

Sumário

VOLUME 9
FASCÍCULO 1
2021

EDITORIAL

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

COVID-19/SARS-CoV-2

ARTIGO

- 2 **Síndrome respiratória aguda grave em indígenas no contexto da pandemia da COVID-19 no Brasil: uma análise sob a perspectiva da vigilância epidemiológica**
William Nicoletti Turazza da Silva, Maria Fernanda Prado Rosa, Kaio Saramago Mendonça, Giulia de Assis Queiroz, Stefan Vilges de Oliveira
- 12 **Previsões de máximo de casos confirmados e óbitos de COVID-19 no Brasil**
Carlos Maximiliano Dutra
- 18 **Planos de contingência para a vigilância em saúde na pandemia da COVID-19: análise de conformidades em uma rede de hospitais públicos de ensino**
Márcia Amaral Dal Sasso, Isaac Newton Machado Bezerra, Tamela Beatriz Matinada da Silva, Leili Mara Mateus da Cunha, Gabriela de Oliveira Silva, Ricardo Malaguti, Grasiela Piuvezam
- 29 **Avaliação da qualidade das máscaras comercializadas no Brasil em tempos de pandemia da COVID-19 quanto à presença de prata e de nanopartículas de prata**
Cristiane Barata-Silva, Santos Alves Vicentini Neto, Carolina Duque Magalhães, Silvana Couto Jacob, Josino Costa Moreira, Lísia Maria Gobbo dos Santos

REVISÃO

- 36 **Atenção odontológica durante a pandemia de COVID-19: uma revisão de literatura**
Lara Cristal Baldan, Fabrício Farias Teixeira, Thabata Cristy Zermiani

RELATO DE EXPERIÊNCIA

- 47 **Vigilância em saúde na pandemia da COVID-19: retomada das atividades eletivas em rede de hospitais de ensino**
Gabriela de Oliveira Silva, Márcia Amaral Dal Sasso, Leili Mara Mateus da Cunha, Tamela Beatriz Matinada da Silva, Isaac Newton Machado Bezerra, Grasiela Piuvezam
- 55 **Integração ensino e serviço no contexto da pandemia de COVID-19: relato de experiência da práxis dos residentes sanitaristas na vigilância epidemiológica**
Isaac Newton Machado Bezerra, Aline Vanessa da Silva, Shirley Jacklanny Martins de Farias, Maria Heloisa Moura de Oliveira, Andreza Amanda de Araújo, Thayná Menezes Santos, Diego Francisco da Silva, Antônio Flaudiano Bem Leite, Fabiana de Oliveira Silva Sousa

NÚMERO REGULAR

ARTIGO

- 61 **Insumos farmacêuticos ativos irregulares no Brasil: análise descritiva de 2011 a 2019**
Nubia Naiara Pinto, Karina Aparecida Resende, Renê Oliveira do Couto
- 71 **Registro e perfil ecotoxicológico de produtos para controle de *Aedes aegypti***
Natália Mendes Gomes Magalhães, Raquel Lima e Silva, Laila Salmen Espindola
- 82 **Avaliação dos testes rápidos para diagnóstico da dengue no Brasil**
Helena Cristina Balthazar Guedes Borges, Marisa Coelho Adati, Danielle Copello Vigo, Valeria Furtado de Mendonça, Marlon Akio Issobe, Flavia Barreto dos Santos, Helena Pereira da Silva Zamith
- 91 **O dilema do reúso de dispositivos médicos de uso único: aspectos históricos e atuais**
Eliana Auxiliadora Magalhães Costa, Ediná Alves Costa
- 99 **Relatos de intoxicação humana e animal com produtos químicos de uso veterinário em Niterói, RJ**
Jane Silva Maia Castro, Flavio Fernando Batista Moutinho
- 106 **Avaliação da influência do sexo e das linhagens de camundongo NIH e BALB/cAn no teste de ganho de peso da vacina DTP**
Roseli Maria Domingos, Reginaldo Assad Miller, Alexandre Pinto Corrado, Helena Pereira da Silva Zamith
- 117 **Importância da inserção de grupo controle em ensaios utilizando animais de laboratório**
Jussara Simmer Bravin, Magno Maciel-Magalhães, Yasmin da Silva Gomes Pinheiro, Miguel Ângelo Brück Gonçalves, Fausto Klabund Ferraris, Fábio Coelho Amendoeira
- 123 **Estudo microscópico de páprica (*Capsicum annum* L.): detecção de fraudes e matérias estranhas**
Lais Fernanda de Pauli-Yamada, Cinthia Iara de Aquino, Augusta Mendes da Silva, Maria Aparecida Moraes Marciano, Elaine Cristina de Mattos, Márcia Dimov Nogueira
- 129 **Fatores associados à gravidade das reações transfusionais ocorridas em hospital de ensino, na cidade de São Paulo, entre 2007-2019**
João Luiz Grandi, Kelsy Catherina Nema Areco, Akemi Chiba, Maria Melca Barros de Oliveira, Dulce Aparecida Barbosa

RELATO DE EXPERIÊNCIA

- 136 **Análises laboratoriais e garantia da qualidade de medicamentos distribuídos na rede pública de saúde de municípios paulistas: o caso do maleato de enalapril**
Jaqueline Kalleian Eserian

Editorial

Maria Helena Simões Villas

Bôas* 

Já faz um ano que vivemos em um mundo diferente. A COVID-19 nos trouxe uma realidade que esperamos que não seja duradora. Associada a ela, observamos um número significativo de publicações sobre o tema. Os pesquisadores tentam desvendar aspectos etiológicos, clínicos, epidemiológicos e criar uma possível terapia que possa combater a pandemia. Nesse último ano, uma certeza: o conhecimento científico possibilitou o desenvolvimento em tempo recorde de vacinas que poderão ajudar a controlar a disseminação do vírus SARS-CoV-2. E até que cerca de 70% da população mundial esteja vacinada e/ou uma terapia antiviral eficaz seja descoberta, as medidas não farmacológicas (distanciamento social, etiqueta respiratória e higienização das mãos) são as únicas e mais eficientes medidas no combate à COVID-19.

Os números atuais do Brasil são alarmantes: quase 10 milhões de casos e mais de 230.000 óbitos. Os problemas enfrentados pelo Sistema Único de Saúde e pela população que o acessa são reflexo direto da falta de gestão integrada entre as unidades da federação e da redução na aplicação de recursos que se intensificou nos últimos anos.

Nesta edição, a revista **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia** (*Health Surveillance under Debate: Society, Science & Technology*) - **Visa em Debate** traz algumas contribuições relativas à COVID-19 reunidas em três seções: artigos, revisão e relatos de experiência. Essas contribuições abordaram: a ocorrência da síndrome respiratória aguda grave em indígenas, a previsão de casos e óbitos de COVID-19 no Brasil, os planos de contingência implementados em hospitais públicos, a avaliação de máscaras contendo prata e nanopartículas de prata e uma revisão das estratégias da atenção odontológica em tempos de pandemia. São relatadas também as experiências vividas por residentes sanitários e as estratégias para retomada das atividades eletivas de uma rede de hospitais de ensino.

Associadas às contribuições mencionadas, seguem nossos artigos referentes ao número regular (nove artigos e um relato de experiência). São apresentadas: as análises descritivas dos insumos farmacêuticos ativos irregulares no Brasil; os requisitos regulatórios de ativos usados no controle vetorial de *Aedes aegypti* e a avaliação de testes rápidos para o diagnóstico da dengue; uma discussão sobre o reuso de dispositivos médicos; um estudo sobre casos de intoxicação humana e animal com produtos de uso veterinários; a influência do sexo e das linhagens de camundongos na avaliação da segurança da vacina DTP e o uso de grupo controle em experimentos com animais; a qualidade da *Capsicum annum* L. (páprica); as reações adversas observadas em transfusões de sangue e a qualidade de comprimidos de maleato de enalapril.

Além disso, é impossível não se solidarizar e lamentar pelo grande número de famílias que perderam seus entes queridos.

Boa leitura!

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

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

Síndrome respiratória aguda grave em indígenas no contexto da pandemia da COVID-19 no Brasil: uma análise sob a perspectiva da vigilância epidemiológica

Severe acute respiratory syndrome in indigenous people in the context of the COVID-19's pandemic in Brazil: an analysis from the perspective of epidemiological surveillance

William Nicoletti Turazza
da Silva 

Maria Fernanda Prado Rosa 

Kaio Saramago Mendonça 

Giulia de Assis Queiroz 

Stefan Vilges de Oliveira* 

RESUMO

Introdução: As populações indígenas são mais vulneráveis a infecções respiratórias e enfrentam situações que podem agravar a evolução e o prognóstico da COVID-19. Nesse contexto, identificar os grupos expostos a maior risco e propor estratégias de predição, prevenção e controle são as premissas da vigilância epidemiológica. **Objetivo:** Analisar o impacto da pandemia da COVID-19 na população indígena brasileira a partir das internações por síndrome respiratória aguda grave (SRAG). **Método:** Estudo epidemiológico, descritivo e quantitativo dos casos de SRAG em pacientes autodeclarados indígenas notificados ao Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) do Brasil, de 1º de janeiro a 16 de junho de 2017, 2018, 2019 e 2020. **Resultados:** O total de casos de SRAG foi de 688, com 318 confirmados para a COVID-19. Dos pacientes com a SRAG, 237 evoluíram com alta e 211 com óbito. Para a COVID-19, 81 evoluíram com alta e 155 com óbito. Casos e óbitos por SRAG e COVID-19 predominaram no sexo masculino. Houve pico de casos e óbitos entre os menores de 1 ano e entre maiores de 50 anos. Para SRAG, predominaram casos e óbitos rurais e para COVID-19, urbanos. Houve predomínio de casos da SRAG e COVID-19 nos estados do Amazonas, São Paulo e Pará. Já os óbitos predominaram nos estados do Amazonas, Pará e Roraima. **Conclusões:** As populações ficam sujeitas a situações de maior vulnerabilidade durante a pandemia, constituindo risco para suas saúdes e para o seu patrimônio. Mais pesquisas e ações de vigilância epidemiológica efetivas voltadas para essa população se mostram essenciais.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Epidemiologia; Pandemia; Saúde Indígena, Vigilância em Saúde

ABSTRACT

Introduction: Indigenous populations are more vulnerable to respiratory infections and face situations that can worsen the evolution and prognosis of COVID-19. In this context, identifying the groups exposed to the greatest risk and proposing strategies for prediction, prevention and control are the premises of Epidemiological Surveillance. **Objective:** To analyze the impact of COVID-19's pandemic on the Brazilian indigenous population considering hospitalizations for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). **Method:** Epidemiological, descriptive and quantitative study of SARS cases in self-declared indigenous patients notified to the Influenza Epidemiological Surveillance Information System (SIVEP-Gripe) of the Health Surveillance Secretary of the Ministry of Health (SVS/MS) of Brazil, from 01/01 to 16/06 of 2017, 2018, 2019 and 2020. **Results:** The total number of SARS cases was 688, with 318 confirmed for COVID-19. Of the patients with SARS, 237 evolved with discharge and 211 with death. For COVID-19, 81 evolved with discharge and 155 with death. Cases and deaths by SARS and COVID-19 were predominated in males. The cases and deaths were predominant among children under 1 year old and among those over 50 years old. For

Faculdade de Medicina, Universidade
Federal de Uberlândia, Uberlândia,
MG, Brasil

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

Recebido: 30 ago 2020

Aprovado: 24 set 2020



SARS, rural cases and deaths predominated and, for COVID-19, the urban ones. There was a predominance of cases of SARS and COVID-19 in the states of Amazonas, São Paulo and Pará. Deaths predominated in the states of Amazonas, Pará and Roraima. **Conclusions:** The populations are subjected to situations of greater vulnerability during the pandemic, representing a risk to their health and their cultural heritage. More research and effective epidemiological surveillance actions aimed at this population are essential.

KEYWORDS: COVID-19; Epidemiology; Pandemics; Health of Indigenous Peoples, Health Surveillance

INTRODUÇÃO

A pandemia causada pela COVID-19 trouxe consequências graves a todos os sistemas de saúde do mundo, incluindo o brasileiro, principalmente no que diz respeito às populações marginalizadas¹. Os focos iniciais de transmissão da COVID-19 no país foram os estados de São Paulo (SP) e Rio de Janeiro (RJ), rapidamente se espalhando pelo restante das capitais, de modo que, ao final de março de 2020, a maioria delas já registrava casos da doença¹. Meses depois, ao final de agosto, ainda se pode notar um importante destaque da região Sudeste quanto ao número de casos e óbitos pela COVID-19², entretanto, apesar dessa predominância regional do sudeste, a região da Amazônia Legal, que compreende uma grande parcela dos povos indígenas e 24 Distritos Sanitários Especiais Indígenas (DSEIS), concentra aproximadamente 1/5 dos casos e óbitos do país³.

De acordo com o censo demográfico de 2010⁴, 896 mil indivíduos se declararam como indígenas, dos quais aproximadamente 64% residiam em áreas rurais. As populações indígenas de todo o mundo são extremamente mais vulneráveis a infecções respiratórias, que podem evoluir, assim como a COVID-19, para síndrome respiratória aguda grave (SRAG), mesmo fora dos períodos epidêmicos, sendo uma das principais causas de morbimortalidade entre esses indivíduos¹. A Fundação Oswaldo Cruz¹ destacou que “diferentes vírus, como os do sarampo, da varíola e da influenza, levaram a grandes epidemias e até ao extermínio de alguns povos nativos no Brasil”.

Apesar de alguns povos indígenas serem considerados isolados, vários deles frequentemente se conectam com áreas urbanas e mantêm vínculos econômicos e de serviço, principalmente no estado do Amazonas, que concentra grande parte dessa população, havendo, portanto, alto potencial de espalhamento do vírus entre esses indivíduos^{1,5}. Ressalta-se, ainda, que o estado amazonense já chegou a atingir o marco de segundo maior em número de casos confirmados da COVID-19 e o maior em número de óbitos, ocupando atualmente a nona posição em casos confirmados e a sétima em total de óbitos dentre outras unidades federativas nacionais⁶.

Segundo a Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO), estudos confirmaram situações importantes de vulnerabilidade que podem agravar a evolução e o prognóstico da COVID-19 entre os povos indígenas, tais como: anemia, desnutrição, malária, diabetes e obesidade⁷. Além disso, a geografia aparece como um outro fator agravante importante, visto que, em geral, esses povos residem em locais remotos e têm dificuldade de acessar o sistema de saúde, mais próximo de pequenos centros urbanos, com pouca ou nenhuma disponibilidade de instalações hospitalares especializadas e leitos de unidade de terapia intensiva (UTI), enquanto,

nos maiores centros urbanos, os leitos estão sujeitos a períodos de superlotação, como já ocorrido, por exemplo, em Manaus^{5,7}.

Somando-se a isso, o Brasil ainda possui uma baixa taxa de testagem populacional, de maneira que números de casos e óbitos estão sujeitos a subnotificação e não mostram o real contexto em que o país está inserido¹, o qual pode ser percebido por outras formas, como o aumento exacerbado do número de mortes por SRAG. A SRAG é uma das principais complicações do vírus e é monitorada no país pelo Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS)¹.

Nesse contexto, ressalta-se que, segundo o Guia de Vigilância em Saúde de 2019, do MS, durante epidemias e surtos, deve-se buscar identificar grupos expostos a maior risco e fatores de risco, com estabelecimento de relações causais, a fim de determinar as principais características epidemiológicas da doença e condições que afetem sua propagação e as medidas de saúde empregadas no combate, de modo que, portanto, torna-se importante a realização de práticas de Vigilância em Saúde efetivas voltadas para a população indígena, desde a produção de informações técnicas até a adoção de condutas para prevenção e para controle da COVID-19^{8,9}.

Dessa forma, frente ao risco de subnotificação de casos e óbitos da COVID-19 e aos diferentes contextos de vulnerabilidade aos quais os povos indígenas estão submetidos, somando-se a situações de atribulações interétnicas, como preconceito, que dificultam ainda mais o enfrentamento à pandemia¹, torna-se evidente a necessidade de melhor investigação do impacto da pandemia nessa população. Deste modo, o presente estudo teve por objetivo analisar o impacto da pandemia de COVID-19 na população indígena brasileira por meio da análise das internações pela SRAG entre esses indivíduos.

MÉTODO

Realizou-se um estudo de caráter epidemiológico, descritivo e quantitativo dos casos de SRAG em pacientes autodeclarados indígenas notificados ao SIVEP-Gripe da SVS/MS do Brasil. Foram analisados os períodos de 1º de janeiro a 16 de junho dos anos de 2017, 2018, 2019 e 2020. Os dados epidemiológicos foram acessados pela Plataforma Integrada de Vigilância em Saúde (IVIS) do MS¹⁰, que os disponibiliza de forma aberta em formato de planilha.

Em 2020, o país analisado é composto por 211.755.692 habitantes com uma densidade demográfica de 24,88 hab/km² de



acordo com estimativas populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)¹¹. Segundo o levantamento censitário de 2010, 817.963 indivíduos se autodeclaravam indígenas¹².

Neste estudo, foram considerados os casos que atenderam os critérios para preenchimento da ficha de notificação dos casos de SRAG: indivíduo hospitalizado com febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e que apresente dispneia ou saturação de $O_2 < 95\%$ ou desconforto respiratório ou que evoluiu para óbito por SRAG independentemente de internação¹³.

As variáveis analisadas foram: semana epidemiológica; unidade federativa; sexo [masculino; feminino; ignorado]; faixa etária; raça/cor do paciente [branca; parda; preta; indígena; amarela; ignorada]; zona da residência [urbana, rural, periurbana; ignorado]; internação em UTI [sim; não; ignorado]; uso de suporte ventilatório [sim; não; ignorado]; classificação final do caso [SRAG de outras etiologias; SRAG não especificada; COVID-19]; evolução do caso [cura; óbito; ignorado].

A análise de todas as variáveis foi realizada por estatística descritiva, apresentada em números brutos, e medidas de frequência. A análise de casos de 2017 a 2019 por semana epidemiológica (SE) foi feita através de média aritmética simples e medidas de mínimo (o menor número entre os três anos para a SE) e máximo (o maior número entre os três anos para a SE). A incidência dos casos da SRAG foi calculada utilizando o número de casos divididos pela população indígena do levantamento censitário de 2010 e multiplicados por 100 mil habitantes, e a letalidade dos casos foi calculada utilizando o número de óbitos dividido pelo número de casos e multiplicado por 100. O *software* utilizado para análise de dados foi Microsoft Office 2016 Excel.

Não foram acessados dados nominiais dos pacientes ou quaisquer outros que possibilitem sua identificação, visto que pesquisa foi realizada a partir de um banco de dados secundários. Dessa forma, não foi necessária a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 510, de 7 de abril de 2016, por cumprimento das normas éticas nacionais.

RESULTADOS

O total de casos notificados da SRAG para a população indígena foi de 688, com 318 (46,22%) confirmados para a COVID-19, 354 (51,45%) de não identificados e outros 16 diagnosticados por outra etiologia. Dos pacientes com a SRAG, 237 (34,45%) evoluíram com alta, 211 (30,67%) com óbito e 240 (34,88%) não tiveram evolução identificada. A incidência para a SRAG foi de 84,11, enquanto a letalidade foi de 30,66. Para a COVID-19, 81 (25,47%) evoluíram com alta, 155 (48,74%) com óbito e 82 (25,79%) sem evolução identificada. A incidência foi de 38,87, enquanto a letalidade foi de 48,74. Do total de óbitos, 73,45% foram pela COVID-19.

O número de casos e de óbitos por SRAG foi maior para o sexo masculino. Em relação à faixa etária, houve um pico de casos e óbitos entre os menores de 1 ano e outro entre os maiores de 50 anos. Quanto à localização, predominaram os casos de óbitos rurais. Para a COVID-19, o sexo masculino também predominou

tanto em casos, como em óbitos. Quanto à faixa etária, também houve dois picos de casos e óbitos, o primeiro entre os menores de 1 ano e o segundo para os maiores de 60 anos. Para localização, predominaram os casos e óbitos urbanos (Tabela 1).

Tabela 1. Frequência bruta e relativa dos casos e óbitos por SRAG e SRAG com COVID-19 entre indígenas, segundo sexo, faixa etária e zona de residência, de 1º de janeiro de 2020 a 16 de junho de 2020, Brasil.

