolver propostas de mudança⁴⁹.

Com esta revisão foi possível notar a importância da educação em saúde para os profissionais de enfermagem envolvidos no manuseio do PICC, visto que os estudos incluídos identificaram falhas no processo assistencial com este dispositivo. Corroborando com este fato uma pesquisa que evidenciou que a capacitação da equipe de enfermagem para a manutenção do cateter contribuiu para a redução dos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de complicações⁵⁰.

Implantação e utilização de protocolos

Dentre os 11 estudos selecionados nesta revisão, a utilização de protocolos operacionais padrão (POP) foi citada em cinco estudos (E6-E9; E11)^{30,31,32,33,35}, que discutiram a padronização dos procedimentos de enfermagem, o treinamento e a implementação de rotinas para a utilização do PICC, contribuindo para a redução de complicações relacionadas ao uso do cateter. A maioria desses estudos enfatizou a importância da existência e a utilização de protocolos que direcionem a prática da enfermagem, evitando usar experiência subjetiva e sujeita a erros, padronizando condutas para melhorar a prática assistencial.

O protocolo de instalação do PICC deve conter informações acerca: das características do cateter escolhido (diâmetro e volume interno do cateter), do sítio de inserção, das intercorrências durante o procedimento e do laudo da radiografia. Além desses, informações relacionadas à manutenção (troca de curativo, avaliação das condições locais e permeabilidade do

cateter) e remoção (motivo da retirada, comprimento do cateter retirado e envio da ponta para análise microbiológica) devem ser registradas por meio de instrumentos impressos ou eletrônicos. Este registro de dados auxilia na assistência e padroniza o cuidado, comunicação com a equipe, elevando, assim, a qualidade da assistência prestada^{51,52}.

Em um estudo (E6)³⁰ que observou as práticas de manejo do PICC, foi demonstrado que os procedimentos de manutenção se apresentam de diferentes formas entre a prática assistencial e o protocolo institucional, sendo responsáveis pela ocorrência de algumas complicações. Nesse contexto, vale salientar a importância da utilização de protocolo e a sua congruência, para que se elimine a possibilidade de complicações relacionadas ao manejo do PICC.

Já em outro estudo (E8)³², que observou os cuidados de enfermagem frente às complicações do PICC, percebeu-se que a equipe de enfermagem da UTIN atua sem padronização das técnicas de manutenção do cateter, não priorizando as bases científicas que abordam sua correta localização anatômica, o que muitas vezes, dificulta a higienização no local da inserção.

A importância de boa inserção, manutenção e remoção do PICC evita infecções e perdas, reduzindo o custo para as instituições hospitalares e, conseqüentemente, as perdas frequentes do cateter por sua manipulação incorreta. Vale ressaltar que, além de invasivo, esse procedimento ainda é novo dentro da neonatologia³⁶.

Assim, a padronização do local da inserção do PICC é importante, porém a padronização da manutenção do cateter é essencial para a melhoria das taxas de infecção de corrente sanguínea associada ao cateter³⁵.

O enfermeiro é o profissional responsável pela manutenção do cateter, portanto, caso aconteça de alguma porção do cateter ficar externa ao renovar a película de fixação do cateter, o enfermeiro deve ser cuidadoso quanto ao contato dessa porção externa com outras áreas externas ao curativo, evitando contaminação desse percurso e conseqüentemente uma infecção da corrente sanguínea⁵³.

Órgãos internacionais como o CDC recomendam o uso de instrumentos padronizados como *checklist* e de formulários de vigilância que atendam aos protocolos institucionais com o objetivo de aumentar a segurança do paciente em relação ao uso de dispositivos intravenosos³. Corroborando com isto um estudo que relata que, quando existem protocolos a serem seguidos, a utilização de formulários e *checklist* visam melhorar a qualidade da assistência prestada⁵⁴.

Observa-se, assim, a relevância dos protocolos de boas práticas bem instituídos na equipe para redução das taxas de infecção, relacionando tempo de inserção do cateter, veia de escolha para inserção, tempo de permanência, assepsia da pele antes da punção, monitoramento de curativos e remoção assim que necessário³³.

Vigilância constante de indicadores de qualidade

O uso de indicadores de qualidade pelos enfermeiros foi encontrado em pelo menos três estudos (E5-E7)^{29,30,31} de nossa pesquisa.



Especificamente o estudo de Belo et al. (E7)³¹ aborda que as complicações relacionadas à infecção são de grande responsabilidade do enfermeiro, pois a monitorização de sinais como hipertermia, rubor e secreção no óstio da inserção deve ser realizada diariamente e de forma sistemática.

Noutro estudo (E5)²⁹ foi referida a importância da vigilância constante de indicadores na coleta de dados do tempo de permanência do dispositivo e o motivo de sua retirada. Esses são imprescindíveis para o controle de qualidade do processo de trabalho, que tange a terapia infusional em recém-nascidos.