	Casos		Óbitos	
	N	%	N	%
SRAG				
Sexo				
Masculino	399	57,99%	138	65,40%
Feminino	289	42,01%	73	34,60%
Faixa etária				
< 1	75	10,90%	16	7,58%
1-4	64	9,30%	3	1,42%
5-9	15	2,18%	2	0,95%
10-14	6	0,87%	0	0,00%
15-19	26	3,78%	6	2,84%
20-29	51	7,41%	5	2,37%
30-39	54	7,85%	12	5,69%
40-49	67	9,74%	12	5,69%
50-59	85	12,35%	27	12,80%
60-69	72	10,47%	32	15,17%
70-79	85	12,35%	44	20,85%
≥ 80	88	12,79%	52	24,64%
Zona de residência				
Urbana	309	44,91%	92	43,60%
Rural	325	47,24%	95	45,02%
Periurbana	8	1,16%	2	0,95%
Ignorados	46	6,69%	22	10,43%
SRAG com COVID-19				
Sexo				
Masculino	195	61,32%	107	69,03%
Feminino	123	38,68%	48	30,97%
Faixa etária				
< 1	16	5,03%	9	5,81%
1-4	6	1,89%	2	1,29%
5-9	3	0,94%	0	0,00%
10-14	1	0,31%	0	0,00%
15-19	6	1,89%	3	1,94%
20-29	16	5,03%	3	1,94%
30-39	21	6,60%	6	3,87%
40-49	42	13,21%	12	7,74%
50-59	51	16,04%	19	12,26%
60-69	45	14,15%	27	17,42%
70-79	60	18,87%	38	24,52%
≥ 80	51	16,04%	36	23,23%
Zona de residência				
Urbana	166	52,20%	73	47,10%
Rural	122	38,36%	65	41,94%
Periurbana	3	0,94%	2	1,29%
Ignorados	27	8,49%	15	9,68%

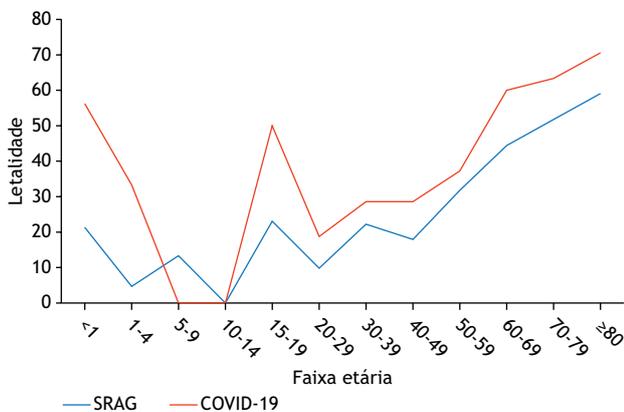
Fonte: Dados do SIVEP-Gripe da SVS/MS do Brasil, 2020. SRAG: Síndrome respiratória aguda grave.



A letalidade para ambas as condições teve um pico no primeiro ano de vida e mostrou correlação com o aumento da idade (Figura 1).

Para as unidades federativas brasileiras, houve predomínio de casos de SRAG e COVID-19 entre indígenas nos estados do Amazonas, São Paulo e Pará (Figura 2). Os óbitos predominaram nos estados do Amazonas, Pará e Roraima.

Em relação a 2019, em 2020 para SRAG, houve um aumento de 160,60% nos casos e de 744,00% das mortes. Enquanto a letalidade em 2019 foi de 9,4, no ano seguinte foi de 30,66, que corresponde a um aumento de 226,17%. Em relação aos pacientes que necessitaram de internação em UTI, houve um aumento de 162,74% em relação ao ano anterior e, para suporte ventilatório, 133,33% (Figura 3).



Fonte: Dados do SIVEP-Gripe da SVS/MS do Brasil, 2020.

Figura 1. Letalidade segundo a faixa etária dos casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e SRAG com COVID-19, entre indígenas, de 1 de janeiro de 2020 a 16 de junho de 2020, Brasil.

Do total de pacientes que necessitaram de internação em UTI em 2020, 43,28% foram confirmados para COVID-19. Para a necessidade de suporte ventilatório, a porcentagem para essa doença correspondeu a 46,64%.

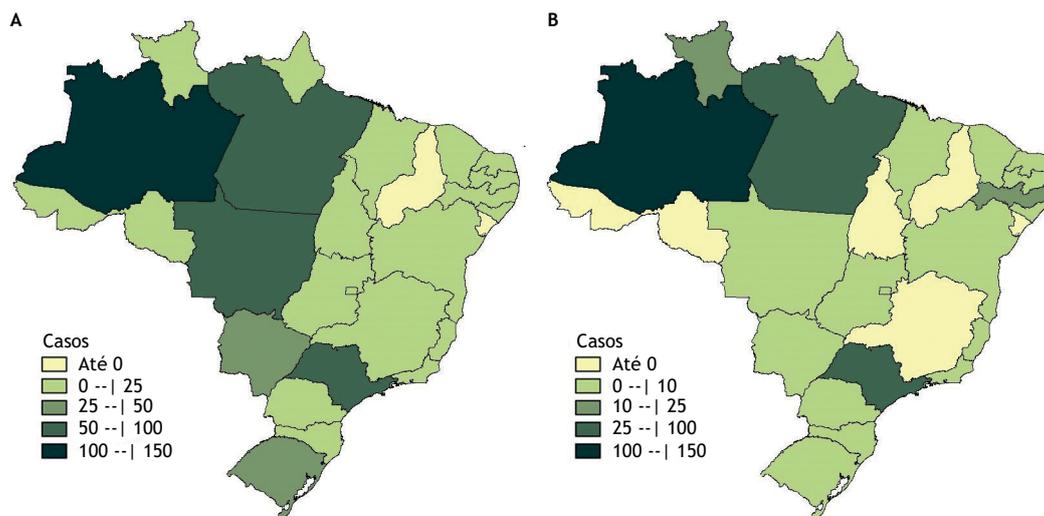
A partir da SE 13, os casos de SRAG foram expressivamente maiores que nos anos anteriores, acompanhados do crescimento dos casos da COVID-19. Em comparação aos anos anteriores, os casos de SRAG não confirmados para COVID-19 também superaram a média (Figura 4).

DISCUSSÃO

Analisando o total de casos da população brasileira, houve 291.130 casos de SRAG em 2020, com 67.618 óbitos, sendo desses casos 117.432 positivos para a COVID-19, com 14.275 óbitos, o que representa aumento expressivo no número de casos e óbitos pela SRAG, acompanhados de casos e óbitos da COVID-19, quando comparados aos anos anteriores. É interessante notar (Figura 4) que os casos de SRAG, incluindo aqueles não confirmados para a COVID-19, também tiveram um evidente aumento entre indígenas.

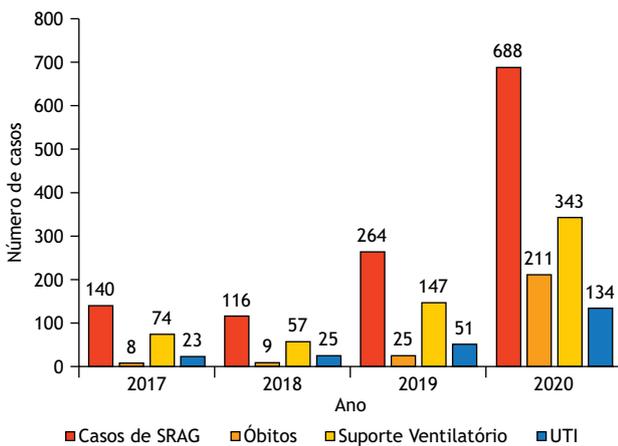
Como explicitado por França et al.¹⁴, a causa básica da morte (CB), definida como a circunstância do acidente ou doença que iniciou a cadeia de eventos que levou à morte, pode ser diversa no contexto atual da pandemia da COVID-19, passando por SRAG, pneumonia, como caracterizado inicialmente nos casos na China, e insuficiência respiratória, sendo observado aumento recente dessas patologias datadas como causa de óbito em várias capitais brasileiras^{14,15,16}.

No contexto da atual pandemia da COVID-19, é possível observar, principalmente em capitais brasileiras, o aumento dos registros de patologias como SRAG, pneumonia e insuficiência



Fonte: Elaborada pelos autores com base nos dados do SIVEP-Gripe da SVS/MS do Brasil, 2020.

Figura 2. A: Número de casos notificados de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por unidade federativa ao Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) do Brasil entre indígenas. B: Número de casos notificados de SRAG com a COVID-19 por unidade federativa ao SIVEP-Gripe da SVS/MS do Brasil entre indígenas. Período de 1º de janeiro de 2020 a 16 de junho de 2020.



Fonte: Dados do SIVEP-Gripe da SVS/MS do Brasil, 2020.

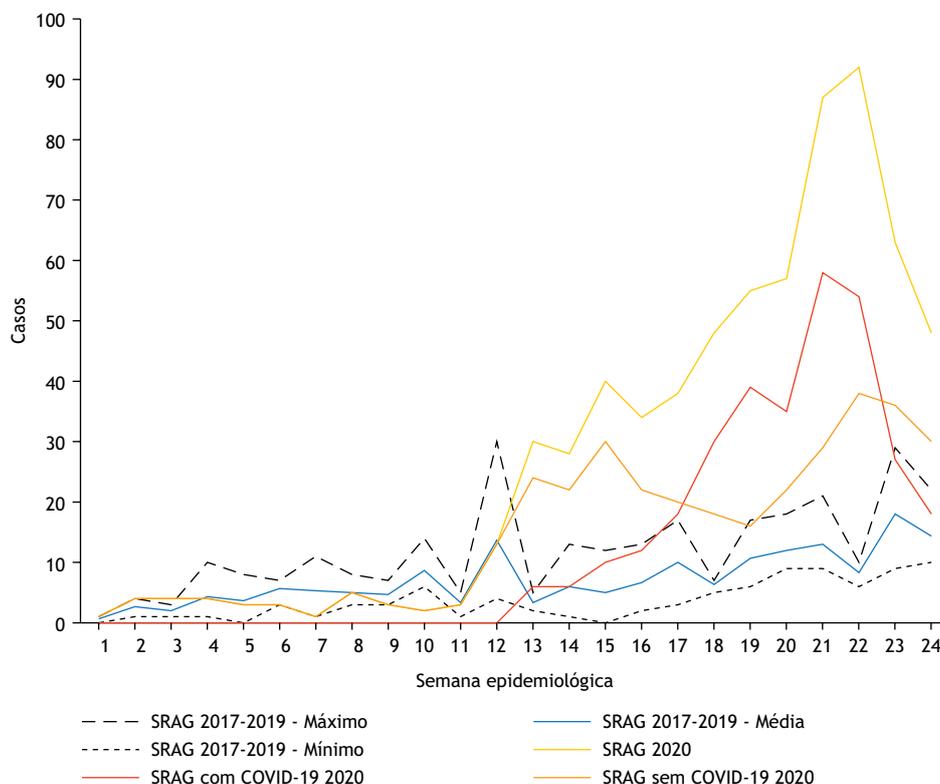
Figura 3. Total de número de casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) em indígenas e, dentre estes, quantidade de indivíduos que fizeram uso de suporte ventilatório, foram internados em unidades de terapia intensiva (UTI) e/ou evoluíram a óbito, de 1 de janeiro a 16 de junho de 2017, 2018, 2019 e 2020.

respiratória como causa básica de morte nas declarações de óbito registradas^{14,15,16}. Os estudos realizados por Alves et al.¹⁵ e Bastos et al.¹⁶ sugeriram a possibilidade de subnotificação de casos da COVID-19 no país, frequentemente notificada de outras formas, como SRAG sem teste laboratorial para COVID-19, o que

pode ser observado com o aumento significativo do número de casos e óbitos de pacientes com essa síndrome em 2020 quando comparado aos anos anteriores, mesmo após a exclusão dos casos identificados com o vírus SARS-CoV-2. No Brasil, o aumento do número de óbitos por SRAG é impulsionado pelas precárias condições de trabalho nas urgências e emergências, pelo mau preenchimento da declaração de óbito e pela pouca ou inexistente assistência médica durante a doença terminal¹⁴. Dessa forma, os casos e mortes declarados como outras causas podem afetar o conhecimento concreto da incidência e da mortalidade pela COVID-19, tanto no cenário brasileiro, quanto no cenário da população indígena.

Na população indígena em 2020 houve 688 casos de SRAG, com 46,22% desses confirmados para COVID-19. Os indígenas que contraíram o SARS-CoV-2 evoluíram ao óbito em 48,74% dos casos, o que representa letalidade de 38,87 com incidência de 23,23 contra letalidade de 23,23 e incidência de 138,53 da população total brasileira¹⁰.

Por décadas, em um passado recente, as populações indígenas foram devastadas por doenças infecciosas, como o sarampo, por não serem previamente sensibilizadas¹⁷. Atualmente, a COVID-19 é uma novidade para todo o mundo^{7,17}, o que não impede, entretanto, que esses indivíduos se mantenham vulneráveis à situação, visto que estão sujeitos a outros fatores, como a iniquidade de fatores médicos, sociais e ambientais,



Fonte: Dados do SIVEP-Gripe da SVS/MS do Brasil, 2020.

Figura 4. Total dos casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) entre indígenas e medidas de média, mínimo e máximo segundo a semana epidemiológica, da 1ª a 24ª, para 2017-2019, e incluindo a COVID-19, 2020.



a alta prevalência de tuberculose e malária, a falta de fonte de água potável, a insuficiência de territórios reconhecidos, a insegurança alimentar, as condições precárias de vida e até a presença de garimpeiros e missionários evangélicos, que podem servir de vetores de transmissão da doença^{7,17,18}. Ademais, essas populações têm renda mais baixa e menores níveis de escolaridade, além de sofrerem com resquícios do racismo estrutural e da discriminação histórica¹⁹.

A região da Amazônia Legal, que conta com os estados do Amazonas, Pará e Roraima e abriga grande quantidade de povos indígenas, apresenta maior proporção de fontes alternativas de água, baixo acesso à eletricidade e ao banheiro ou sanitário, contando frequentemente com o uso de recursos naturais e maior grau de isolamento, o que poderia ser um fator protetor¹. No entanto, o menor acesso à energia elétrica, o consumo de bens e serviços e o próprio distanciamento de cidades e piores condições de comunicação podem favorecer a identificação e o transporte tardio dos casos dos doentes^{1,18}.

É interessante observar que a Amazônia Legal apresenta a maior proporção do país de população indígena rural em municípios com probabilidade alta da epidemia¹. Vale ressaltar que Amazônia e Pará, até 28 de agosto de 2020, ocupavam espaço entre os dez estados com maior número de casos de COVID-19, estando a Amazônia em 8ª posição, com 148.923 casos e o Pará em 6ª posição, com 196.874 infectados⁵.

Além disso, na região amazônica, onde existe grande presença indígena, há menor número de cidades com hospitais equipados com UTI, esses geralmente já ocupados, e um número consequentemente limitado de leitos e ventiladores^{5,17,18,20}, além da região ter um quarto da população em localidades rurais, incluindo indígenas, com o menor índice de desenvolvimento humano do país⁵. As regiões Norte e Nordeste do país, nos informes epidemiológicos disponibilizados pela Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI), apresentaram a maior taxa de crescimento e menor tempo de duplicação (tempo necessário para que a doença duplique seu número de casos) da COVID-19, ratificando as iniquidades socioeconômicas da região²¹.

Houve quantidade considerável de casos e óbitos entre indígenas por SRAG também no estado de São Paulo, pertencente à região Sudeste, onde há elevado acesso à eletricidade, à água de poço ou rede geral e maior proporção de utilização de banheiro ou fossa séptica. Esses fatores podem contribuir com a maior proximidade dos indígenas às áreas urbanas e, embora contribuam com melhores condições de vida, também aumentam o risco de transmissibilidade da doença¹. São Paulo, até 28 de agosto de 2020, era o estado com maior número de casos e abrigava, inclusive, a terra indígena (TI) Jaraguá, que tem maior índice de vulnerabilidade do país, pois, além da marginalização social e confinamento territorial, tem 18% de sua população acima dos 60 anos^{6,18}. É importante ressaltar que o desaparecimento da população idosa nas comunidades indígenas, seja pela COVID-19 ou por quaisquer outras condições assimiladas pela calamitosa vulnerabilidade social, geográfica e econômica, representa irreversíveis consequências à integridade cultural indígena¹⁸.

O fluxo de indígenas para centros regionais que concentram serviços e comércio, onde a frequência de casos pode ser maior, amplia a vulnerabilidade dessa população¹, uma vez que, geralmente, o acesso a serviços básicos acontece somente nas áreas urbanas, e, inclusive, com deficiente infraestrutura para atender toda a demanda⁵. Moradores rurais entram em contato com pelo menos uma pessoa infectada (PCI) ao visitar uma cidade, uma variável criada que demonstra a importância do fluxo de índios para cidades durante a pandemia. A PCI foi criada para entender o processo de disseminação da doença nos municípios do interior do Amazonas mediante aplicação de cenários distintos de distanciamento social e fluxo de pessoas e verificou-se que as medidas de distanciamento social, o número de visitas às cidades e a duração das mesmas são preponderantes na infecção dos visitantes⁵.

O pacote emergencial de ajuda financeira adotado recentemente pelo governo brasileiro, de 600 reais por pessoa por mês, que abarca várias comunidades indígenas, só pode ser coletado nas cidades, o que força populações indígenas a deixar suas aldeias e serem potencialmente infectadas nos centros urbanos¹⁷. A Fundação Nacional do Índio (Funai) lançou, inclusive, uma cartilha orientando a população indígena a não sair de suas aldeias sem necessidade²². O estudo de Ramalho et al.⁵ mostrou que os pontos de distribuição do auxílio, bem como de provisões, mercados e bancos, são locais de aglomeração de pessoas, mesmo mediante medidas de isolamento social impostas localmente. Ademais, um modelo matemático mostrou que residentes ou não de TI próximas a centros urbanos, como Manaus, Fortaleza, Salvador, Boa Vista, Belém e capitais do Sul e Sudeste, incluindo São Paulo e Belo Horizonte, apresentaram maior probabilidade de disseminação da doença¹, uma vez que essas cidades estão no *ranking* das 20 cidades brasileiras com maior número de casos⁶, o que também condiz com a distribuição geográfica obtida neste estudo de casos e óbitos por SRAG entre indígenas na região Sul.

Quanto à zona de residência dos indivíduos acometidos, a SRAG apresentou 2,33% e 1,42% a mais de casos e óbitos, respectivamente, na zona rural, o que não representou diferença significativa estatisticamente, enquanto na COVID-19 predominaram, por 13,83% e 5,16%, os casos e óbitos urbanos (Tabela 1). A quantidade de casos e óbitos urbanos pela COVID-19 pode ser explicada pela maior facilidade dessas regiões, especialmente grandes centros urbanos, de transmissibilidade viral, uma vez que o SARS-CoV-2 é transmitido de pessoa para pessoa através de gotículas expelidas, bem como por meio de fômites²³, esses muito mais presentes no meio urbano. É válido lembrar que as cidades também apresentam maior densidade demográfica, maior fluxo comercial, de serviços e de pessoas¹, assim como maior facilidade de coleta de material biológico para testagem, reforçando a predominância de casos e óbitos urbanos pela COVID-19, enquanto os residentes rurais ficam mais sujeitos ao diagnóstico genérico de SRAG.

Os resultados demonstraram que, em relação à faixa etária, houve um pico de casos e óbitos por SRAG entre os menores de 1 ano e outro entre os maiores de 50 anos. Para a COVID-19, os picos aconteceram em menores de 1 ano e maiores de 60 anos (Tabela 1).



A infecção pelo SARS-CoV-2 apresenta maior proporção de casos graves em maiores de 55 ou 60 anos^{23,24,25}, o que vai ao encontro dos resultados encontrados. Além disso, casos mais severos também estão relacionados com comorbidades crônicas cardiovasculares e cerebrovasculares^{23,24}. Controversamente, um número reduzido de casos tem sido encontrado em menores de 15 anos e quando encontrados apresentam sintomas geralmente mais brandos e com um bom prognóstico, mesmo na presença de opacidade pulmonar nos exames radiológicos^{23,24,26}. A literatura mostra que a COVID-19 apresenta mortalidade e gravidade semelhante à SRAG em pacientes pediátricos e que crianças de todas as idades podem ser infectadas pelo SARS-CoV-2, porém são menos afetadas²⁶. Existe a possibilidade, evidentemente, de subnotificação de casos nessa faixa etária justamente pelos sintomas serem mais brandos e os responsáveis não procurarem auxílio médico, somando-se aos fatos já elencados de menor comunicação e identificação de casos entre indígenas²³.

Em pacientes pediátricos, a principal forma de infecção é por contato com familiares infectados²⁶, fator preponderante nas comunidades indígenas pelas residências contarem com alto número de moradores⁷. Dentro da faixa etária pediátrica, estudos mostraram que a taxa de hospitalização em cuidados intensivos foi em torno de 4%, sendo 80% desses de menores de 1 ano de idade²⁶, o que corrobora com os resultados encontrados. Entretanto, isso não ratifica o pico de letalidade, o que levanta a hipótese de que a alta dos casos na faixa etária menor de 1 ano é devida, além da subnotificação vigente, às vulnerabilidades socioeconômicas e geográficas supracitadas. Adicionalmente, a correlação entre idade e letalidade encontrada na população indígena segue a tendência da literatura, com aumento crescente no risco de mortalidade no decorrer das faixas etárias, com o maior risco encontrado naqueles com mais de 85 anos^{23,24}.

A diferença observada tanto na SRAG, com 57,99% de casos masculinos, quanto na COVID-19, com 61,32%, para a diferença entre os sexos vai ao encontro da literatura científica, onde os homens têm a tendência de serem mais infectados, de apresentarem formas mais severas da COVID-19 e, conseqüentemente, de evoluírem mais ao óbito, caracterizando o sexo masculino no contexto da infecção por SARS-CoV-2 como fator de risco tanto para incidência, quanto para mortalidade^{25,27}.

Existem contradições na literatura em definir a exata fisiopatogênese e o papel dos principais autores envolvidos na diferença epidemiológica entre os sexos. No entanto, os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que participam do sistema renina-angiotensina-aldosterona, têm papel importante, uma vez que é a ferramenta utilizada pelo vírus para entrar nas células hospedeiras, e sofre, inclusive, influência dos hormônios sexuais^{24,25,27,28,29}. Além disso, mulheres apresentam melhor reconhecimento e modulação da resposta imunológica do que homens²⁵. No contexto da COVID-19, as diferenças de gênero, normas, papéis, atribuições e comportamentos culturais e sociais também estão envolvidos, homens geralmente apresentam maiores taxas de comorbidades, mais comportamento de risco, como o tabagismo e etilismo, e são menos aderentes às

medidas para evitar a transmissão viral, tais como lavar as mãos, rejeitar o isolamento social e outras variáveis socioeconômicas²⁵.

O interessante é que a hipótese relacionada aos receptores de ECA2 também é válida e ajuda a explicar a maior mortalidade relacionada com o aumento da idade: idosos teriam expressão diferente de ECA2 e, por isso, maior letalidade associada²⁹. Não podemos esquecer, evidentemente, que idosos são epidemiologicamente maiores portadores de doenças crônicas³⁰, o que também ajuda a explicar a maior letalidade nessa faixa etária, principalmente quando existem patologias cardiovasculares envolvidas, associadas a pior prognóstico²⁵.

O Plano de Contingência Nacional para Infecção Humana pelo SARS-CoV-2 em Povos Indígenas leva em consideração as especificidades da atenção à saúde indígena e apresenta medidas como fortalecimento da detecção, notificação e monitoramento de casos suspeitos, ações de prevenção e controle de infecção, assistência farmacêutica para distribuição e estoque estratégico de medicamentos e suporte laboratorial com a garantia dos fluxos de diagnóstico para os diferentes níveis de resposta: alerta, perigo iminente e emergência em saúde pública³¹.

É possível relacionar o plano de contingência nacional com os informes epidemiológicos disponibilizados pela SESAI por meio das variáveis: número de reprodução efetivo (R_e), taxa de crescimento e tempo de duplicação²¹. O número de R_e pode ser explicado como o número de casos secundários gerados por um caso primário, sendo que valores > 1 indicam que há transmissão ativa³². A taxa de crescimento representa o incremento de casos por dia e o tempo de duplicação é o número de dias que a série atual de casos duplica nas comunidades indígenas³².

Em todo o período analisado, os informes epidemiológicos apresentaram diminuição no R_e , sendo de 1,43 no informe da SE 24, primeiro informe com essa variável, e de 1,33 no informe da SE 30, com mínima de 1,29 no informe da 26ª SE²¹. Dessa forma, todos os valores indicam transmissão ativa de COVID-19 nos Distritos Sanitários Especiais Indígenas (DSEI). Ademais, a taxa de crescimento passou de 5,3 casos/dia para 6,3 e o tempo de duplicação de 13 para 11 dias da SE 28 para a 30²¹, o que indica que a COVID-19 cresce em ritmo mais acelerado e duplica a quantidade de casos em menor tempo. Esses dados ratificam o crescimento da doença mesmo concomitante à aplicação das medidas do plano de contingência nacional, o que levanta a hipótese de baixa eficiência na execução das medidas propostas.

Ressalta-se que, no boletim epidemiológico de 16 de junho de 2020 da SESAI²¹, havia registro de apenas 103 óbitos pela COVID-19 entre indígenas, enquanto nos dados apresentados neste trabalho, com análise até a mesma data, havia registro de 155 óbitos para pacientes com a SRAG e a COVID-19 confirmada, 52 a mais do que o registrado no boletim, número que foi superado pelos boletins apenas em 30 de junho, após 14 dias. No país, a chegada do novo vírus coloca em prova a estrutura de vigilância e sua capacidade de detecção e resposta precoces³³. Frequentemente desabastecido com a falta de kits para detecção e pessoal capacitado, o Brasil sofre com atraso na liberação



de resultados de exames, sobrecarga de laboratórios de referência e, por fim, atraso na notificação³³. Em muitas localidades do país, inclusive, ainda são utilizadas fichas de notificação em papel, que geram não só demora na passagem de dados para os sistemas, como levam a entrada de dados incorretos que poderiam ser automaticamente corrigidos caso tais fichas fossem preenchidas diretamente em seus formulários eletrônicos³³. A diferença considerável entre o número de óbitos registrados por diferentes informes do governo revela a necessidade de reestruturação da forma como doenças são notificadas no país, visto que, segundo o Guia de Vigilância em Saúde (2019) do MS, constitui parte da Vigilância em Saúde efetiva durante uma pandemia a divulgação de dados com a maior brevidade possível⁹, principalmente devido ao fato de que pandemias tem ocorrido com maior frequência³³. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é importante a preparação antecipada das diferentes nações para a emergência de novos patógenos e, para tal, seria essencial a adoção de um sistema que possa notificar e veicular as informações de forma mais célere e confiável³³.

Ressalta-se, por fim, que o papel da Vigilância em Saúde durante surtos e epidemias é o de identificar fontes de infecção e modos de transmissão, confirmar quantidade de casos e óbitos e diagnósticos laboratoriais, bem como determinar condições relacionadas à propagação de doenças em grupos expostos a maiores riscos ou fatores de risco⁹, reforçando a necessidade da produção de dados atualizados e fidedignos, de forma a proteger a população indígena vulnerável e preservar os modos de vida de seus povos, visto que o principal objetivo da investigação de uma epidemia é o de identificar formas de interromper e prevenir a ocorrência de novos casos⁹. Nesse sentido, cabe elencar uma limitação relevante da análise: o levantamento populacional dos povos indígenas mais recente é o divulgado pelo censo demográfico realizado em 2010, pelo IBGE, o que prejudica a análise e o acompanhamento efetivo dessa população pelos órgãos de Vigilância em Saúde, dificultando o dimensionamento fidedigno do impacto da pandemia entre esses povos.

É evidente que medidas para mitigar a transmissão da COVID-19 devem, portanto, ser propostas. Contudo, é vital que a heterogeneidade e diversidade de contextos regionais das populações indígenas, bem como perfis epidemiológicos,

sejam considerados^{18,19}. O controle da entrada de pessoas, mesmo assintomáticas em TI, a garantia ao acesso às ações de saúde, à alimentação adequada e a implementação de ações de controle e vigilância da doença com lideranças e organizações indígenas são soluções propostas na literatura⁷. Ademais, evitar aglomerações e contato físico, implantar leitos e remanejar pacientes em UTI¹⁸, reduzir o número e tempo de permanência das visitas aos centros urbanos e, por fim, coordenar informações sobre medidas a serem tomadas pelas famílias a fim de se protegerem do vírus¹⁵, inclusive com as orientações necessárias caso algum membro da família adoça, são, da mesma forma, relevantes¹⁹.

CONCLUSÕES

O presente estudo analisou o impacto da pandemia da COVID-19 na população indígena brasileira durante o ano de 2020 por meio das internações por SRAG entre esses indivíduos. A análise foi feita por meio de dados secundários, sujeitos a erros e vieses de preenchimento, bem como à subnotificação.

Foi identificado um importante impacto de casos e óbitos produzidos pela SRAG e pela SRAG com diagnóstico etiológico da COVID-19 nesses povos. Homens, maiores de 50 anos, moradores de áreas urbanas e rurais de populações indígenas dos estados do Amazonas, São Paulo, Pará e Roraima foram os mais frequentemente acometidos.

Por fim, percebe-se que as populações indígenas espalhadas pelo Brasil sofrem as consequências de diversos fatores, que as colocam em situações de maior vulnerabilidade durante a pandemia, pondo em risco não só sua saúde, como também o patrimônio cultural e conhecimentos de gerações passadas. Faz-se necessária, dessa forma, a realização de ações que levem em consideração as particularidades desses povos, de modo que a prevenção, o monitoramento e as medidas de controle e tratamento sejam efetivados. Mostra-se, portanto, ser de suma importância que dados atualizados sobre a população brasileira de indígenas sejam levantados com maior frequência e que outros estudos com essa população sejam realizados, buscando-se entender melhor a dinâmica de saúde indígena em meio à pandemia e formas de intervir nesse processo.

REFERÊNCIAS

1. Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz. Risco de espalhamento da COVID-19 em populações indígenas: considerações preliminares sobre vulnerabilidade geográfica e sociodemográfica. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2020[acesso 29 ago 2020]. Disponível em: https://agencia.fiocruz.br/sites/agencia.fiocruz.br/files/u91/relatorios_tecnicos_-_covid-19_procc-emap-ensp-covid-19-report4_20200419-indigenas.pdf
2. Ministério da Saúde (BR). Boletim epidemiológico especial semana epidemiológica 23. Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 29 ago 2020]. Disponível em: <https://saude.gov.br/images/pdf/2020/August/27/Boletim-epidemiologico-COVID-28-FINAL-COE.pdf>
3. Ministério da Defesa (BR). Situação do COVID-19 na Amazônia legal. Brasília: Ministério da Defesa; 2020[acesso 29 ago 2020]. Disponível em: http://www.sipam.gov.br/assuntos/mapas-covid-19-amazonia-legal/covid19_amz_legal_br_mundo_22ago20-1.pdf
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Censo demográfico 2010: características gerais dos indígenas, resultados do universo. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2020[acesso 29 ago 2020]. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/95/cd_2010_indigenas_universo.pdf



5. Ramalho EE, Junqueira I, Baccaro F, Hill AL, Martins MIFPO, Barcelos DC et al. Dissemination of COVID-19 in cities and riverine communities in central Amazonia. *Scielo Preprints*. 2020:1-18. <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.406>
6. Cota W. Monitoring the number of COVID-19 cases and deaths in Brazil at municipal and federative units level. *Scielo Preprints*. 2020:1-7. <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.362>
7. Associação Brasileira de Saúde Coletiva - Abrasco. A COVID-19 e os povos indígenas: desafios e medidas para controle do seu avanço. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Saúde Coletiva; 2020[acesso 28 ago 2020]. Disponível em: <https://www.abrasco.org.br/site/noticias/posicionamentos-oficiais-abrasco/a-covid-19-e-os-povos-indigenas-desafios-e-medidas-para-controle-do-seu-avanco/45866/>
8. Silva WNT, Rosa MFP, Oliveira SV. Produção de boletins epidemiológicos como estratégia de vigilância em saúde no contexto da pandemia de COVID-19. *Vigil Sanit Debate*. 2020;8(3):171-7. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01658>
9. Ministério da Saúde (BR). Guia de vigilância em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
10. Ministério da Saúde (BR). Plataforma integrada de vigilância em saúde: dados abertos. Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 28 ago 2020]. Disponível em: <http://plataforma.saude.gov.br/coronavirus/dados-abertos/>
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Brasil: cidades. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2020[acesso 10 ago 2020]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>
12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Censo 2010. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2020[acesso 28 ago 2020]. Disponível em: <https://censo2010.ibge.gov.br/>
13. Ministério da Saúde (BR). Ficha de registro individual: casos de síndrome respiratória aguda grave hospitalizado. Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 28 ago 2020]. Disponível em: <http://plataforma.saude.gov.br/coronavirus/dados-abertos/sivep-gripe/ficha-SIVEP-GRUPE-SRAG-hospital-Sivepgripe.pdf>
14. França EB, Ishitani LH, Teixeira RA. Óbitos por COVID-19 no Brasil: quantos e quais estamos identificando? *Rev Bras Epidemiol*. 2020;23:1-7. <https://doi.org/10.1590/1980-549720200053>
15. Alves THE, Souza TA, Silva SA, Ramos NA, Oliveira SV. Underreporting of death by COVID-19 in Brazil's second most populous state. *Medrxiv*. 2020:1-15. <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20108415>
16. Bastos LS, Niquini RP, Lana RM. COVID-19 e hospitalizações por SRAG no Brasil: uma comparação até a 12ª semana epidemiológica de 2020. *Cad Saude Publica*. 2020;36(4):1-8. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00070120>
17. Amigo I. Indigenous communities in Brazil fear pandemic's impact. *Science*. 2020;368(6489):1-2. <https://doi.org/10.1126/science.368.6489.352>
18. Oliveira U, Soares Filho B, Oviedo A, Moreira T, Carlos S, Ricardo J et al. Modelagem da vulnerabilidade dos povos indígenas no Brasil ao COVID-19. São Paulo: Instituto Socioambiental; 2020[acesso 28 ago 2020]. Disponível em: https://www.socioambiental.org/sites/blog.socioambiental.org/files/nsa/arquivos/nota_tecnica_modelo_covid19.pdf
19. Pan American Health Organization - PAHO. Considerações sobre povos indígenas, afrodescendentes e outros grupos étnicos durante a pandemia de COVID-19. Washington: Pan American Health Organization; 2020[acesso 28 ago 2020]. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52280>
20. Mendonça FD, Rocha SS, Pinheiro DLP, Oliveira SV. Região norte do Brasil e a pandemia de COVID-19: análise socioeconômica e epidemiológica. *J Health Npeps*. 2020;5(1):20-37. <https://doi.org/10.30681/252610104535>
21. Ministério da Saúde (BR). Informe epidemiológico SESAI. Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 28 ago 2020]. Disponível em: <http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/boletimEp.php>
22. Fundação Nacional do Índio - Funai. Como sacar o benefício: auxílio emergencial. Brasília: Fundação Nacional do Índio; 2020[acesso 28 ago 2020]. Disponível em: https://drive.google.com/file/d/1dW_uj161GLMUpZ3n_kbeJiQazKpQUdSM/view
23. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Keam S, Te H, Megawati D et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a literature review. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):667-73. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>
24. Uddin M, Mustafa F, Rizvi TA, Loney T, Al Suwaidi H, Al-Marzouqi AH et al. SARS-CoV-2/COVID-19: viral genomics, epidemiology, vaccines, and therapeutic interventions. *Viruses*. 2020;12(5):1-18. <https://doi.org/10.3390/v12050526>
25. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*. 2020;11(29):1-13. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-9>
26. Tezer H, Demirdag TB. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turk J Med Sci*. 2020;50(3):592-603. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-174>
27. Galbadage T, Peterson BM, Awada J, Buck AS, Ramirez DA, Wilson J et al. Systematic review and meta-analysis of sex-specific COVID-19 clinical outcomes. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:1-15. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00348>
28. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XM, Han DM et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health*. 2020;8:1-6. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>
29. Ambrosino I, Barbagelata E, Ortona E, Ruggieri A, Massiah G, Giannico OV et al. Gender differences in patients with COVID-19: a narrative review. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(2):318-24. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1389>
30. Cockerham WC, Hamby BW, Oates GR. The social determinants of chronic disease. *Am J Prev Med*. 2017;52(1 supl 1):s5-s12. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2016.09.010>



31. Ministério da Saúde (BR). Plano de contingência nacional para infecção humana pelo novo coronavírus (COVID-19) em povos indígenas. Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 28 ago 2020]. Disponível em: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/04/1095139/plano_de_contingencia_da_saude_indigena_preliminar.pdf
32. Ministério da Saúde (BR). Informe epidemiológico: doença por coronavírus (COVID-19) em populações indígenas- semana epidemiológica 30. Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 28 ago 2020]. Disponível em: <http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/pdf/Informe%20Epidemiologico%20SE%2030%20-%20SESAI%20COVID%2019.pdf>
33. Lana RM, Coelho FC, Gomes MFC, Cruz OG, Bastos LS, Villela DAM et al. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. Cad Saude Publica. 2020;36(3):1-5. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00019620>

Contribuição dos Autores

Silva WNT, Rosa MFP, Mendonça KS, Queiroz GA, Oliveira SV - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, 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.



Licença CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (download), copiar, imprimir, compartilhar, reutilizar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à Visa em Debate. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.

Previsões de máximo de casos confirmados e óbitos de COVID-19 no Brasil

Predictions of the maximum number of confirmed cases and deaths of COVID-19 in Brazil

RESUMO

Carlos Maximiliano Dutra* 

Introdução: A COVID-19 teve início em dezembro de 2019 na China e em fevereiro de 2020 no Brasil. Até 29 de agosto de 2020, o Brasil possuía 3.717.156 casos confirmados (60,6% do total da América e 15,0% do total mundial) e 117.665 óbitos (59,4% do total da América e 14,0% do total mundial), ocupando o segundo lugar no mundo. **Objetivo:** Estimar limites máximos para os quantitativos de casos confirmados e óbitos por COVID-19 no Brasil. **Método:** A estimativa dos máximos de casos confirmados e óbitos foi realizada através da aplicação de regressão não linear com ajuste da função Gompertz aos dados de COVID-19 registrados até final de agosto de 2020. **Resultados:** Como resultados foram obtidos máximo de 7.189.300 casos confirmados, com 95,0% do máximo atingidos em fevereiro 2021 e 164.810 óbitos, com 95,0% do máximo atingidos em dezembro 2020. **Conclusões:** Essas previsões expressam a tendência da evolução temporal dos dados notificados de COVID-19 pelo *Our World in Data*. Eles não consideram a subnotificação no número de contaminados e de óbitos, tendo em conta a limitada capacidade de testagem da população e a existência de contaminados assintomáticos não contabilizados. Estes fatores somados ao relaxamento descontrolado das medidas preventivas individuais e do distanciamento social poderão ter um efeito significativos nas previsões do modelo matemático usado neste trabalho e no entendimento da transmissão do vírus no Brasil.

PALAVRAS-CHAVE: Previsão; Coronavírus; COVID-19; Gompertz

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 started in December 2019 in China and in February 2020 in Brazil. As of August 29, 2020, Brazil had 3,717,156 confirmed cases (60.6% of the total in America and 15.0% of the total World) and 117,665 deaths (59.4% of the total in America and 14.0% of the World total), the second place in the world. **Objective:** To estimate maximum limits for the quantitative number of confirmed cases and deaths of COVID-19 in Brazil. **Method:** The maximum estimates of confirmed cases and deaths were estimated by applying nonlinear regression with adjustment of the Gompertz function to the COVID-19 data recorded until the end of August 2020. **Results:** As results were obtained a maximum of 7,189,300 confirmed cases, with 95.0% of the maximum reached in February 2021 and 164,810 deaths, with 95.0% of the maximum reached in December 2020. **Conclusions:** These forecasts express the trend of temporal evolution of COVID-19 reported data by *Our World in Data*. They do not consider underreporting in the number of contaminated people and deaths, taking into account the limited testing capacity of the population and the existence of unaccounted asymptomatic contaminated people. These factors added to the uncontrolled relaxation of individual preventive measures and social distancing may have a significant effect on the predictions of the mathematical model used in this work and on the understanding of the transmission of the virus in Brazil.

Universidade Federal do Pampa
(Unipampa), Uruguaiana, RS, Brasil

* E-mail: carlosdutra@unipampa.edu.br

Recebido: 31 ago 2020
Aprovado: 09 nov 2020

KEYWORDS: Prediction; Coronavirus; Covid-19; Gompertz



INTRODUÇÃO

Os primeiros casos de infecção pelo vírus SARS-CoV2 ocorreram na China em dezembro de 2019, conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS)¹. Em 11 de março de 2020, a OMS declarou a COVID-19 como pandemia, quando havia 118.319 casos confirmados e 4.292 óbitos em 113 países². Até essa data a América do Sul contava com 109 casos confirmados e um óbito, enquanto o Brasil possuía apenas 34 casos confirmados², com o primeiro óbito registrado apenas em 12 de março de 2020. Cerca de 5,5 meses depois, em 29 de agosto de 2020 (10h30, horário de Londres), tendo como fonte o banco de dados de COVID-19 da *Our World in Data* (disponível no site: <https://ourworldindata.org/coronavirus-source-data>), o mundo registrava 24.760.129 casos confirmados e 837.579 óbitos; enquanto que a América do Sul alcançou aproximadamente 6,1 milhões de casos confirmados e 198,1 mil óbitos. Ainda nessa data de 29 de agosto de 2020, o Brasil possuía 3.717.156 casos confirmados (60,6% do total da América e 15,0% do total mundial) e 117.665 óbitos (59,4% do total da América e 14,0% do total mundial), com o Brasil ocupando o segundo lugar no mundo como país com mais casos confirmados de COVID-19.