Já Dórea et al. (E6)³⁰ referiram que a elaboração de um impresso de fácil utilização pode ser alternativa para solucionar os problemas oriundos da falta ou do registro inadequado de qualquer procedimento realizado com o PICC.

A vigilância constante de indicadores, como tempo de permanência do dispositivo e motivo de retirada, é imprescindível para o controle da qualidade do processo de trabalho, no que tange à terapia infusional em recém-nascidos. Estudos nacionais controlados em população pediátrica são escassos, mas a construção de indicadores de infecção e monitoramento das infecções conforme proposto pela Anvisa podem favorecer a definição de estratégias de prevenção mais específicas para essa população, além de permitir a aplicação de medidas preventivas recomendadas para essas infecções⁵⁵.

Esses indicadores contribuem para redução do risco de infecção relacionada à assistência à saúde, sendo uma forma do profissional mensurar a qualidade de sua assistência. A utilização do PICC em neonatologia pode ser considerada uma prática recente na enfermagem, sendo assim, a utilização de indicadores de qualidade por enfermeiros torna-se importante para avaliar se essa prática é realizada dentro dos padrões desejáveis.

CONCLUSÕES

O presente estudo buscou conhecer a produção científica acerca da atuação do enfermeiro na prevenção de infecção de corrente sanguínea pelo uso do PICC em neonatos. Foi possível identificar, por meio das análises realizadas neste estudo, que a presença do enfermeiro é fundamental para a redução de complicações com o cateter devido ao preparo técnico, capacidade de avaliação e tomada de decisões, porém há falhas quanto ao conhecimento teórico-prático para o auxílio do processo de inserção e manutenção do cateter, assim como falta de educação permanente com treinamentos para sua equipe e falta de utilização de POP, além de vigilância constante por meio de indicadores de qualidade. Todas essas estratégias são imprescindíveis e visam à prevenção de infecção, proporcionando qualidade da assistência e segurança do paciente e diminuindo índices de morbimortalidade e gastos para o tratamento e demais complicações.

REFERÊNCIAS

1. Barria M, Lorca P, Munoz S. Randomized controlled trial of vascular access in newborns in the neonatal intensive care unit. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2007;36(5):450-6. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2007.00171.x>
2. Vasconcelos PCO, Silva GRG, Silva GEM. Acesso venoso em neonatologia: cateterismo epicutâneo. In: Silva GRG, Nogueira MFH, editores. *Terapia intravenosa em recém-nascidos: orientações para o cuidado de enfermagem*. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2004. p. 23.
3. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2011;52(9):e162-93. <https://doi.org/10.1093/cid/cir257>
4. Lima FD. A escolha do dispositivo de cateterização venosa periférica: contribuições para o cuidado de enfermagem [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro; 2009.
5. Conselho Federal de Enfermagem - Cofen. Resolução Cofen N° 258, de 12 julho de 2001. Inserção de cateter periférico central pelos enfermeiros. Portal Cofen. 13 jul. 2001.
6. Vendramim P, Pedreira MLG, Peterlini MAS. Cateteres centrais de inserção periférica em crianças de hospitais do município de São Paulo. *Rev Gaucha Enferm*. 2007;28(3):331-9.
7. Levy I, Bendet M, Samra Z, Shalit I, Katz J. Infectious complications of peripherally inserted central venous catheters in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(5):426-9. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181c94d9e>
8. Bulbul A, Okan F, Nuhoglu A. Percutaneously inserted central catheters in the newborns: a center's experience in Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(6):529-35. <https://doi.org/10.3109/14767050903214582>
9. Baggio MA, Bazzi FCS, Bilibio CAC. Peripherally inserted central catheter: description of its use in neonatal and pediatric ICU. *Rev Gaucha Enferm*. 2010;31(1):70-6. <https://doi.org/10.1590/S1983-14472010000100010>
10. Lebeaux D, Joly D, Zahar JR. Infections liées aux cathéters veineux centraux de longue durée. *Rev Prat*. 2014;64:626-33.
11. Lee GJ, Hong SH, Roh SY, Park SR, Lee MA, Chun HG et al. A case-control study to identify risk factors for totally implantable central venous port-related bloodstream infection. *Cancer Res Treat*. 2014;46(3):250-60. <https://doi.org/10.4143/crt.2014.46.3.250>
12. Ozkiraz S, Gokmen Z, Ince DA, Akcan AB, Kilicdag H, Ozel D et al. Peripherally inserted central venous catheters in critically ill premature neonates. *J Vasc Access*. 2013;14(4):320-4. <https://doi.org/10.5301/jva.5000157>
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Gerência de investigação e prevenção das infecções e dos eventos adversos: critérios diagnósticos das infecções relacionadas à assistência à saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019.



14. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections: centers for disease control and prevention. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR10):1-29.
15. Santos SF, Viana RS, Alcoforado CLGC, Campos CC, Matos SS, Ercole FF. Ações de enfermagem na prevenção de infecções relacionadas ao cateter venoso central: uma revisão integrativa. *Rev Sobecc*. 2014;19(4):219-25. <https://doi.org/10.5327/Z1414-4425201400040008>
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Medidas de prevenção de infecção relacionada à assistência à saúde. In: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2017. p. 58-59.
17. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & health care: a guide to best practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
18. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação das evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm*. 2008;17(4):758-64. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
19. Duarte ED, Pimenta AM, Silva BCN, Paula CM. Fatores associados à infecção pelo uso do cateter central de inserção periférica em unidade de terapia intensiva neonatal. *Rev Esc Enferm USP*. 2013;47(3):547-54. <https://doi.org/10.1590/S0080-623420130000300004>
20. Benefield LE. Implementing evidence-based practice in home care. *Home Healthc Nurse*. 2003;21(12):804-11. <https://doi.org/10.1097/00004045-200312000-00005>
21. Polit DF, Beck CT. Using research in evidence-based nursing practice. In: Polit DF, Beck CT, editores. *Essentials of nursing research: methods, appraisal and utilization*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 457-94.
22. Ganong LH. Integrative reviews of nursing research. *Res Nurs Health*. 1987;10(1):1-11. <https://doi.org/10.1002/nur.4770100103>
23. Ursi ES, Galvão CM. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2006;14(1):124-31. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692006000100017>
24. Bardin L. *Análise de conteúdo*. Lisboa: 70; 2011.
25. Paiva ED, Costa P, Kimura AF, Castro TE. Causas de remoção não eletiva do cateter epicutâneo em neonatos. *Rev Esc Enferm USP*. 2013;47(6):1279-84. <https://doi.org/10.1590/S0080-6234201300006000>
26. Johann DA, Danski MTR, Pedrolo E, Lazzari LSM, Mingorance P. Avaliação de um cuidado de enfermagem: o curativo de cateter central de inserção periférica no recém-nascido. *Rev Min Enferm*. 2010;14(4):515-20.
27. Rodrigues ZS, Chaves EMC, Cardoso MVLML. Atuação do enfermeiro no cuidado com o cateter central de inserção periférica no recém-nascido. *Rev Bras Enferm*. 2006;59(5):626-9. <https://doi.org/10.1590/S0034-71672006000500006>
28. Lourenço AS, Ohara CVS. Conhecimento dos enfermeiros sobre a técnica de inserção do cateter central de inserção periférica em recém-nascidos. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2010;18(2):189-95. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692010000200008>
29. Reis AT, Santos SB, Barreto JM, Silva GRG. O uso do cateter epicutâneo na clientela de um hospital público estadual: estudo retrospectivo. *Rev Enferm UERJ*. 2011;19(4):592-7.
30. Dórea E, Castro TE, Costa P, Kimura AF, Santos FMG. Práticas de manejo do cateter central de inserção periférica em uma unidade neonatal. *Rev Bras Enferm*. 2011;64(6):997-1002. <https://doi.org/10.1590/S0034-71672011000600002>
31. Belo MPM, Silva RAMC, Nogueira ILM, Mizoguti DP, Ventura CMU. Conhecimento de enfermeiros de neonatologia acerca do cateter venoso central de inserção periférica. *Rev Bras Enferm*. 2012;65(1):42-8. <https://doi.org/10.1590/S0034-71672012000100006>
32. Swerts CAS, Felipe AOB, Rocha KM, Andrade CUB. Cuidados de enfermagem frente às complicações do cateter central de inserção periférica em neonatos. *Rev Eletr Enferm*. 2013;15(1):156-62. <https://doi.org/10.5216/ree.v15i1.13965>
33. Wang W, Zhao C, Ji Q, Liu Y, Shen G, Wei L. Prevention of peripherally inserted central line-associated blood stream infections in very low-birth-weight infants by using a central line bundle guideline with a standard checklist: a case control study. *BMC Pediatr*. 2015;15:1-6. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0383-y>
34. Zargham-Boroujeni A, Mahdavi-Lenji Z, Hasanpour M, Sadeghnia A. Discovering the barriers to spread the usage of peripherally inserted central venous catheters in the neonatal intensive care units: a qualitative research. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2013;18(4):259-65.
35. Taylor T, Massaro A, Williams L, Doering J, McCarter R, He J et al. Effect of a dedicated percutaneously inserted central catheter team on neonatal catheter-related bloodstream infection. *Adv Neonatal Care*. 2011;11(2):122-8. <https://doi.org/10.1097/ANC.0b013e318210d059>
36. Kegler JJ, Paula CC, Neves ET, Jantsch LB. Pain management in the use of the peripherally inserted central catheter in newborns. *Esc Anna Nery*. 2016;20(4):1-7. <https://doi.org/10.5935/1414-8145.20160099>
37. Becton Dickinson and Company - BD. *Clinical education manual: workshop of peripherally inserted central catheters in the neonate: DecisIVTM a process management approach to the relation, insertion, use, care and maintenance of extended weil catheter*. Bergen: Becton Dickinson; 2000.
38. Phillips LD. *Cateteres de acesso venoso central*. In: Phillips LD. *Manual de terapia intravenosa*. 2a ed. Porto Alegre: Artmed; 2001. p. 334-64.
39. Harada MJCS, Rêgo RC. *Manual de terapia intravenosa em pediatria*. São Paulo: Ellu; 2005.
40. Silva MPC, Bragato AGC, Ferreira DO, Zago LB, Toffano SEM, Nicolussi AC et al. Bundle para manuseio do cateter central de inserção periférica em neonatos. *Acta Paul Enferm*. 2019;32(3):261-6. <https://doi.org/10.1590/1982-0194201900036>