Esta rápida evolução no número de casos confirmados e no número de óbitos vem sendo acompanhada de uma forma sem precedentes pelos cidadãos do mundo com atualizações diárias através de sites como: COVID-19 *Dashboard* - John Hopkins University (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>); Bing COVID (<https://www.bing.com/covid>); e *Worldometer Coronavirus* (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>), bem como em repositórios de dados como *Our World in Data*. Com a disponibilidade de dados da evolução do número de casos e de óbitos com o tempo, vários trabalhos têm sido produzidos para realizar previsões sobre o impacto da COVID-19 em diferentes países. Perez et al.³ utilizaram o método de regressão não linear da função de crescimento Gompertz junto aos dados acumulativos de casos confirmados e óbitos até 11 de maio de 2020 para a Itália, Espanha, China e Coreia do Sul e obtiveram previsões com valores compatíveis com os efetivamente verificados nos bancos de dados citados anteriormente. Medina-Mendleta et al.⁴ realizaram ajuste de regressão não linear com os modelos Logístico e Gompertz junto aos dados de casos confirmados/óbitos de COVID-19 da Espanha e da Itália, determinando corretamente as datas de picos na distribuição de casos confirmados/óbitos, previram o limite máximo para os valores acumulativos de casos confirmados/óbitos e ainda realizaram previsões para Cuba. Essas predições corresponderam a primeira “onda” de infecção da COVID-19. Em novembro de 2020, países da Europa como a Espanha (<https://www.worldometers.info/coronavirus/country/spain/>) e a Itália (<https://www.worldometers.info/coronavirus/country/italy/>) estão desenvolvendo uma segunda “onda” com números significativamente maiores de contágio do que a primeira “onda”. Esta nova fase de crescimento poderá ser novamente modelada através de regressão não linear para novas estimativas nesses países.

No presente trabalho utilizou-se o método de regressão não linear da função Gompertz para realizar a estimativa do número total de casos confirmados e de óbitos para o Brasil.

MÉTODO

Conforme Domingues⁵, a função Gompertz foi desenvolvida por Benjamin Gompertz em 1938 para estimar o limite para o crescimento de uma população de tumores sólidos. Ao longo do tempo verifica-se que este crescimento acumulativo apresenta as seguintes fases: *Lag* - fase inicial de crescimento lento; Exponencial - com crescimento acelerado e passa a ter crescimento desacelerado no chamado ponto de inflexão; *Plateau* - crescimento convergindo para um valor limite máximo da população.

Na equação (1) tem-se o modelo Gompertz definido conforme os parâmetros que utilizados para caracterizar o crescimento acumulativo de óbitos devido à COVID-19.

$$N(t) = Ae^{-e^{B(t-C)}} \quad (1)$$

Onde $N(t)$ é a função do número de indivíduos acumulados da população de interesse em função do tempo “ t ”; A é o valor máximo ou valor limite assintótico para o número de óbitos acumulados; B é o crescimento relativo no ponto de inflexão (aproximadamente número de casos novos dividido pelo número de casos acumulados no instante do ponto de inflexão); e C corresponde ao instante de tempo t em que ocorre o ponto de inflexão.

Dutra et al.⁶ aplicaram o método de regressão não linear com modelo Gompertz aos dados acumulativos de casos confirmados de oito países que estavam em fase de estabilidade da pandemia e verificaram que, quando o método é aplicado após o país ter atingido o pico na distribuição de casos novos, ocorre uma convergência que permite reproduzir os dados já registrados na fase de estabilidade da pandemia nesses países, demonstrando que as previsões por meio do método de regressão não linear da função Gompertz nessas condições tendem a se concretizar.

Para determinação dos limites máximos de casos confirmados e de óbitos para o Brasil, foi realizada primeiramente a identificação junto à distribuição ao longo do tempo dos dados de casos novos diários e óbitos novos diários, se os mesmos já abandonaram a fase de crescimento exponencial acelerado e se alcançaram um pico de distribuição. Em caso afirmativo, foi realizada a regressão não linear por mínimos quadrados do modelo Gompertz aos dados de casos confirmados e óbitos acumulados por dia. Por meio desse método estatístico foram determinados os valores dos parâmetros da função Gompertz, principalmente o parâmetro “ A ” que resulta o limite máximo para o número de casos confirmados ou óbitos acumulados para o Brasil.

A partir da Equação (1) pode-se determinar o tempo transcorrido da pandemia para alcançar determinado número de casos confirmados ou óbitos acumulados isolando a variável tempo “ t ”, conforme apresentado na Equação (2)

$$t = \frac{1}{B} \cdot \ln \left(\ln \frac{A}{N(t)} \right) + C \quad (2)$$

Onde os parâmetros A , B e C são obtidos pela regressão não linear e descrevem a função $N(t)$. Para realizar as previsões



temporais em relação a pandemia se considera a Equação (2), quando a função Gompertz $N(t)$ atingirá determinada porcentagem do valor máximo A : 80,0%; 90,0% e 95,0%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

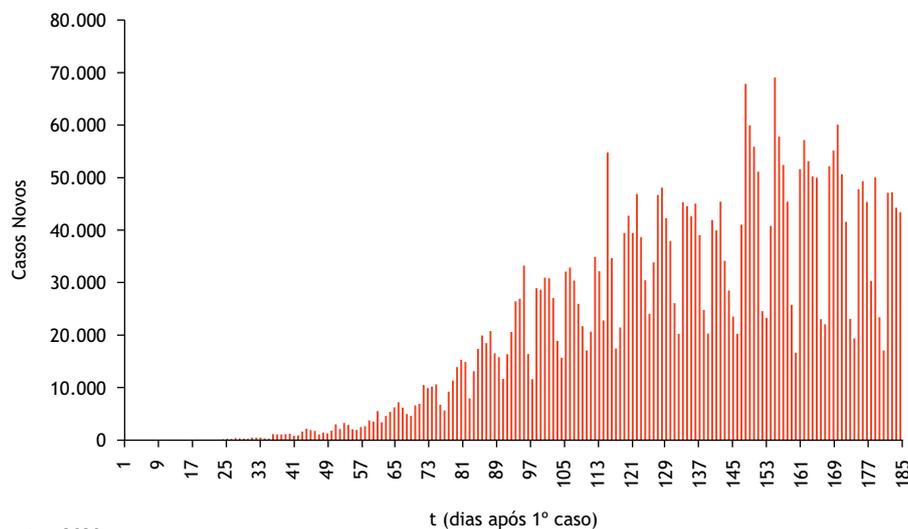
Para realização das estimativas definidas pelo método foram utilizados os dados de casos confirmados e óbitos da COVID-19 no Brasil, atualizados até 29 de agosto de 2020 (10h30 horário de Londres), disponíveis no repositório de dados de COVID-19 *Our World in Data*.

Na Figura 1 é apresentada a evolução temporal dos casos confirmados diários ao longo dos dias após o primeiro caso registrado no Brasil. Observa-se que o crescimento acelerado cessou e já ocorreu a formação de um pico. Essa configuração indica que a

variação de casos confirmados acumulados com o tempo pode ser modelada pela função Gompertz.

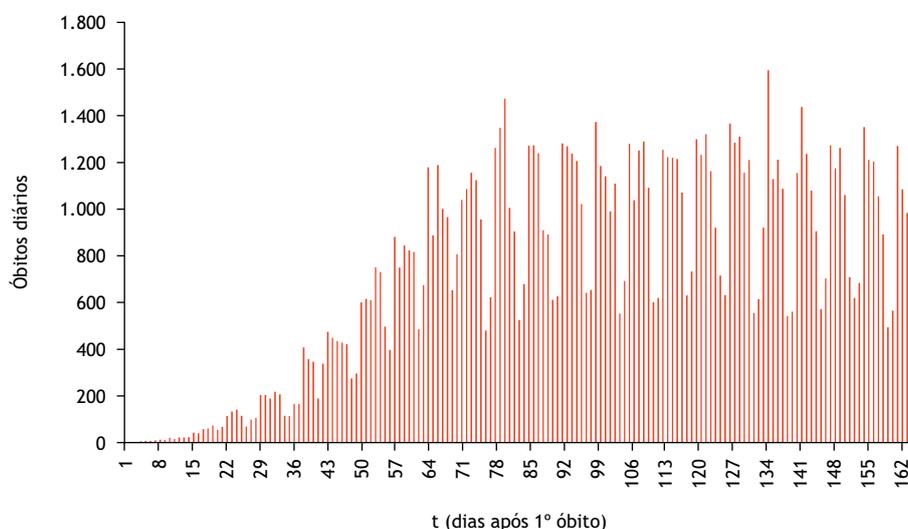
Na Figura 2 é apresentada a evolução temporal de óbitos diários ao longo dos dias após o primeiro óbito registrado no Brasil. Verifica-se que a distribuição temporal de óbitos também abandonou o crescimento exponencial e acelerado com um crescimento constante e estável com a formação de um pico alargado.

A partir da análise das Figuras 1 e 2 é possível utilizar a regressão não linear da função Gompertz junto às distribuições de casos confirmados e óbitos acumulados com o tempo para realizar a estimativa do máximo de casos confirmados e óbitos para o Brasil. Utilizando o *software* livre estatístico PAST⁷ (disponível no *site*: <https://folk.uio.no/ohammer/past/>), foi realizada a regressão não linear determinando os parâmetros da função Gompertz conforme apresentado no Quadro 1.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2020.

Figura 1. Distribuição de casos novos de COVID-19 ao longo dos dias após o primeiro caso registrado no Brasil.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2020.

Figura 2. Distribuição de óbitos diários devido à COVID-19 em função do tempo a partir do 1º óbito registrado no Brasil.

**Quadro 1.** Sumário dos resultados dos parâmetros ajustados da função Gompertz aos dados de casos confirmados e óbitos acumulados de COVID-19 no Brasil.

Acumulados	A	B	C
Casos confirmados	7,1893e06	-0,0160	157,86
Intervalos de confiança 95%	(7,024e06;7,348e06)	(-0,0163; -0,0157)	(156,41; 159,24)
Óbitos	164810	-0.0185	106,72
Intervalos de confiança 95%	(161200;169100)	(-0,0189; -0,0182)	(105,50; 107,25)

Fonte: Elaborado pelo autor, 2020.

A partir dos parâmetros determinados no Quadro 1, tem-se estimativa de máximo de casos confirmados acumulados de 7.189.300 e máximo de óbitos acumulados de 164.810 para o Brasil. Esses resultados refletem a análise de regressão não linear da evolução temporal dos casos confirmados e óbitos de COVID-19 devidamente registrados pelos sistemas de saúde e compilados pelo Ministério da Saúde. Deve-se destacar que estes números de casos confirmados não representam os números reais de infectados pelo vírus SARS-CoV2. A subnotificação de casos tem sido variável ao longo da evolução da pandemia da COVID-19 no Brasil pelo uso limitado de testes ou orientação política de realização de testes rápidos e RT-PCR adotada nos estados brasileiros. Até 20 de abril de 2020 foi estimada uma taxa de notificação de casos confirmados de COVID-19 de 9,2%, indicando uma subnotificação de que o número real de infectados seria 8-11 vezes maior que o número de casos notificados⁸.

Na Figura 3 é apresentado o resultado gráfico do ajuste de regressão não linear, onde a linha vermelha representa a função Gompertz ajustada e os pontos azuis, os dados de casos acumulados.

Na Figura 4 é apresentado o resultado gráfico do ajuste de regressão não linear, onde a linha vermelha representa a função Gompertz ajustada e os pontos azuis, os dados de óbitos acumulados.

A partir do máximo de casos confirmados acumulados de 7.189.300 e máximo de óbitos acumulados de 164.810, é possível

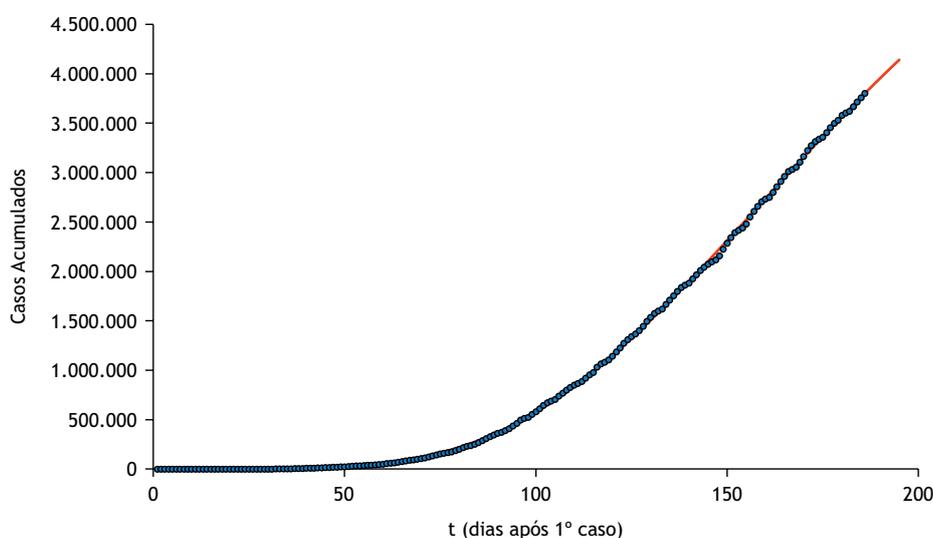
estimar a taxa de letalidade (definida como o número de óbitos por determinada doença e o número total de doentes multiplicada por 100) que, neste caso, será de 2,29% para o COVID-19 no Brasil.

Utilizando-se a Equação 2 e os parâmetros determinados no Quadro 1 é possível realizar as seguintes previsões para a pandemia de COVID-19 alcançar 80,0%, 90,0% e 95,0% dos máximos preditos pela regressão não linear da função Gompertz para os casos confirmados e óbitos no Brasil conforme o Quadro 2.

A partir do Quadro 2 observa-se que 95,0% do máximo de casos confirmados acumulados ocorrerá em fevereiro de 2021 e 95,0% do máximo de óbitos acumulados ocorrerá em dezembro de 2020.

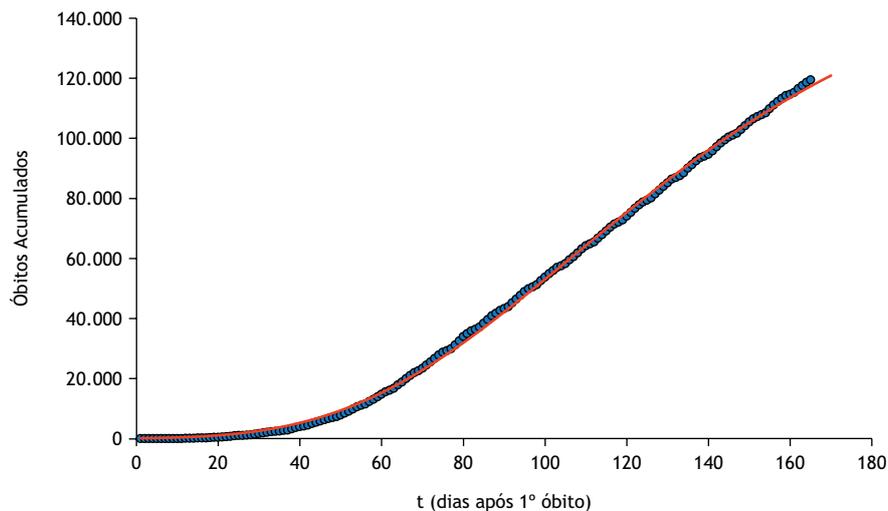
CONCLUSÕES

O presente trabalho realizou uma estimativa de máximo de casos confirmados e de óbitos devido à COVID-19 para o Brasil utilizando o método de regressão não linear da função Gompertz junto à evolução temporal dos dados registrados de COVID-19 até a data de 29 de agosto de 2020, conforme dados compilados pelo Ministério da Saúde. Essa mesma metodologia foi utilizada com êxito em outros estudos internacionais de evolução da COVID-19. Foi possível estimar máximo de 7.189.300 casos confirmados e 164.810 óbitos com uma letalidade de 2,29%, com 95,0% do máximo



Fonte: Elaborada pelo autor, 2020.

Figura 3. Resultado gráfico da regressão não linear Gompertz aos dados de casos acumulados de COVID-19 no Brasil.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2020.

Figura 4. Resultado gráfico da regressão não linear Gompertz aos dados de óbitos acumulados de COVID-19 no Brasil.

Quadro 2. Sumário das previsões aos dados de casos confirmados e óbitos acumulados COVID-19 no Brasil.

Casos confirmados	80,0% do máximo	90,0% do máximo	95,0% do máximo
	04/11/2020	20/12/2020	03/02/2021
Óbitos	80,0% do máximo	90,0% do máximo	95,0% do máximo
	22/09/2020	01/11/2020	10/12/2020

Fonte: Elaborado pelo autor, 2020.

de casos confirmados atingidos em fevereiro 2021 e 95,0% do máximo óbitos atingidos em dezembro 2020. As previsões deste trabalho devem ser vistas como projeções da evolução do número de contaminados e óbitos contabilizados pelo Ministério da Saúde. São valores aproximados em relação aos números reais que teremos no final da pandemia devido ao número limitado de testes executados no país e do desconhecimento do número de contaminados assintomáticos, ao longo de todo o processo da pandemia.

Determinar os números e o exato momento do término da Pandemia no Brasil é muito difícil, tendo em vista o desenvolvimento da transmissão do vírus variar de acordo com a eficiência das medidas de distanciamento social, a capacidade de testagem e de atendimento do sistema de saúde. Essa incerteza quanto à evolução da pandemia de COVID-19 torna ainda mais importante o aprimoramento da testagem e o acompanhamento do seu desenvolvimento de forma a dimensionar da melhor forma possível o seu impacto na sociedade.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization - WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report 1. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 17 ago 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>
2. World Health Organization - WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report 51. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 17 ago 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf>
3. Perez FJD, Chinarro D, Otin RP, Mouhaffel AG. Growth forecast of the COVID-19 with the gompertz function, case study: Italy, Spain, Hubei (China) and South Korea. *Int J Adv Eng Res Sci.* 2020;7(7):67-77.
4. Medina-Mendieta JF, Cortés M, Iglesias M. COVID-19 forecasts for Cuba using logistic regression and gompertz curves. *Medic Rev.* 2020;22(3):32-9. <https://doi.org/10.37757/MR2020.V22.N3.8>
5. Domingues JS. Análise do modelo de Gompertz no crescimento de tumores sólidos e inserção de um fator de tratamento. *Biomat.* 2011;21:103-12.
6. Dutra CM, Farias FM, Melo CAR. New approach of non-linear fitting to estimate the temporal trajectory of the COVID-19 cases. *Braz J Health Rev.* 2020;3(3):6341-56. <https://doi.org/10.34119/bjhvr3n3-186>
7. Hammer O, Harper DAT, Ryan PD. PAST: paleontological statistic software package for education and data analysis. *Palaent Eletr.* 2001;4(1):1-9.



8. Prado MF, Antunes BBP, Bastos LSS, Peres IT, Silva AAB, Dantas LF et al. Analysis of COVID-19 under-reporting

in Brazil. Rev Bras Ter Intensiva. 2020;32(2):224-8.
<https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200030>

Contribuição do Autor

Dutra CM - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. O autor aprovou a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

O autor informa não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Licença CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (download), copiar, imprimir, compartilhar, reutilizar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à Visa em Debate. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.

Planos de contingência para a vigilância em saúde na pandemia da COVID-19: análise de conformidades em uma rede de hospitais públicos de ensino

Contingency plans for health surveillance in the COVID-19 pandemic: analysis of compliance in a network of public teaching hospitals

RESUMO

Márcia Amaral Dal Sasso^I 

Isaac Newton Machado Bezerra^{II,*} 

Tamela Beatriz Matinada da Silva^I 

Leili Mara Mateus da Cunha^I 

Gabriela de Oliveira Silva^I 

Ricardo Malaguti^I 

Grasiela Piuvezam^{III} 

Introdução: Em dezembro de 2019, a China foi assolada pela *coronavirus disease* (COVID-19), doença causada pelo novo coronavírus, o SARV-CoV-2. Devido ao alto poder de contágio, a Organização Mundial de Saúde declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional em 30 de janeiro de 2020. Em março do mesmo ano, mais de 100 países haviam registrado casos da nova doença, assim, devido à disseminação geográfica rápida, a Organização Mundial de Saúde declarou pandemia da COVID-19. **Objetivo:** Avaliar a adesão de hospitais públicos de ensino a um Modelo de Plano de Contingência para Infecção Humana pelo Novo Coronavírus publicado pela gestão central de uma empresa pública. **Método:** Estudo descritivo-analítico, utilizando o modelo elaborado e publicado como documento orientador para adequações do plano de contingência de cada um dos hospitais do estudo. **Resultados:** Após duas avaliações dos planos, 36 (94,7%) hospitais apresentaram conformidade superior a 70,0%, sendo que quatro (10,5%) deles apresentaram 100,0% de conformidade com o modelo. A média de adesão dos hospitais ao modelo cresceu de 82,3% na 1ª avaliação, para 91,3% na segunda avaliação, um aumento percentual igual a 11,0%. Todos os hospitais do estudo mantiveram ou aumentaram seus percentuais de adesão. **Conclusões:** A pesquisa demonstrou a potencialidade do modelo em orientar as instituições na elaboração e aprimoramento dos seus planos. Considerando os resultados positivos dessa experiência e a escassez histórica de leitos hospitalares, especialmente aqueles com suporte ventilatório, recomenda-se que as autoridades sanitárias brasileiras possam investir tempo e recursos na elaboração de documentos orientadores que auxiliem gestores na reorganização e resposta dos hospitais em situações de crise.

PALAVRAS-CHAVE: Planos de Contingência; Infecções por Coronavírus; Vigilância em Saúde Pública; Gestão em Saúde; Unidades Hospitalares

ABSTRACT

Introduction: In December 2019, China was plagued by coronavirus disease (COVID-19), a disease caused by the new coronavirus, SARV-CoV-2. Due to the high contagion power, the World Health Organization declared a Public Health Emergency of International Importance on January 30, 2020. In March of the same year, more than 100 countries had registered cases of the new disease; thus, due to geographical spread, the World Health Organization declared COVID-19 pandemic. **Objective:** To evaluate the adherence of public teaching hospitals to a Contingency Plan Model for Human Infection by the New Coronavirus published by the central management of a public company. **Method:** Descriptive-analytical study, using the model developed and published as a guiding document for adapting the contingency plan of each of the hospitals in the study. **Results:** After two evaluations of the plans, 36 (94.7%) hospitals showed compliance greater than 70.0%, with four (10.5%) of them showing 100% compliance with the model.

^I Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Brasília, DF, Brasil

^{II} Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Vitória de Santo Antão, PE, Brasil

^{III} Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PPGSCOL), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

* E-mail: isaac.ufrn30@gmail.com



Hospitals' average adherence to the model increased from 82.3% in the first evaluation, to 91.3% in the second evaluation, a percentage increase equal to 11.0%. All hospitals in the study maintained or increased their adherence percentages. **Conclusions:** The research demonstrated the potential of the model to guide institutions in preparing their plans. Considering the positive results of this experience and the historical scarcity of hospital beds, especially those with ventilatory support, it is recommended that Brazilian health authorities can invest time and resources in the preparation of guiding documents that assist managers in reorganizing hospitals and response in crisis situations.

KEYWORDS: Contingency Plans; Coronavirus Infections; Public Health Surveillance; Health Management

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a China foi assolada pela *coronavirus disease* (COVID-19), doença causada pelo novo coronavírus, o SARV-CoV-2¹. Devido ao alto poder de contágio, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) em 30 de janeiro de 2020. Em março do mesmo ano, mais de 100 países já haviam registrados casos da nova doença e, assim, devido à disseminação geográfica rápida, a OMS declarou pandemia da COVID-19^{2,3}.

No Brasil, o primeiro caso confirmado pela COVID-19 ocorreu em 26 de fevereiro de 2020, e muito rapidamente os números cresceram, fazendo com que o Brasil registrasse números alarmantes nos meses seguintes, atingindo a quantidade de 2.419.091 casos confirmados e 87.004 óbitos em 26 de julho, cinco meses após a confirmação do primeiro caso⁴. O Ministério da Saúde declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em decorrência da COVID-19 em fevereiro de 2020⁵.

Devido à infectividade apresentada pelo SARV-CoV-2 e à inexistência de fármacos ou imunizadores capazes de conter o avanço da doença, medidas não farmacológicas foram adotadas, dentre elas a higiene de mãos, o uso de máscaras e o distanciamento social⁶, sendo esse último identificado como medida mais eficaz para conter o avanço da doença e, portanto, capaz de achatar a curva epidemiológica da COVID-19^{7,8}.

A rapidez com que o novo agente infeccioso se espalhou pelos diversos continentes e a virulência apresentada suscitaram respostas imediatas dos sistemas de saúde por todo o mundo. Nessa perspectiva, diversos serviços hospitalares criaram planos de contingência (PC) contendo diretrizes organizacionais a serem seguidas pelas instituições como resposta a esse novo cenário pandêmico^{9,10}. Os PC abordam a possível ocorrência de uma calamidade previsível e estimam a evolução e intensidade de seus efeitos se as condições permanecerem variáveis. Dessa forma, a perspectiva era que os planos elaborados pudessem auxiliar a reorganização e resposta dos serviços de saúde para o melhor aproveitamento dos recursos físicos, tecnológicos e humanos no enfrentamento a essa nova doença¹¹.

Uma resposta hospitalar eficaz inclui: (1) continuidade dos serviços essenciais; (2) implementação coordenada de ações prioritárias; (3) comunicação interna e externa, clara e precisa; (4) rápida adaptação às demandas crescentes; (5) uso efetivo de recursos escassos; e (6) ambiente seguro para pacientes e profissionais de saúde¹².

Buscando se adequar a essa nova realidade e estruturar o funcionamento dos seus serviços, uma empresa pública brasileira lançou o documento Modelo de Plano de Contingência (MPC) para Infecção Humana pelo Novo Coronavírus. O documento visa auxiliar os gestores dos hospitais administrados pela empresa a encontrar respostas em tempo oportuno à pandemia da COVID-19¹³. Essa iniciativa corrobora com o *healthcare compliance*, uma vez que a padronização e as conformidades com padrões preestabelecidos estão associadas com a melhoria da qualidade dos serviços¹⁴.

Nesse sentido, torna-se oportuno explicitar que, previamente ao processo de elaboração do MPC pela gestão central, os hospitais integrantes da rede enviaram versões preliminares de seus PC individuais (PCI) para o grupo de trabalho (GT) da gestão central. Esse material foi analisado pela gestão central e pôde, assim, contribuir com a construção do MPC. A elaboração do MPC foi baseada em legislações, normas e boas práticas descritas na literatura. Após a finalização do modelo da gestão central, foram realizadas oficinas com os hospitais para discussão e validação do documento. Essas ações integram a metodologia de construção do MPC na perspectiva coletiva com o intuito de potencializar as ações e ampliar a adesão dos hospitais ao documento.

Assim, o presente artigo teve como objetivo avaliar a adesão de 38 hospitais brasileiros a um MPC para Infecção Humana pelo Novo Coronavírus, publicado pela gestão central. Na perspectiva do *healthcare compliance*, o levantamento desses dados tem como função verificar o planejamento dessas instituições relacionadas às práticas de saúde para o enfrentamento da pandemia. Pretendeu-se também comparar os resultados encontrados com os dados disponíveis na literatura científica atual.

MÉTODO

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo descritivo-analítico, utilizando o MPC elaborado e publicado como documento orientador para adequações da rede de hospitais públicos, no contexto da pandemia da COVID-19.

Por se tratar de um documento em domínio público e de livre acesso, é oportuna sua análise pela sociedade. Spink¹⁵ defendeu que documentos de caráter público constituem produtos sociais,



e sua análise é importante para o reconhecimento da estratégia adotada que levam a mudanças, mesmo que lentas, do modelo de organização e postura institucional. A divulgação desse trabalho demonstra parte dos esforços de hospitais públicos no enfrentamento da COVID-19.

População

A população do estudo foi composta por 38 hospitais de ensino do Sistema Único de Saúde (SUS), administrados por uma empresa pública brasileira. Todos os hospitais envolvidos nesse estudo, distribuídos nas 23 das 27 unidades federativas brasileiras, vêm atuando no enfrentamento da pandemia da COVID-19, atendendo casos suspeitos e confirmados da doença.

Os hospitais do estudo possuem diferentes portes, variando de aproximadamente 50 leitos a mais de 400 leitos. A maioria deles é de médio porte, ou seja, possuem em média 250 leitos. Participaram do estudo também hospitais especializados, sendo eles quatro maternidades.

Coleta de dados

O processo de coleta de dados foi realizado em nove etapas:

Etapa 1 - Elaboração da minuta do MPC para Infecção Humana pelo Novo Coronavírus (janeiro e fevereiro de 2020). A partir da leitura do PCI enviado por hospital participante do estudo, o GT constatou que os documentos não apresentavam conteúdo suficiente para orientar a reorganização dos serviços, de forma a otimizar a capacidade instalada no atendimento a casos suspeitos e confirmados da COVID-19. Dessa forma, foram destacadas as partes mais relevantes de cada PC. A partir desse levantamento, o GT realizou a leitura de PC para Infecção Humana pelo Novo Coronavírus ou documentos que tratassem da resposta hospitalar à pandemia publicados por outras instituições como Centro de Operações Especiais (COE) do Ministério da Saúde, Governo de Portugal e Projeto Lean nas Emergências também do Ministério da Saúde do Brasil. Além disso, realizou-se uma busca na literatura pelos seguintes termos: Planos de Contingência, Desastres Naturais e Pandemias. Após a leitura dos principais trabalhos encontrados, foi elaborada a Minuta do MPC para Infecção Humana pelo Novo Coronavírus.

Etapa 2 - Oficina de Validação do MPC para Infecção Humana pelo Novo Coronavírus (março 2020). A minuta do documento foi encaminhada para os setores responsáveis pela gestão da qualidade de cada hospital. Estes compartilharam a minuta do documento com os demais integrantes dos COE dos hospitais envolvidos. Cada hospital do estudo foi orientado a instituir um COE, logo no início da pandemia. O COE é uma estrutura temporária responsável pela gestão plena da situação emergencial, ou seja, ele altera provisoriamente a estrutura hierárquica da instituição, já que toma as decisões durante esse período, devendo as equipes assistenciais acatarem prontamente as decisões emanadas. Após a análise dos COE, os profissionais da qualidade foram convidados a apresentar as análises e considerações a respeito do documento. Esse momento de validação da

proposta aconteceu por meio de uma Oficina Virtual, por meio do aplicativo *Microsoft Teams*, que durou três dias e contou com a participação de cerca de 250 pessoas. Os participantes foram divididos em seis grupos temáticos, cada um deles liderado por um integrante do GT.

A oficina teve início com a apresentação da proposta inicial do documento para todos os participantes. Após esse momento, os representantes foram divididos em grupos temáticos: (1) acesso aos serviços de saúde, (2) recursos humanos, (3) vigilância em saúde, prevenção e controle de infecções, (4) aumento da capacidade de resposta, (5) logística de insumos e de serviços de apoio, (6) comunicação e capacitações. Durante os dois primeiros dias, os grupos realizaram contribuições ao documento, com a liderança do representante do GT. No terceiro dia, cada grupo apresentou suas propostas de modificações na minuta. Os profissionais da qualidade do GT reuniram e organizaram as contribuições dos participantes da oficina e finalizaram a elaboração do MPC para Infecção Humana pelo Novo Coronavírus.

Etapa 3 - Publicação do MPC para Infecção Humana pelo Novo Coronavírus (abril de 2020). O documento foi disponibilizado para as lideranças de cada hospital do estudo. Todos foram orientados a revisarem os PCI, seguindo os parâmetros do MPC. Além da definição dos tópicos mínimos que deveriam estar presentes, o MPC apresentava breve esclarecimento sobre cada temática e indicações para o preenchimento, incluindo figuras exemplificativas, fluxos, modelos de quadros e de tabelas.

Os profissionais da qualidade de cada hospital deveriam encaminhar a nova versão do documento para o setor de qualidade participante do GT. Foi estipulado o prazo de 15 dias para envio do documento do hospital após a publicação do MPC.

Etapa 4 - Análise da adesão dos PC dos hospitais ao MPC (maio e junho de 2020). Os planos foram recebidos pelo GT e distribuídos aleatoriamente para análise. Cada um deles comparou o documento recebido com o MPC. Para documentar essa avaliação, foi criado um *checklist* no qual cada aspecto avaliado do PC era apresentado como um item (Quadro).

O *checklist* composto de 68 itens era completamente preenchido a cada avaliação. Quando o item era cumprido recebia pontuação igual a dois, parcialmente cumprido com pontuação igual a um e o item não cumprido recebia pontuação igual a zero. A partir disso, obtinha-se o resultado da adesão do PC do hospital ao MPC, considerando no numerador o número de pontos referentes aos itens atendidos e no denominador o número de pontos possíveis referentes aos itens presentes no MPC.

Etapa 5 - Divulgação do *ranking* de hospitais de acordo com o percentual de adesão ao MPC (junho 2020). Foram disponibilizados, para as lideranças dos hospitais, documentos contendo o percentual de adesão de cada um. Além disso, foram encaminhados documentos individuais por hospital, contendo a adesão ou não a cada item do MPC. Considerando os hospitais que não cumpriram todos os itens do plano, foi estabelecido um novo prazo de dez dias para adequação.



Quadro. Descrição dos itens presentes no Modelo de Plano de Contingência. Brasília, 2020.

1	Abordagem estratégica da Vigilância Epidemiológica	35	Medidas de suporte às funções críticas (água, luz, internet etc.) - apoio de serviços externos
2	Acompanhamento dos pacientes internados - profissionais referência para casos da COVID-19	36	Medidas redução de etapas para tomada de decisão
3	Adaptação dos fluxos	37	Monitoramento do cumprimento das ações descritas no plano - método e responsáveis
4	Análises operacionais diárias	38	Monitoramento de profissionais afastados
5	Áreas de expansão de novos leitos	39	Níveis de acionamento do Plano de Contingência
6	Atividades eletivas suspensas	40	Normas para isolamento/coorte para pacientes imunocomprometidos - medidas de proteção adicionais
7	Atuação do hospital e inserção na Rede de Atenção à Saúde (RAS)	41	Notificação e monitoramento de casos
8	Aumento da capacidade de atendimento - previsão	42	Pactuação do papel e posicionamento nas ações estaduais e municipais
9	Avaliação do plano de contingência - atualização e melhoria contínua	43	Papéis e responsabilidades dos profissionais
10	Capacitação das equipes assistenciais de cuidados intensivos	44	Perfil assistencial
11	Capacitação das equipes não assistenciais	45	Plano de comunicação externa
12	Capacitações de profissionais a respeito da COVID-19	46	Plano de prevenção e controle de infecção
13	Centro de Operações Especiais (COE)	47	Premissas para elaboração do Plano de Contingência
14	Comunicação interna - fluxos	48	Prevenção e controle de infecções - higiene e limpeza dos ambientes
15	Continuidade de serviços de saúde essenciais	49	Previsão das unidades de referência e contrarreferência
16	Cuidados com os prontuários	50	Previsão de capacitações para profissionais admitidos durante a pandemia
17	Descrição do hospital	51	Previsão de equipes assistenciais exclusivas para atendimento a casos suspeitos e confirmados da COVID-19
18	Diretrizes gerenciais de produtos para saúde e medicamentos	52	Profissionais do hospital que fazem parte de grupos de risco
19	Equipes de triagem e classificação de risco	53	Profissionais habilitados para atendimento a pacientes críticos
20	Especificidades do hospital	54	Protocolo de triagem e classificação de risco adaptado para COVID-19
21	Estimativa de insumos - aumento da necessidade	55	Realocação de equipes assistenciais e administrativas
22	Estimativa de abertura de leitos	56	Realocação de recursos humanos - grupos de risco
23	Estimativa de equipamentos (ventiladores, monitores, camas, bombas de infusão etc.)	57	Recursos humanos disponíveis - total
24	Estratégias de aumento da capacidade instalada - remanejamento de leitos	58	Referência e contrarreferência - responsáveis pelo acionamento e fluxos
25	Estruturação de times de resposta rápida	59	Responsável pela ativação dos diferentes níveis do PC
26	Fluxo de coleta e processamento de amostras	60	Saúde mental e bem-estar de pacientes e profissionais
27	Fluxos de acesso as unidades internas	61	Serviços de apoio terceirizados - necessidade de aditivos
28	Fluxos de acesso físico a porta de entrada	62	Serviços de apoio - disponibilidade
29	Fluxos e normas para acompanhantes	63	Serviços laboratoriais - disponibilidade
30	Força de trabalho necessária para o aumento da capacidade prevista	64	Sistema de classificação de risco para pacientes internados
31	Gerenciamento de Equipamentos de Proteção Individual (EPI)	65	Sistema de gestão de incidentes
32	Isolamento/coorte para pacientes suspeitos e confirmados - descrição de fluxos e áreas	66	Transporte interno
33	Logística e gestão de insumos essenciais	67	Triagem e classificação de risco distintas para suspeitos da COVID-19
34	Manejo de corpos	68	Vigilância Epidemiológica - busca ativa

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

Etapa 6 - Recebimento da versão atualizada dos PC dos hospitais (julho 2020). Os documentos revisados foram novamente encaminhados pela área da qualidade de cada hospital ao GT. Houve nova distribuição dos planos entre a equipe de analistas, com nova análise de acordo com a metodologia elaborada.

Etapa 7 - Divulgação do *ranking* de hospitais de acordo com o percentual de adesão ao Modelo publicado (agosto 2020). As lideranças dos hospitais receberam novo documento com os percentuais de adesão, além dos documentos com resultados individuais. Todos os hospitais foram orientados a



realizarem a atualização e a melhoria contínua de seus planos de contingência.

Análise dos dados

A avaliação do cumprimento de cada um dos itens seguiu um modelo de pontuação baseado na literatura¹⁶: 0- não cumpriu, 1- cumpriu parcialmente e 2- cumpriu. Assim, foi computada a frequência de cada pontuação e dividida pelo número de unidades respondentes para obtenção do desempenho de cada item do MPC. Por exemplo: 37 hospitais entregaram seus planos. Quanto ao item “abordagem estratégica da vigilância epidemiológica”, obteve-se o seguinte resultado: frequência de “0”: 1, frequência de “1”: 7, frequência de “2”: 29. Assim, o desempenho de cada item foi obtido dividindo a contagem (frequência) de “0”, “1” e “2” pelo número de hospitais respondentes: 1/38, 7/38 e 29/38, multiplicado por 100, resultando, neste exemplo em: 2,7% não cumprido, 18,9% cumprido parcialmente e 78,4% cumprido. Para facilitar a análise, considerando que participaram do estudo 38 hospitais, cada item poderia receber a pontuação máxima de 76 pontos por avaliação, sendo igual a 100%. A soma das pontuações das duas avaliações é igual a 152 pontos.

A primeira avaliação foi concluída em junho de 2020, enquanto a segunda avaliação foi concluída em agosto de 2020. O mesmo *checklist* foi utilizado nas duas avaliações.

O percentual de adesão ao MPC por unidade hospitalar foi utilizado para descrever a aceitação do modelo proposto pelo GT e a qualidade dos planos dos hospitais. O percentual de cumprimento de cada item foi utilizado para descrever a conformidade existente entre os itens contidos no PC e a realidade dos hospitais do estudo.

O estudo encontra-se em conformidade com os parâmetros éticos brasileiros para a pesquisa e estão de acordo com a Resolução n° 510, de 7 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde (Conep). A natureza pública dos dados isenta os pesquisadores de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) para sua utilização.

RESULTADOS

Os resultados relativos ao cumprimento dos itens presentes no MPC disponibilizado aos hospitais mostraram que, considerando a pontuação das duas avaliações, os itens que tiveram maior número de cumprimentos (88,0%) foram: adaptação dos fluxos, especificidades do hospital, fluxos de acesso físico à porta de entrada, prevenção e controle de infecções - higiene e limpeza dos ambientes e sistema de gestão de incidentes. Em contraponto, a pontuação dos seguintes itens foi a menor na soma das duas avaliações: previsão de equipes assistenciais exclusivas para atendimento a casos suspeitos e confirmados da COVID-19 (66,0%), estruturação de times de resposta rápida (67,0%), avaliação do PC - atualização e melhoria contínua (70,0%), análises operacionais diárias (71,0%) e estratégias de

aumento da capacidade instalada - remanejamento de leitos (72,0%) (Tabela).

O levantamento da adesão aos itens do MPC demonstrou diferentes percentuais de adesão a cada um deles nas duas avaliações.

Na primeira avaliação, os itens com maior pontuação e percentual de adesão (79,0%) foram: adaptação dos fluxos, descrição do hospital, especificidades do hospital, estimativa de equipamentos, fluxos de acesso físico à porta de entrada, e prevenção e controle de infecções - higiene e limpeza dos ambientes.