41. Coelho NA, Namba M. Cateter central de inserção periférica: intervenções de enfermagem em neonatologia. In: Anais do 12o Congresso de Iniciação Científica e 6a Mostra de Pós-graduação; São Paulo, Brasil. São Paulo: Universidade de Santo Amaro; 2009.
42. Moniele Neta C, Silva YA, Silva LSG, Almeida KL, Dantas NL, Garcia CL. Prevenção de infecções associadas ao PICC: bundles, uma alternativa promissora. *Rev Saude*. 2016;10(1 ESP):117.
43. Dias RB, Rodrigues AA, Bearan AM, Agatiello F, Gimenez QM, Bonifácio NA et al. Sinais flogísticos e colonização bacteriana em pacientes com cateterização venosa central. *Rev Inst Cienc Saude*. 2008;26(2):196-200.
44. Machado AF, Pedreira MLG, Chaud MN. Estudo prospectivo, randomizado e controlado sobre o tempo de permanência de cateteres venosos periféricos em crianças, segundo três tipos de curativos. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2005;13(3):291-8. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692005000300002>
45. Apisarnthanarak A, Thongphubeth K, Yuekyen C, Warren DK, Fraser VJ. Effectiveness of a catheter-associated bloodstream infection bundle in a thai tertiary care center: a 3-year study. *Am J Infect Control*. 2010;38(6):449-55. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2009.08.017>
46. Abramczyk ML, Carvalho WB, Medeiros EA. Preventing catheter-associated infections in the pediatric intensive care unit: impact of an educational program surveying policies for insertion and care of central venous catheters in a brazilian teaching hospital. *Braz J Infect Dis*. 2011;15(6):573-7. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702011000600012>
47. Sakita NK. Cateterismo central por inserção periférica em UTI neonatal de nível terciário: incidência de complicações e fatores de risco associados [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2009.
48. Stocco JG, Crozeta K, Labronici LM, Maftum MA, Meier MJ. Cateter central de inserção periférica: percepções da equipe de enfermagem. *Cogitare Enferm*. 2011;16(1):56-62.
49. Pazzini LT. Caracterização genotípica de microrganismos isolados de infecções da corrente sanguínea relacionadas a cateteres em recém-nascidos [monografia]. São Paulo: Unesp; 2010.
50. Moraes LF, Borin RB, Fernandes GCG. A atuação da equipe de enfermagem na manutenção do cateter central de inserção periférica. *Rev Ensaios USF*. 2019;3(1):1-11.
51. Nietzsche EA, Backes VMS, Ferraz F, Loureiro L, Schmidt SMS, Noal HC. Política de educação continuada institucional: um desafio em construção. *Rev Eletr Enf*. 2009;11(2):341-8. <https://doi.org/10.5216/ree.v11.46980>
52. Moreira DS, Souza SR. Procedimentos e protocolos: revisão técnica mal de Chagas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
53. Pinto MMM, Nascimento VD, Vasconcelos SP et al. O enfermeiro no cuidar ao neonato em uso de PICC: revisão integrativa. *Rev Tenden Enferm Profis*. 2017;9(2):2269-75.
54. Rangel UV, Gomes Junior SCS, Costa AMAM, Moreira MEL. Variáveis associadas à infecção por cateteres centrais de inserção periférica em recém-nascidos de alto risco. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2014;22(5):842-7. <https://doi.org/10.1590/0104-1169.3481.24>
55. Brasil. Lei Nº 7.498, de 25 de junho de 1986. Dispõe sobre a regulamentação do exercício da enfermagem e dá outras providências. *Diário Oficial União*. 26 jun 1986.

Contribuição dos Autores

Russo NC, Lopes A, Oliveira RAP, Mondelli AL, Corrêa I - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Todos os autores aprovam a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada. Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.