Na segunda avaliação, que aconteceu após a devolutiva do GT aos hospitais, com o apontamento dos itens que necessitavam de melhorias, os maiores percentuais de adesão (97,0%) ocorreram em itens diferentes da primeira avaliação, sendo eles: atuação do hospital e inserção na Rede de Atenção à Saúde (RAS), pactuação do papel e posicionamento nas ações estaduais e municipais, papéis e responsabilidades dos profissionais, sistema de gestão de incidentes.

Percebeu-se que os percentuais de adesão na segunda avaliação foram superiores aos percentuais de adesão da primeira avaliação, demonstrando que a devolutiva aos hospitais realizada pelo GT foi positiva, além do amadurecimento dos hospitais na elaboração do documento conforme o modelo.

Em relação aos itens do MPC com menores percentuais de adesão da primeira avaliação, destacaram-se: estruturação de times de resposta rápida (39,0%), previsão de equipes assistenciais exclusivas para atendimento a casos suspeitos e confirmados da COVID-19 (41,0%), análises operacionais diárias (43,0%). Já na segunda avaliação, as menores pontuações aconteceram nos itens: adaptação dos fluxos (59,0%), avaliação do plano de contingência - atualização e melhoria contínua (62,0%), estruturação de times de resposta rápida (62,0%) e medidas de suporte às funções críticas (63,0%).

O único item que apresentou as mais baixas pontuações nas duas avaliações foi o Item 25 - Estruturação de times de resposta rápida (TRR). Veiga et al.¹⁶ colocaram que a criação de TRR dentro das instituições de saúde tem aumentado paralelamente ao maior interesse na melhoria da qualidade da assistência, uma vez que, eles são estruturados com o intuito de diminuir o número de paradas cardiorrespiratórias (PCR) fora das unidades de terapia intensiva (UTI).

Durante a pandemia da COVID-19, o número de pacientes que necessitavam de leitos de UTI tendeu ao crescimento, já que as complicações da doença, como a insuficiência respiratória, requeriam suporte ventilatório, o que geralmente acontece em leitos de terapia intensiva. A estruturação dos TRR foi uma estratégia apontada pelo GT, para otimizar o atendimento a pacientes que apresentavam complicações em leitos de enfermaria, no entanto, os hospitais apresentaram dificuldades em descrever essa ação em seus planos de contingência.

Considerando a evolução do desempenho na primeira para a segunda avaliação, os itens que tiveram os maiores aumentos



Tabela. Descrição dos itens presentes no plano de contingência, pontuação obtida e porcentagem de cumprimento de cada item. Brasília, 2020.

ITEM	1ª Avaliação		2ª Avaliação		Soma das avaliações		Diferença entre as avaliações	
	N	%	N	%	N	%	N	%
1	47	62,0	65	86,0	112	74,0	18	24,0
2	50	66,0	69	91,0	119	79,0	19	25,0
3	60	79,0	73	96,0	133	88,0	13	17,0
4	43	57,0	64	84,0	107	71,0	21	27,0
5	57	75,0	73	96,0	130	86,0	16	21,0
6	57	75,0	67	88,0	124	82,0	10	13,0
7	57	75,0	74	97,0	131	86,0	17	22,0
8	54	71,0	71	93,0	125	82,0	17	22,0
9	44	58,0	62	82,0	106	70,0	18	24,0
10	53	70,0	69	91,0	122	81,0	16	21,0
11	50	66,0	69	91,0	119	79,0	19	25,0
12	54	71,0	70	92,0	124	82,0	16	21,0
13	57	75,0	72	95,0	129	85,0	15	20,0
14	54	71,0	70	92,0	124	82,0	16	21,0
15	58	76,0	70	92,0	128	84,0	12	16,0
16	49	64,0	72	95,0	121	80,0	23	31,0
17	60	79,0	72	95,0	132	87,0	12	16,0
18	48	63,0	70	92,0	118	78,0	22	29,0
19	47	62,0	65	86,0	112	74,0	18	24,0
20	60	79,0	73	96,0	133	88,0	13	17,0
21	48	63,0	64	84,0	112	74,0	16	21,0
22	58	76,0	69	91,0	127	84,0	11	15,0
23	60	79,0	70	92,0	130	86,0	10	13,0
24	45	59,0	64	84,0	109	72,0	19	25,0
25	39	51,0	62	82,0	101	67,0	23	31,0
26	52	68,0	69	91,0	121	80,0	17	23,0
27	54	71,0	68	89,0	122	80,0	14	18,0
28	60	79,0	73	96,0	133	88,0	13	17,0
29	53	70,0	71	93,0	124	82,0	18	23,0
30	52	68,0	72	95,0	124	82,0	20	27,0
31	49	64,0	65	86,0	114	75,0	16	22,0
32	44	58,0	68	89,0	112	74,0	24	31,0
33	51	67,0	67	88,0	118	78,0	16	21,0
34	58	76,0	73	96,0	131	86,0	15	20,0
35	49	64,0	63	83,0	112	74,0	14	19,0
36	53	70,0	70	92,0	123	81,0	17	22,0
37	50	66,0	69	91,0	119	79,0	19	25,0
38	55	72,0	73	96,0	128	84,0	18	24,0
39	54	71,0	71	93,0	125	82,0	17	22,0
40	44	58,0	67	88,0	111	73,0	23	30,0
41	59	78,0	71	93,0	130	86,0	12	15,0
42	57	75,0	74	97,0	131	86,0	17	22,0
43	58	76,0	74	97,0	132	85,0	16	18,0

continua



continuação

ITEM	1ª Avaliação		2ª Avaliação		Soma das avaliações		Diferença entre as avaliações	
	N	%	N	%	N	%	N	%
44	56	74,0	70	92,0	126	83,0	14	18,0
45	53	70,0	66	87,0	119	79,0	13	17,0
46	56	74,0	68	89,0	124	82,0	12	15,0
47	54	71,0	73	96,0	127	84,0	19	25,0
48	60	79,0	73	97,0	133	88,0	13	18,0
49	50	66,0	70	92,0	120	79,0	20	26,0
50	44	58,0	67	88,0	111	73,0	23	30,0
51	41	54,0	59	78,0	100	66,0	18	24,0
52	44	58,0	68	89,0	112	74,0	24	31,0
53	51	67,0	70	92,0	121	80,0	19	25,0
54	55	72,0	68	89,0	123	81,0	13	17,0
55	45	59,0	65	86,0	110	73,0	20	27,0
56	46	61,0	66	87,0	112	74,0	20	26,0
57	56	74,0	73	97,0	129	86,0	17	23,0
58	50	66,0	70	92,0	120	79,0	20	26,0
59	51	67,0	71	93,0	122	80,0	20	26,0
60	55	72,0	72	95,0	127	84,0	17	23,0
61	53	70,0	70	92,0	123	81,0	17	22,0
62	51	67,0	65	86,0	116	77,0	14	19,0
63	51	67,0	70	92,0	121	80,0	19	25,0
64	52	68,0	72	95,0	124	82,0	20	27,0
65	59	78,0	74	97,0	133	88,0	15	19,0
66	50	66,0	70	92,0	120	79,0	20	26,0
67	56	74,0	71	93,0	127	84,0	15	19,0
68	56	74,0	72	95,0	128	85,0	16	21,0

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

nos percentuais de adesão foram: isolamento/coorte para pacientes suspeitos e confirmados - descrição de fluxos e áreas, e profissionais do hospital que fazem parte de grupos de risco, com uma diferença de 34 pontos (31,0%). Além deles, os itens cuidados com os prontuários, estruturação de times de resposta rápida, normas para isolamento/coorte para pacientes imunocomprometidos - medidas de proteção adicionais e previsão de capacitações para profissionais admitidos durante a pandemia, também tiveram aumentos de aproximadamente 30,0% na adesão pelos hospitais.

Apesar de o item 25 apresentar baixos percentuais de adesão nas duas avaliações, sua performance na segunda avaliação teve um dos maiores avanços em comparação com a primeira avaliação.

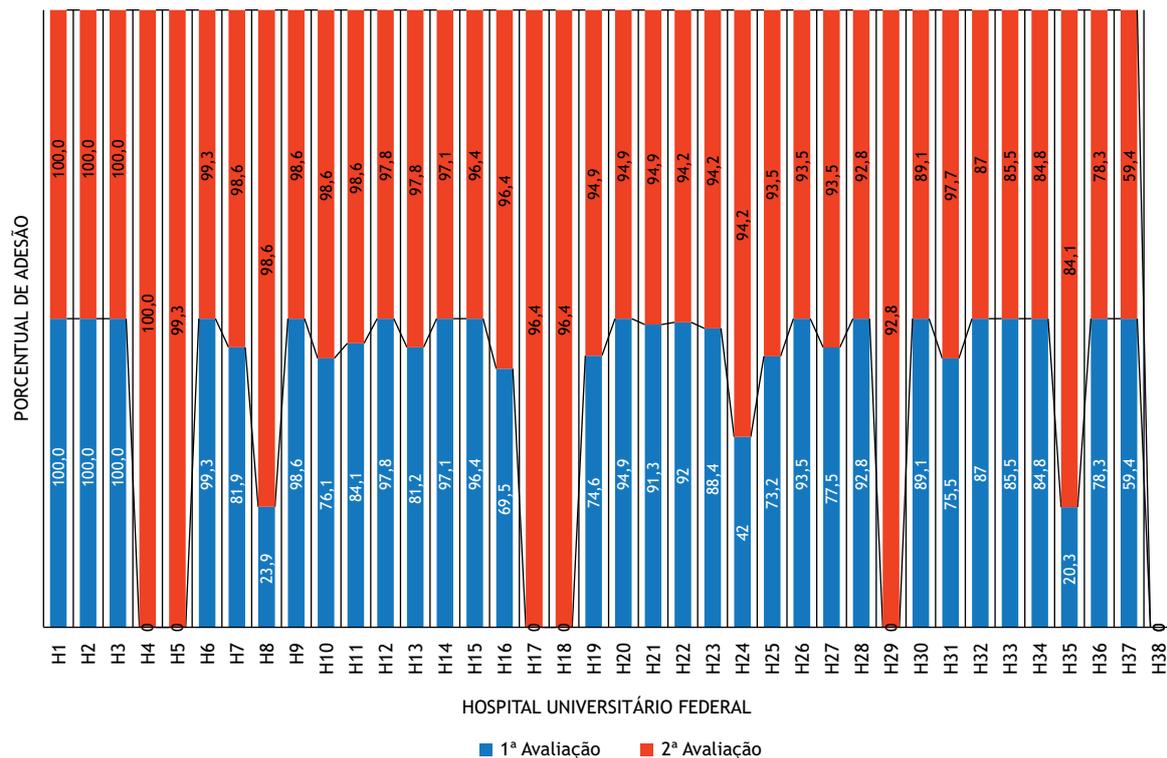
Ainda confrontando os resultados das duas avaliações, os itens com menores diferenças foram: atividades eletivas suspensas e estimativa de abertura de leitos, com 13,0% de aumento nos dois resultados. Vale ressaltar que os 68 itens apresentaram maior percentual de adesão na segunda avaliação, em relação à primeira.

A pesquisa mostrou que apenas três (7,9%) dos 38 hospitais apresentavam PC em total conformidade com o preconizado pelo GT na primeira avaliação pós publicação do MPC, enquanto seis hospitais (15,8%) não apresentaram conformidade em nenhum dos itens e 27 hospitais (71,0%) apresentaram adequação igual ou superior a 70,0%.

Na segunda avaliação, quatro (10,5%) hospitais apresentaram total conformidade e apenas um (2,6%) continuou com a conformidade zerada, 36 (94,7%) apresentaram conformidade igual ou superior a 70,0% (Figura). Apenas um hospital não apresentou PC nas duas avaliações.

A média de adesão dos hospitais ao MPC foi de 82,3% na primeira avaliação e de 91,3% na segunda, um aumento percentual igual a 11,0%.

Todos os hospitais do estudo mantiveram ou aumentaram seus percentuais de adesão na segunda avaliação, em comparação com a primeira.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

Figura. Percentual de adesão por hospital nas duas primeiras avaliações após a publicação do Modelo de Plano de Contingência (MPC). Brasília, 2020.

DISCUSSÃO

O PC para Infecção Humana pelo Novo Coronavírus é um documento preparatório para a gestão que tem como objetivo preparar a ampliação da capacidade do hospital de forma organizada, integrada e escalonada para fazer frente a uma crise. Ou seja, ajustar processos do hospital para situações em que exista uma desproporção entre a necessidade de recursos e os recursos existentes e, com isso, auxiliar a atender e salvar o máximo de vidas possível¹⁷. Assim, a construção de um documento normativo que tem o potencial de padronizar as ações em uma rede especializada de assistência tem como premissa possibilitar oportunidades para a melhoria da assistência prestada, bem como potencializar o processo de monitoramento e vigilância, permitindo, portanto, a comparabilidade e a proposição de medidas para ajustes, considerando as particularidades de cada instituição.

Nesse sentido, analisando os itens com maiores pontuações nas duas avaliações, percebe-se que, na primeira, os itens com maior adesão estavam relacionados a ajustes e informações internas do hospital, enquanto que, na segunda, os itens mais bem pontuados apresentam a relação do hospital com outras instituições, sejam outros serviços de saúde da RAS, Ministério da Saúde, gestores locais, entre outros. Isso pode ser entendido como uma melhoria na aplicabilidade do PC, uma vez que processos mais complexos, que envolvem vários atores, foram aprimorados.

A construção de um documento como o PC é essencial para redefinir o processo de trabalho das instituições hospitalares, já que, em situações de catástrofes ou emergências de grandes

proporções, como é o caso da pandemia da COVID-19, nenhum serviço de saúde é capaz de atender sozinho a todos os atingidos, sendo necessária a integração entre aqueles que compõem a RAS. O PC define o perfil dos doentes que serão atendidos, como, por quem, onde, quando e por quê; assim como direciona os doentes que não serão atendidos, especificando a forma de referenciamento, os locais, os responsáveis e as razões.

Embasados no modelo nacional, os estados brasileiros elaboraram seus PC¹⁸. Um estudo realizado na região Nordeste avaliou os planos e constatou que esses seguiam as recomendações do modelo disponibilizado pelo MS, além de apresentarem similaridades na organização do documento e nas ações programadas a serem executadas no enfrentamento à COVID-19^{19,20}.

Durante a pandemia da COVID-19, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou a recomendação para que todos os serviços de saúde elaborassem e implementassem um PC com estratégias e políticas necessárias para o enfrentamento da pandemia do SARS-CoV-2, incluindo o gerenciamento dos recursos humanos e materiais²¹.

A equipe de gestores do GT da empresa pública em estudo determinou, em janeiro de 2020, que cada hospital elaborasse seu PC. Antes dessa elaboração, foram realizadas orientações em reuniões virtuais a respeito do conteúdo dos planos, considerando documentos nacionais, estaduais e municipais. As primeiras versões enviadas, que precederam o MPC publicado, foram analisadas de acordo com esse parâmetro, pactuado pela mesma equipe



responsável pelo modelo, contendo alguns dos itens que viriam a compor o MPC final disponibilizado.

A análise dos planos nesse momento demonstrou que a maioria deles não continha informações mínimas para reorganização do processo de trabalho e, portanto, não seguia as normas, legislações e boas práticas apresentadas durante as reuniões a respeito dessa temática, suscitando a necessidade de criação de um modelo explicativo a ser seguido. Compreendendo que não seria suficiente a criação do modelo simples, a metodologia da *healthcare compliance* foi incorporada à iniciativa, para posterior avaliação dos efeitos causados pela publicação do MPC sobre os PCI dos hospitais.

O setor responsável pela gestão da qualidade realizou pesquisa das legislações e normas aplicáveis à gestão do enfrentamento da COVID-19. Além disso, fez uma busca na literatura sobre a temática planos de contingência. O número de trabalhos a respeito da temática foi pequeno, anteriormente à pandemia da COVID-19 foi insignificante em artigos brasileiros. Isso demonstrou uma pequena preocupação das instituições de saúde em publicar trabalhos que divulguem formas de preparação para situações de crise em larga escala e catástrofes, o que enfraquece a gestão de riscos nessas circunstâncias.

Torna-se oportuno mencionar que a oficina para validação do MPC foi a primeira Oficina *on-line* com a participação dos 38 hospitais. A utilização do aplicativo *Microsoft Teams*® possibilitou uma boa interação entre os participantes. As devolutivas a respeito desse formato de oficina para o serviço de qualidade do GT, responsável pela coordenação, foram positivas. Cordeiro²² colocou que a crise gerada pela pandemia da COVID-19 foi uma oportunidade de aprendizagem e de utilização de novas ferramentas, que facilitaram e fortaleceram os processos educacionais e de construção coletiva.

De uma maneira geral, as versões dos PC dos hospitais antes e após a elaboração do Modelo demonstraram que os documentos foram mais abrangentes e cumpriram mais normas e legislações a respeito da temática preparação hospitalar para o enfrentamento da COVID-19. Isso confirma que a elaboração de um modelo de plano contribuiu para o desempenho dos hospitais envolvidos no contexto de *healthcare compliance*.

A *healthcare compliance* prevê que, além de disponibilizar o documento norteador, é de extrema importância que exista a capacitação profissional para sua elaboração e execução, bem como acompanhamentos periódicos dos resultados, a fim de que os índices de conformidades alcançados não sofram influência do desgaste da equipe e posterior desmotivação¹⁴.

Estudo realizado por Salguero-Caparrós et al.²³ concluiu que diversos fatores estão relacionados com as não conformidades, como a ausência do conhecimento e entendimento prévio por parte das equipes sobre leis e normas, além dos recursos financeiros disponíveis. Para além disso, destacou que a autorregulação é uma estratégia potente para o aumento das conformidades, desde que realizada de modo colaborativo e não punitivo. Shea et al.²⁴ e Lingard et al.²⁵ defenderam que indicadores sejam criados e utilizados em auditorias para detecção

prévia e constante de não conformidades, estabelecendo uma cultura de avaliação permanente nas empresas.

Durante essa construção, constatou-se a dificuldade de hospitais de pequeno, médio e grande portes na elaboração de documentos abrangentes, que perpassassem várias atividades intra e extra-institucionais. O GT já planeja continuar esse trabalho de maneira permanente, com a elaboração de PC voltados para catástrofes e emergências, com atualização periódica, minimamente a cada dois anos. Ferentz et al.²⁶ analisaram PC voltados para gestão de desastres e observaram que as informações apresentadas eram superficiais, deixando dúvidas em relação à aplicabilidade e real utilidade desses documentos em situações de crise. Outro ponto importante destacado pelos autores foi o fato de que nem todas as pessoas envolvidas na execução do plano o conheciam e aqueles que sabiam do documento não acompanhavam as atualizações realizadas. Isso aponta para a necessidade das capacitações com os grupos executores das ações e para a importância da ampla divulgação dos PC dentro e fora das instituições.

Apesar de inexistir um modelo nacional para hospitais, foram divulgados dois documentos pelo Ministério da Saúde para nortear essa construção, que foram utilizados para elaboração do MPC discutido nesse trabalho: o Plano de Contingência Nacional para Infecção Humana pelo novo Coronavírus COVID-19¹⁹, publicado em fevereiro de 2020, voltado para ações do sistema de saúde em geral e o Projeto Lean nas emergências: Plano de Resposta Hospitalar COVID-19, com orientações que tiveram o objetivo de preparar a ampliação da capacidade do hospital para fazer frente à crise gerada pela pandemia¹⁸.

Embora os materiais citados fossem de alta qualidade, a elaboração do MPC exigiu uma pesquisa muito mais ampla a respeito da temática, demonstrando que a existência de um modelo nacional de PC poderia ter otimizado a organização da resposta das instituições hospitalares ao aumento da demanda resultante da declaração de ESPIN⁵. O MPC apresenta itens complementares, considerando desde a admissão, o tratamento e a alta do paciente, até os casos de encaminhamento a outras unidades de saúde.

Examinando os percentuais de adesão ao MPC, observa-se que o item com menor pontuação na soma das duas avaliações, “previsão de equipes assistenciais exclusivas para atendimento a casos suspeitos e confirmados da COVID-19”, tem relação com a definição de coorte de profissionais para atuação nas áreas de atendimento a casos suspeitos e confirmados da doença. Isso reafirma uma dificuldade enfrentada por muitos hospitais, a seleção de profissionais de saúde das áreas coorte, uma medida importante para controle da disseminação do SARS-CoV-2, no entanto de difícil execução, sobretudo devido à crise mundial de abastecimento de equipamentos de proteção individual (EPI). A coorte de profissionais é um conceito até então pouco difundido e aplicado nos serviços de saúde, que foi fortalecido após a divulgação de Nota Técnica da Anvisa²¹, que destacava sua importância.

Outros dois itens que tiveram baixa adesão nas avaliações foram a avaliação do PC (atualização e melhoria contínua e análises operacionais diárias), o que reforça a necessidade de estratégia de “aculturação” da avaliação nas instituições de saúde, a fim de qualificar a tomada de decisão. Um conjunto de dados



atualizados rotineiramente pode servir como apoio prático para escolhas das lideranças, favorecendo a gestão de riscos e a identificação dos itens mais críticos²⁷.

As limitações apresentadas no estudo estão relacionadas à avaliação dos PC, já que não é possível afirmar a execução das ações presentes nos documentos. Dessa forma, o não cumprimento do item se restringe apenas à ausência do conteúdo no material avaliado, mas não à execução da ação no hospital. Inferiu-se o descumprimento do item quando da não entrega do plano pelo hospital.

CONCLUSÕES

O surgimento da COVID-19 e a rapidez com que o vírus se propagou pelos diversos países trouxeram inúmeros desafios aos serviços de saúde, desde a organização da assistência em tempo oportuno para possibilitar uma resposta eficaz a nova emergência em saúde, até o desafio de organização e fortalecimento da RAS.

A presente pesquisa demonstrou a importância da elaboração de documentos norteadores para as instituições hospitalares, como um MPC voltado para o enfrentamento de uma emergência de saúde pública. Essa iniciativa poderia ser adotada pelas autoridades sanitárias, no intuito de auxiliar os demais hospitais brasileiros na reorganização de seus processos de trabalho, assim como aconteceu com os hospitais envolvidos nesse estudo.

Dessa forma, o presente artigo avaliou a adesão dos 38 hospitais públicos de ensino a um MPC para o enfrentamento da pandemia da COVID-19 publicado por um GT formado por profissionais da gestão central. O estudo mostrou que, após a publicação do MPC, os hospitais apresentaram evoluções na construção de seus documentos em relação ao cumprimento de todos os itens que compuseram o modelo. Isso fortalece a importância de ações voltadas para análises de conformidade e a maneira como elas podem auxiliar as lideranças na gestão das instituições hospitalares.

A partir dos resultados desse estudo, o setor de qualidade pretende elaborar um MPC ainda mais abrangente, voltado para a gestão de riscos em situações de crise. Esse documento deverá ser adotado pelos 38 hospitais, com atualizações contínuas e periódicas.

Os itens com menor adesão, como a aplicação de coorte de profissionais nas áreas de atendimento a casos da COVID-19, vêm sendo trabalhados em reuniões virtuais com os gestores dos hospitais.

Considerando os resultados positivos dessa experiência e a escassez histórica de leitos hospitalares, especialmente aqueles com suporte ventilatório, recomenda-se que as autoridades sanitárias brasileiras possam investir tempo e recursos na elaboração de um MPC que proporcionem aos gestores hospitalares de todo o Brasil as orientações necessárias para a reorganização das instituições em momentos de emergência.

REFERÊNCIAS

1. 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>
2. World Health Organization - WHO. WHO director-general's opening remarks at the media briefing on COVID-19: 11 march 2020. *Speeches*. 11 mar 2020.
3. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):533-4. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
4. Ministério da Saúde (BR). COVID-19 no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 16 ago 2020] Disponível em: <http://susanalitico.saude.gov.br/#/dashboard/>
5. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 188, de 3 de fevereiro de 2020. Declara emergência em saúde pública de importância nacional (ESPIN) em decorrência da infecção humana pelo novo coronavírus (2019-nCoV). *Diário Oficial União*. 4 fev 2020.
6. Garcia LP, Duarte E. Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento à epidemia da COVID-19 no Brasil. *Epidemiol Serv Saude*. 2020;29(2):1-4. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742020000200009>
7. World Health Organization - WHO. Report of the WHO China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). Geneva: World Health Organization; 2020.
8. Nande A, Adlam B, Sheen J, Levy MZ, Hill AL. Dynamics of COVID-19 under social distancing measures are driven by transmission network structure. *Medrxiv*. 2020:1-36. <https://doi.org/10.1101/2020.06.04.20121673>
9. Sánchez-Pérez P, González-Calero P, Poma-Saavedra FH, Orero-Calvé E, Devesa-Such R, Soldevila-Orient A et al. Resultados de un modelo de organización asistencial para COVID-19 en hemodiálisis en un hospital terciario y sus centros concertados. *Nefrología*. 2020;40(4):453-60. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.05.006>
10. Sedes PR, Sanz MB, Saera MB, Rodríguez-Rey LC, Ortega AC, González MC et al. Contingency plan for the intensive care services for the COVID-19 pandemic. *Enferm Intens*. 2020;31(2):82-9. <https://doi.org/10.1016/j.enfi.2020.03.001>
11. Pfaar O, Klimek L, Jutel M, Akdis C, Bousquet J, Breiteneder H et al. Covid-19 pandemic: practical considerations on the organization of an allergy clinic: an EAACI/ARIA position paper. *Allergy*. 2020:1-81. <https://doi.org/10.1111/all.14453>
12. World Health Organization - WHO. Rapid hospital readiness checklist: interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2020.
13. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares - EBSEH. Modelo de plano de contingência para infecção humana pelo novo coronavírus (COVID-19). *Cajazeiras: Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares*; 2020.



14. Staats BR, Dai H, Hofmann D, Milkman KL. Motivating process compliance through individual electronic monitoring: an empirical examination of hand hygiene in healthcare. *Manag Sci.* 2017;63(5):1563-85. <https://doi.org/10.1287/mnsc.2015.2400>
15. Spink PK. Pesquisa de campo em psicologia social: uma perspectiva pós-construcionista. *Psicol Soc.* 2003;15(2):8-42. <https://doi.org/10.1590/S0102-71822003000200003>
16. Veiga VC, Carvalho JC, Amaya LEC, Gentile JKA, Rojas SSO. Atuação do time de resposta rápida no processo educativo de atendimento da parada cardiorrespiratória. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2013;11(3):258-62.
17. Aleluia IRS, Medina MG, Almeida PF, Vilasbôas ALQ. Coordenação do cuidado na atenção primária à saúde: estudo avaliativo em município sede de macrorregião do nordeste brasileiro. *Cienc Saude Coletiva.* 2017;22(6):1845-56. <https://doi.org/10.1590/1413-81232017226.02042017>
18. Ministério da Saúde (BR). Projeto Lean nas emergências: plano de resposta hospitalar ao COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
19. Ministério da Saúde (BR). Centro de operações de emergências em saúde pública COE-COVID-19: plano de contingência nacional para infecção humana pelo novo coronavírus COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
20. Machado MF, Quirino TRL, Souza CDF. Vigilância em saúde em tempos de pandemia: análise dos planos de contingência dos estados do nordeste. *Vigil Sanit Debate.* 2020;8(3):70-7. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01626>
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Orientações para a prevenção da transmissão de COVID-19 dentro dos serviços de saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020.
22. Cordeiro KMA. O impacto da pandemia na educação: a utilização da tecnologia como ferramenta de ensino. Manaus: Faculdades IDAAM; 2020.
23. Salguero-Caparrós F, Pardo-Ferreira MC, Martínez-Rojas M, Rubio-Romero JC. Management of legal compliance in occupational health and safety: a literature review. *Safe Sci.* 2020;121:111-8. <https://doi.org/10.1016/j.ssci.2019.08.033>
24. Shea T, Cieri H, Donohue R, Cooper B, Sheehan C. Leading indicators of occupational health and safety: an employee and workplace level validation study. *Safe Sci.* 2016;85:293-304. <https://doi.org/10.1016/j.ssci.2016.01.015>
25. Lingard H, Hallowell M, Salas R, Pirzadeh P. Leading or lagging? Temporal analysis of safety indicators on a large infrastructure construction project. *Safe Sci.* 2017;91:206-20. <https://doi.org/10.1016/j.ssci.2016.08.020>
26. Ferentz LMS, Pinheiro EG, Garcias CM. Gestão de riscos e indicadores de preparação: estudo de caso no município de Palmeira/PR. *Desenvolv Reg Debate.* 2019;9:243-62. <https://doi.org/10.24302/drd.v9i0.1916>
27. Dal Sasso MA, Capucho HC, Bezerra INM, Carvalho LB, Almeida DSS, Piuvezam G. Implementação de um painel de indicadores on-line para segurança do paciente. *Rev Bras Prom Saude.* 2019;32:1-11. <https://doi.org/10.5020/18061230.2019.9788>

Contribuição dos Autores

Silva GO - Concepção e planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Bezerra INM - Aquisição, análise e interpretação dos dados e redação do trabalho. Cunha LMM, Silva TBM, Bezerra INM - Aquisição, análise e interpretação dos dados. Sasso MAD, Piuvezam G - Concepção e planejamento (desenho do estudo). Piuvezam G, Malaguti R - 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.



Licença CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (download), copiar, imprimir, compartilhar, reutilizar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à *Visa em Debate*. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.

Avaliação da qualidade das máscaras comercializadas no Brasil em tempos de pandemia da COVID-19 quanto à presença de prata e de nanopartículas de prata

Quality evaluation of masks marketed in Brazil during the COVID-19 pandemic for the presence of silver and silver nanoparticles

RESUMO

Cristiane Barata-Silva^{1,*} 
Santos Alves Vicentini Neto¹ 
Carolina Duque Magalhães¹ 
Silvana Couto Jacob¹ 
Josino Costa Moreira^{II} 
Lisia Maria Gobbo dos Santos¹ 

Introdução: A pandemia COVID-19 causada pelo novo coronavírus é uma doença sem tratamento específico que se tornou um dos grandes desafios do século atual. Uma das alternativas para minimizar a taxa de transmissão direta do vírus é o uso das máscaras faciais. Atualmente, há no mercado uma diversidade de máscaras, tanto na composição têxtil, quanto na presença ou não do elemento prata (Ag), sob a forma de íon ou nanopartículas de prata (AgNP), que possui atividade biocida. **Objetivo:** Avaliar a presença da Ag total e de AgNP em máscaras produzidas para proteger a população da COVID-19 que estão sendo comercializadas no Brasil durante a pandemia. **Método:** O desenho utilizado para o estudo foi observacional descritivo do tipo transversal com amostragem por conveniência. As amostras foram analisadas por ICP-MS no modo padrão e no modo *single particle*. **Resultados:** As concentrações de prata total nas amostras estudadas apresentaram uma variação de 14-72 $\mu\text{g g}^{-1}$. Foi observado que 50% das amostras avaliadas que declaram ter AgNP apresentaram uma distribuição de tamanho entre 17-57 nm. Ao serem submetidas aos ciclos de lavagem, verificou-se uma redução na concentração de Ag, a cada novo ciclo, o que levanta o questionamento quanto a sua real efetividade biocida ao longo do tempo. **Conclusões:** Os dados gerados fornecem o atual cenário da concentração de Ag nas máscaras e, assim, avaliar o potencial benefício ou risco do uso para a saúde humana e ambiental. Além disso, este conhecimento pode dar subsídios técnico-científicos para a fiscalização sanitária do controle de qualidade e a implementação de normas regulatórias nesse ramo de atuação.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Pandemia; Prata; Nanopartículas; ICP-MS

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic caused by the new coronavirus is a disease without specific treatment and has become one of the great challenges of the current century. One of the alternatives to minimize the direct transmission rate of the virus is the use of face masks. Currently, there is a diversity of masks on the market, both in the textile composition and in the presence or absence of the silver (Ag) element, in the form of ions or silver nanoparticles (AgNP), which have biocidal activity. **Objective:** To evaluate the presence of total Ag and AgNP in masks produced to protect the population from COVID-19 being sold in Brazil during the pandemic. **Method:** This is a cross-sectional descriptive observational study with convenience sampling. The samples were analyzed by ICP-MS in the standard mode and in the single particle mode. **Results:** The concentrations of total Ag in the studied samples varied from 14 to 72 $\mu\text{g g}^{-1}$. It was observed that 50% of the evaluated samples that claim to have AgNP had a size distribution between 17 and 57 nm. When subjected to the washing cycles, there was a reduction in the concentration of Ag, which raises the question as to its real biocidal effectiveness over time. **Conclusions:** The data generated can provide the current scenario of the concentration of silver in the masks and thus assess the potential benefit or risk of use for human and environmental health. In addition, this knowledge can provide technical-scientific support for the sanitary inspection of quality control and implementation of regulatory standards in this field of activity.

KEYWORDS: COVID-19; Pandemic; Silver; Nanoparticles; ICP-MS

^I Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana (CESTEH), Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* E-mail: cristianebarata@hotmail.com

Recebido: 26 ago 2020

Aprovado: 04 nov 2020



INTRODUÇÃO

A COVID-19, doença infectocontagiosa causada pelo SARS-CoV-2, é uma doença sem tratamento específico que se tornou um dos grandes desafios do século XXI¹. Por ser uma doença causada por um vírus de transmissão no trato respiratório, a COVID-19 se dissemina principalmente por gotículas, secreções respiratórias e contato direto com paciente infectado, sendo transmitida de humano para humano (transmissão direta)¹. Em função dessas características, atualmente, a COVID-19 está presente em mais de 100 países e cinco continentes², sendo, assim, classificada como uma pandemia.

Devido à falta de vacina e de tratamento específico, as medidas mais eficazes de evitar contaminação se baseiam em impedir a propagação do vírus de pessoa para pessoa através do isolamento ou distanciamento social. Além disso, os órgãos competentes na área da saúde recomendam o uso de máscaras que pode contribuir para diminuir a propagação dessa doença em larga escala, objetivando uma proteção coletiva³. A máscara funciona como uma barreira física, diminuindo a contaminação do vírus por meio de respingos de espirros ou tosses, além de evitar a contaminação mão-boca⁴.

Em função disso, a indústria têxtil está investindo em tecidos com atividade antimicrobiana, utilizando a prata (Ag) que é um elemento natural e com características físico-química, óptica e biológica únicas. Além disso, a Ag é bem conhecida pela sua forte toxicidade para uma vasta gama de microrganismos⁵. Atualmente a Ag, vem sendo adicionada a vários produtos de consumo, incluindo roupas, geladeiras e máquinas de lavar para desodorizar ou higienizar, embalagens plásticas para armazenar alimentos e, também, na água potável para fins desinfetantes, sem nenhum dano à saúde ainda descrito⁶.

Entretanto, a forma como a Ag está presente nesses produtos é relevante. A forma iônica da Ag exibe atividade bactericida pela inibição de uma série de processos biológicos de bactérias, principalmente, Gram-negativas e vem sendo usada há muito tempo, sem apresentar atividade carcinogênica ou mutagênica nos seres vivos⁷. Porém, esse íon possui baixa estabilidade pois tende a reagir com ânions como Cl⁻, HS⁻ e SO₄²⁻ em água formando precipitados que diminuem sua atividade biocida^{8,9}.

Com o surgimento da nanotecnologia, uma ciência multidisciplinar e considerada inovadora, foi possível produzir substâncias em escalas nanométricas^{10,11,12} e, assim, ter seus efeitos potencializados, como, por exemplo: a utilização de nanopartícula de prata (AgNP), que possui atividade antimicrobiana comprovada. Sendo assim, as AgNP podem ser usadas em máscaras como barreira superficial, reduzindo o número de patógenos e a chance de contaminação e podendo combater o vírus SARS-CoV-2^{8,9}.

O objetivo deste estudo foi avaliar a presença da Ag total e de AgNP em máscaras produzidas para proteger a população do vírus SARS-CoV-2 que estão sendo comercializadas no Brasil durante o período da pandemia da COVID-19. Os dados gerados fornecerão aos órgãos competentes o atual cenário da concentração de prata

nas máscaras comercializadas. Além disso, a validação da técnica poderá ser utilizada por outros laboratórios para controle desses produtos, desde que realizem uma validação intralaboratorial.

MÉTODO

Este estudo foi realizado no Setor de Elementos Inorgânicos do Departamento de Química do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), unidade da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

Os experimentos foram realizados em um espectrômetro de massas com plasma indutivamente acoplado operado no modo padrão e no modo *single particle* (sp-ICP-MS), modelo NexION 300D (Perkin Elmer, EUA). O espectrômetro de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS) estava equipado com um nebulizador concêntrico (Meinhard), câmara de nebulização ciclônica de vidro, cone, *skimmer* e *hiper-skimmer* de níquel. Gás argônio com pureza mínima de 99,996% foi fornecido pela White Martins (São Paulo, Brasil). Os parâmetros instrumentais e de aquisição de dados estão listados no Quadro 1.

Padrões

Suspensões monodispersas de nanopartículas esféricas de prata foram preparadas a partir de soluções padrões de 40 nm e 50 nm (Sigma Aldrich - San Luis, Missouri, EUA), contendo 7,2 x 10¹⁰ e 7,4 x 10⁹ partículas/mL, respectivamente.

As suspensões de nanopartículas foram sonificadas por 1 min com uma frequência de 25 kHz, após diluições sucessivas, e preparadas em água deionizada (Milli-Q Advantage, Molsheim, França). Após a diluição e antes de cada análise, as suspensões foram sonificadas por 1 min com uma frequência de 25 kHz e homogeneizadas em vortex por 1 min.

Soluções de Ag dissolvida para confecção da curva de calibração (1, 5, 10, 15, 20 µg L⁻¹) foram preparadas por meio de diluições sucessivas em água deionizada a partir da solução-padrão estoque de 1 mg L⁻¹

Quadro 1. Parâmetros instrumentais para análise por espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS).

Parâmetros instrumentais		
Radio Frequência (RF) Power	1.400 W	
Fluxo do argônio		
Plasma	18 Lmin ⁻¹	
Auxiliar	1,2 Lmin ⁻¹	
Nebulizador	1,0 Lmin ⁻¹	
Fluxo da amostra	0,2 mLmin ⁻¹	
Parâmetros de aquisição		
Unidade de mediada	padrão	<i>Single particle</i>
Varredura	20	1
<i>Dwell time</i>	50 ms	50 µs
Replicatas	1	200.000
Tempo de integração	1 s	100 s

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.



(Sigma Adrich San Luis, Missouri, EUA). Como padrão interno foi utilizada solução de ródio (Rh) de 1.000 mgL⁻¹ (Merck, Alemanha).

Amostras

O desenho utilizado para o estudo é observacional descritivo do tipo transversal, com a descrição e análise das máscaras contendo Ag sob a forma de íons ou de AgNP que estão sendo atualmente comercializadas no Brasil, com fabricação caseira ou industrial. O tipo de amostragem adotado foi por conveniência de forma aleatória, sendo que as amostras foram adquiridas no mercado nacional em diferentes estabelecimentos comerciais localizados no estado do Rio de Janeiro e através da *internet*.

No período de maio a julho de 2020, foram selecionadas amostras de máscaras de proteção de diferentes valores de aquisição, composição têxtil. Foram analisadas dez amostras de máscaras, identificadas por letras, sendo que seis máscaras declararam ter em sua composição Ag (A-F) e ação anti-COVID-19 conforme a ISO 18184:2019¹³ e quatro (G-J) não declararam tal função em seu material de divulgação no mercado nacional, utilizadas como controle no estudo.

Preparação das amostras

Cada amostra (máscara) foi dividida em quadrantes de 3 cm² (equivalente 0,1 g) para que os pedaços analisados tivessem a mesma área. Esses pedaços foram selecionados de forma que os resultados obtidos representassem a concentração de Ag presente em toda a área da amostra. Para tal, os quadrantes analisados foram os presentes na extensão das duas diagonais dos tecidos, buscando sempre compreender as extremidades e a região central da máscara.

Prata total

As máscaras foram submetidas a uma digestão ácida por micro-ondas modelo *Speed Wave* (Berghof, Alemanha) por 45 min^{14,15}. Neste procedimento, cerca de 0,3 g (cerca de três quadrantes de 3 cm²) da amostra de tecido foi pesado em hexaplicata e acondicionada em tubos de plástico tipo Teflon, no qual foram adicionados 3 mL de água deionizada (Millipore, Brasil) e 5 mL de ácido nítrico suprapuro 65% (p/v) (Merck, Alemanha). Após o tempo de digestão e resfriamento dos tubos, as soluções resultantes do processo de digestão das amostras foram transferidas para frascos volumétricos de 15 mL, adicionadas de padrão interno Rh na concentração final de 10 µg/L e o volume final preenchido com água ultrapura.

Nanopartículas de prata

Cerca de 0,3 g (cerca de três quadrantes de 3 cm²) da amostra foi pesado em triplicata e cortada em fragmentos ≤ 5 mm, para aumentar a superfície de contato da amostra com a água, e acondicionada em tubos tipo Falcon, no qual foram adicionados 15 mL de água e, em seguida, as amostras foram submetidas a ultrassom por 2 h, centrifugação em velocidade de 4.500 rcf por 30 min e filtração em membrana de porosidade de 0,22 µm.

A etapa de filtração foi usada para remover matéria orgânica indesejada. Nesta etapa podem ocorrer perdas de partículas devido ao tamanho ou por possível interação com o material do filtro, mas estas não foram consideradas neste estudo. As amostras foram preparadas em triplicata.

Perdas da Ag no processo de lavagem

As amostras tendo Ag declarada na sua composição foram submetidas ao processo de lavagem e secagem seguindo as orientações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)¹⁶ e dos fabricantes. Foram feitos 30 ciclos de lavagem para avaliar se ocorre perda da concentração total da Ag presente nos tecidos. A cada cinco ciclos de lavagem e secagem, uma quantidade de 0,1 g de cada máscara (equivalente a 3 cm²) era coletada e a Ag total determinada. As análises foram realizadas em duplicata.

Validação da metodologia

O método analítico foi validado intralaboratorialmente de acordo com os parâmetros descritos no documento de orientação sobre Validação de Métodos Analíticos do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro) (DOQ-CGCRE-008)¹⁷ e da Norma ABNT NBR ISO/IEC 17025:2017¹⁸. A faixa de trabalho estabelecida foi 1-20 µg/L. O limite de detecção para Ag total (LOD_t) no modo padrão foi obtido pela leitura de dez replicatas independentes da solução-branco e calculado, com um grau de confiança de 95%^{17,19}.

A identificação e quantificação das AgNP pelo sp-ICP-MS depende de dois fatores: (i) o tamanho da nanopartícula, que deve ser grande o suficiente para gerar um número de íons detectável pelo espectrômetro, e (ii) a concentração numérica de nanopartículas, que deve ser alta o suficiente para permitir contagem de um número mínimo de eventos. Em função disso, dois limites de detecção são calculados: limite de detecção de tamanho (LOD_d, diâmetro para nanopartículas sólidas) e limite de detecção da concentração do número de nanopartículas (LOD_{NP}). Os LOD_d e LOD_{NP} no modo sp-ICP-MS foram obtidos experimentalmente através da média da leitura de dez soluções independentes do branco com tempo de permanência de 50 µs (*dwell time*), fluxo da amostra 0,2 mLmin⁻¹ e eficiência de transporte (TE) de 8,87%^{17,19,20}.

Para avaliação do efeito matriz, uma curva analítica preparada em solvente (água) foi comparada com uma curva preparada na presença da amostra²¹. O parâmetro da recuperação foi avaliado no modo padrão e *single particle* usando três vezes a quantidade de 0,3 g da mesma máscara. Cada pedaço foi fortificado com uma solução final de prata de 30 µg/L e, em seguida, submetido a digestão por micro-ondas. Para AgNP, os tecidos foram fortificados com uma solução contendo partículas de tamanho médio de 40 nm com 50.000 ± 1.000 partículas/mL e estes ficaram em repouso por 24 h para absorção da solução pelo tecido. Após secar total do tecido foi realizado o preparo de amostra conforme descrito anteriormente. A repetibilidade, expressa em desvio-padrão relativo (SDR), foi avaliada usando as leituras de cinco repetições das amostras feitas no modo padrão e no modo *single particle*, sob as mesmas condições analíticas, menor espaço de tempo possível e mesmo analista^{17,21}.



Análise estatística

Uma análise estatística descritiva foi realizada no *software* Microsoft Excel 2010, compreendendo as médias aritméticas e desvio-padrão. Além disso, foi aplicado o teste t de Student e o teste estatístico de análise de variância (Anova) para comparação das médias. A avaliação da linearidade da curva analítica foi avaliada com o auxílio da planilha intitulada “planilha para avaliação de premissas”, elaborada por Bazilio et al.²².

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos na validação da metodologia para determinação de Ag e AgNP no modo padrão e no modo *single particle* estão apresentados na Tabela 1.

O efeito matriz, a recuperação e a repetibilidade foram avaliados de acordo com Inmetro¹⁷. Para avaliar a recuperação e a precisão foram selecionadas três amostras de máscara, duas que declaravam ter prata na sua composição e uma que não declarava ter prata na sua composição. Os resultados referentes à recuperação e à precisão estão apresentados na Tabela 2.

As curvas analíticas foram consideradas homogêneas, com um nível de confiança de 95% e comparadas através do teste t de Student. Por esse teste foi possível concluir que as curvas se equivalem, isto é, a matriz não apresenta interferência significativa na quantificação da Ag nas amostras estudadas. Os resultados de avaliação de recuperação e repetibilidade estão adequados com recuperações obtidas dentro da faixa aceitável 60%-115% e a porcentagem do desvio-padrão relativo (% RSD) não ultrapassou 21%, segundo preconizado pelo documento orientativo do Inmetro¹⁷.

Segundo levantamento bibliográfico, o estudo da exatidão deve ser avaliado usando material de referência certificado (MRC), uma vez que fatores como a matriz, o tamanho, a densidade, a

estequiometria e o tipo de nanopartícula influenciam a recuperação¹³. Não foi possível usar MRC uma vez que não foi encontrado disponível para aquisição tanto no mercado nacional quanto no internacional, contudo, os resultados obtidos demonstram que o método apresenta uma boa exatidão.

Identificação e quantificação de Ag total e AgNP nas amostras

Cada amostra foi preparada conforme descrito anteriormente e, para cada replicata, foram realizadas cinco leituras independentes, sendo que os resultados foram utilizados para o cálculo da média e desvio-padrão, como mostrado na Tabela 3.

Ao comparar os resultados das amostras analisadas, observa-se que foi possível quantificar Ag em todas as amostras, mesmo nas amostras que não declararam ter Ag na sua composição. A variação observada foi na concentração, pois nas amostras que não declararam ter Ag, a concentração foi menor que 2 μgg^{-1} , enquanto as amostras que declararam ter Ag na sua composição o valor encontrado foi no mínimo sete vezes maior, com exceção da amostra F, que declarou ação antimicrobiana, e a concentração da Ag estava próxima à das amostras que declararam não ter essa ação, entretanto essa ação pode ser causada por outras substâncias não avaliadas nesse estudo.

Das seis amostras que declararam ter ação antiviral nenhuma declarou a concentração de prata no tecido e somente duas amostras declararam ter sido comprovada sua efetividade contra o vírus SARS-CoV-2 conforme descrito pela ISO 18184:2019¹³.

As concentrações de Ag nas amostras estudadas apresentaram uma grande variação entre elas de 14-72 μgg^{-1} , indicando que diferentes tecnologias de incorporação da Ag na fibra têxtil foram utilizadas e podem ter levado a essa variação. E supondo que a Ag seja o componente virucida da máscara, a eficiência dessa ação pode ser diferente entre os produtos estudados. Mas nada pode ser afirmado, uma vez que não se tem estabelecido o

Tabela 1. Resultados dos ensaios de validação para prata (Ag) e nanopartícula de prata (AgNP) obtidos por espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS).

Elemento	modo	LOD	LOQ	Faixa de trabalho
Ag	Padrão	0,002 μgg^{-1}	0,05 μgg^{-1}	1,5, 10, 15, 20 μg^{-1}
	<i>single particle</i>	LOD _d -16 nm LOD _{np} 3,5 x 10 ⁵ partícula/g	-	1,47 x 10 ⁻¹⁰ - 2,95 x 10 ⁻¹¹ $\mu\text{g}/\text{evento}$

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

Ag: prata; LOD: limite de detecção; LOQ: limite de quantificação; LOD_d: limite de detecção de tamanho; LOD_{np}: limite de detecção da concentração do número de nanopartículas.

Tabela 2. Resultados da recuperação e da repetibilidade para prata total e nanopartículas de prata por espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS).

Amostra	Ag total adicionada μg^{-1}	Ag total medida μg^{-1}	AgNP adicionada partículas/mL	AgNP medida partículas/mL	%REC	%RSD
A	30	31,6	-	-	105	1,0
	-	-	50.000	39.737	83	2,5
B	30	22,4	-	-	75	10,0
	-	-	50.000	30.827	64	18,0
G	30	26,3	-	-	92	7,0
	-	-	50.000	50.271	105	5,0

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

Ag: prata; AgNP: nanopartícula de prata; REC: recuperação; RSD: desvio-padrão relativo.



Tabela 3. Resultados obtidos para prata total e para nanopartícula de prata nas máscaras analisadas neste estudo.

Amostras	Ag total μg^{-1}	Tamanho da AgNP (nm)	Concentração	
			Partículas/g	Partículas/cm ²
A	14,3 ± 7,2	24 ± 3	2,3 × 10 ⁶ ± 5,7 × 10 ⁴	2,43 × 10 ⁴ ± 6,1 × 10 ²
B	25,9 ± 4,1	17 ± 4	< LOD	-
C	40,2 ± 9,2	57 ± 3	8,3 × 10 ⁵ ± 4,1 × 10 ⁴	9,9 × 10 ³ ± 4,9 × 10 ²
D	72,0 ± 4,1	36 ± 8	< LOD	-
E	8,6 ± 0,1	19 ± 3	1,5 × 10 ⁶ ± 7,5 × 10 ⁴	1,7 × 10 ⁴ ± 8,5 × 10 ²
F	0,3 ± 0,1	-	-	-
G	0,5 ± 0,1	-	-	-
H	1,9 ± 0,4	-	-	-
I	0,6 ± 0,1	-	-	-
J	0,4 ± 0,1	-	-	-

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

Ag: prata; AgNP: nanopartícula de prata; LOD: limite de detecção.

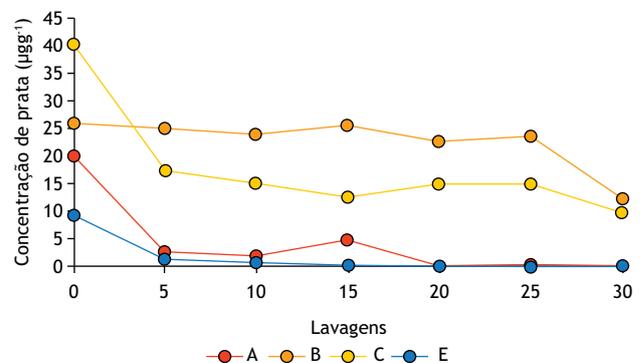
quanto de Ag deve ser aplicado para obtenção da eficácia antiviral. Outro fator observado foi a falta de homogeneidade na distribuição da Ag no tecido usado na confecção de cada amostra. Os resultados apresentaram RSD de 15%-51% indicando, assim, a heterogeneidade, o que pode afetar diretamente a ação da Ag no combate ao vírus SARS-CoV-2.

Além disso, 50% das amostras apresentaram Ag na forma de nanopartícula, coerentes com as informações declaradas nas embalagens. As outras amostras continham Ag na forma de íon e, segundo alguns autores, a Ag iônica possui baixa estabilidade^{8,9}, o que levanta o questionamento quanto a sua real efetividade biocida ao longo do tempo. Porém, o íon Ag ainda é utilizado pelo seu baixo custo para o fabricante quando comparado com o valor das nanopartículas.

Avaliação da concentração de Ag após ciclos de lavagem

A variação da concentração de Ag nas amostras em relação a cada cinco ciclos de lavagem está apresentada na Figura 1. A porcentagem de perda é maior após o primeiro ciclo de lavagem, exceto na amostra B, cuja perda foi menor após o primeiro ciclo e que só começou a perder Ag após o quinto ciclo de lavagem (25 lavagens). As amostras A e E atingiram uma concentração abaixo de 1 μg^{-1} antes das 30 lavagens, o que contraria o declarado pelo fabricante, quanto à durabilidade da ação antiviral. Apesar de haver uma redução na concentração de Ag na amostra C após as cinco primeiras lavagens, é possível observar que essa permaneceu em torno de 15 μg^{-1} ao longo dos ciclos de lavagem, podendo ser, possivelmente, justificada pela composição da fibra têxtil e da tecnologia usadas na confecção do produto. A amostra B apresentou maior estabilidade frente aos ciclos de lavagem, o que pode ser atribuído à moderna tecnologia aplicada no processo fabril. A amostra D não foi analisada, pois, infelizmente, não tínhamos quantidade suficiente e a amostra F, também, não foi analisada, uma vez que a concentração de prata inicial foi próxima as amostras que não apresentavam prata na sua composição.

Além da redução da ação biocida ao longo do processo de lavagem, uma questão preocupante que não pode ser negligenciada



Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

Figura 1. Representação gráfica das concentrações de prata após os ciclos de lavagem das amostras A-E determinado por espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS).

é a contaminação ambiental proveniente da água de lavagem dessas máscaras. Esse resíduo possui uma concentração considerável de Ag, seja sob a forma iônica ou nanoparticulada, pois somente neste estudo, avaliando o processo de lavagem de apenas quatro amostras por seis ciclos, houve uma quantidade estimada de Ag descartada para o meio ambiente de 72,7 μg^{-1} . Se projetarmos que cada indivíduo possua, em média, quatro máscaras de baixa vida útil (em torno de 30 lavagens), esse quantitativo de contaminação ambiental é maior, considerando o tamanho da população brasileira e o seu respectivo consumo de máscaras de proteção para a COVID-19.

CONCLUSÕES

O desenvolvimento e a implementação de novas metodologias que verifiquem a qualidade de novos produtos que surgem em função das emergências de saúde pública se tornaram grandes desafios científicos dos laboratórios fiscalizadores.

A técnica ICP-MS usada em laboratórios de rotina para diferentes produtos de interesse sanitário permite quantificar com precisão



e exatidão a Ag seja na forma de íon, através do modo padrão, ou de AgNP através do modo *single particle*.

Este estudo promoveu o desenvolvimento e a validação de metodologia de análise de tecido, assim como a definição da melhor forma de preparo dessas amostras contendo AgNP. A partir dos resultados obtidos verificou-se a diversidade quanto à quantidade de Ag, o que levanta um questionamento da eficácia dessas máscaras no combate à COVID-19, uma vez que não se tem um valor mínimo preconizado da concentração de Ag para que se tenha eficácia de 99,9% contra o vírus.

As pesquisas na área de vigilância sanitária assumem um papel importante na resposta as emergências sanitárias, sobretudo aqueles aplicáveis em novos produtos que possam ser utilizados no combate as doenças e prevenir riscos futuros.

Sendo assim, há a necessidade de estabelecer os requisitos mínimos de composição e qualidade desses produtos por órgãos competentes de regulação e fiscalização, frente a atual oferta e demanda destes produtos contendo AgNP no mercado nacional. Estas carências legislativa e fiscalizatória acabam expondo a população a um elevado risco sanitário e podem ocasionar um problema de saúde pública emergente.

REFERÊNCIAS

1. Brito SBP, Isaque OB, Cunha CC, Palácio MGV, Takenami I. Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. *Vigil Sanit Debate*. 2020;8(2):54-63. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01531>
2. British Broadcasting Corporation - BBC. Coronavírus: o mapa que mostra o alcance mundial da doença. *BBC News*. 2 mar 2020 [acesso 20 de julho de 2020]. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-51718755>
3. Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz. A utilização das máscaras é recomendada para evitar o coronavírus? COVID-19 Perguntas e Respostas. 27 maio 2020 [acesso 16 de julho de 2020]. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pergunta/utilizacao-das-mascaras-e-recomendada-para-evitar-o-coronavirus>
4. World Health Organization - WHO. Advice on the use of masks in the context of COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2020. Disponível em [https://www.who.int/publications/i/item/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-outbreak](https://www.who.int/publications/i/item/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak)
5. Azeredo HMC. Nanocomposites for food packaging applications. *Food Res Intern*. 2009;42(9):1240-53. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2009.03.019>
6. Barillo DJ, Marx DE. Silver in medicine: a brief history BC 335 to present. *Burns*. 2014;40(Supl.1):s3-s8. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.09.009>
7. Miller G. Nano materials sunscreen and cosmetics: small materials big risks. Amsterdam: Friends of the Earth; 2006.
8. Tremiliosi G, Simoes LGP, Minozzi DT, Santos RI, Vilela DCB, Durigon EL et al. Ag nanoparticles-based antimicrobial polycotton fabrics to prevent the transmission and spread of SARS-CoV-2. *BioRxiv*. 2020:1-19. <https://doi.org/10.1101/2020.06.26.152520>
9. Rai M, Yadav A, Gad A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobial. *Biotech Adv*. 2009;27(1):76-83. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2008.09.002>
10. International Organization for Standardization - ISO. Nanotechnologies, vocabulary, part 1: core terms. Geneva: International Organization for Standardization; 2010.
11. International Organization for Standardization - ISO. Nanotechnologies, vocabulary, part 2: nano-objects. Geneva: International Organization for Standardization; 2015
12. Gubala V, Johnston LJ, Liu Z, Harald K, Moore CJ, Ober CK et al. Engineered nanomaterials and human health: part 1: preparation, functionalization and characterization (IUPAC technical report). *Pure Appl Chem*. 2018;90(8):1283-324. <https://doi.org/10.1515/pac-2017-0101>
13. International Organization for Standardization - ISO. ISO 18184:2019. Textiles: determination of antiviral activity of textile products. Geneva: International Organization for Standardization; 2019
14. Santos LMG, Vicentini Neto as, Iozzi G, Jacob SC. Arsenic, cadmium and lead concentrations in Yerba mate commercialized in Southern Brazil by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Cienc Rural*. 2017;47(12):1-6 <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20170202>
15. Mackevica A, Olsson ME, Hansen SF. Quantitative characterization of TiO₂ nanoparticle release from textiles by conventional and single particle ICP-MS. *J Nanopart Res*. 2018;20. <https://doi.org/10.1007/s11051-017-4113-2>
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Orientações gerais: máscaras faciais de uso não profissional. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020 [acesso 25 de julho de 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/NT+M%C3%A1scaras.pdf/bf430184-8550-42cb-a975-1d5e1c5a10f7>
17. Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial - Inmetro. Orientação sobre validação de métodos analíticos. Brasília: Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial; 2018.
18. International Organization for Standardization - ISO. Norma ABNT NBR ISO/IEC 17025:2017. Requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaio e calibração. Geneva: International Organization for Standardization; 2020.
19. Witzler M, Kullmer F, Hirtz A, Günther K. Validation of gold and silver nanoparticle analysis in fruit juice by single-particle ICP-MS without sample pretreatment. *J Agric Food Chem*. 2016;64(20):4165-70. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b01248>



20. Laborda F, Jiménez-Lamana J, Bolea E, Castillo JR. Selective identification, characterization and determination of dissolved silver(i) and silver nanoparticles based on single particle detection by inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Anal At Spectrom*. 2011;26(7):1362-71. <https://doi.org/10.1039/COJA00098A>

21. Souza SV. Procedimento para validação intralaboratorial de métodos de ensaio: delineamento e aplicabilidade em análise de alimento [tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2007.

22. Bazilio FS, Bomfim MVJB, Almeida RJ, Abrantes SMP. Uso de planilha eletrônica na verificação da adequação de curva analítica ao modelo linear. *Analytica*. 2012;(59):60-7.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, do Programa INOVA/Fiocruz - Edital Geração do conhecimento 2019, do projeto Edital FAPERJ nº 02/2019 - Programa Redes de Pesquisa em Nanotecnologia no Estado do Rio de Janeiro.

Contribuição dos Autores

Barata-Silva C, Santos LMG - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Vicentini Neto SA, Magalhães CD - Aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Jacob SC, Moreira JC - 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.



Licença CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (download), copiar, imprimir, compartilhar, reutilizar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à *Visa em Debate*. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.

Atenção odontológica durante a pandemia de COVID-19: uma revisão de literatura

Dental attention during the COVID-19 pandemic: a literature review

RESUMO

Lara Cristal Baldan^I 

Fabício Farias Teixeira^{II} 

Thabata Cristy Zermiani^{II} 

Introdução: O atendimento odontológico, em função da produção de aerossóis, traz riscos de contaminação cruzada, sendo essencial a adoção de estratégias preventivas. Em tempos de pandemia de COVID-19, tais cuidados foram revistos e ampliados. **Objetivo:** Analisar as estratégias de prevenção recomendadas para a atenção odontológica durante a pandemia da COVID-19. **Método:** Revisão integrativa por meio do acesso às bases de dados eletrônicas: PubMed, *Cochrane Library*, Scopus, *Web of Science*, SciELO, LILACS, MEDLINE via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e à literatura cinzenta, por meio do Google Acadêmico. A análise das referências recuperadas foi realizada por dois revisores, para identificar estudos elegíveis com base nos títulos e resumos. Em seguida, foram obtidas as versões em texto completo dos artigos para leitura e extração de dados. **Resultados:** Dos 359 estudos obtidos a partir dos procedimentos de busca, 35 artigos foram incluídos nesta revisão. Observou-se a adoção de medidas preventivas prévias, concomitantes e posteriores ao atendimento odontológico, com maior destaque para as duas primeiras. Entre as medidas mais referidas, podem ser citadas: triagem do paciente; aferição de temperatura corporal; o atendimento somente de urgência e emergência; o uso de enxaguatório pré-procedimento; o uso de equipamentos de proteção individual, incluindo o respirador N95 ou FFP2/3; evitar a produção de aerossol; o cuidado na higiene das mãos; a desinfecção das superfícies, entre outros. **Conclusões:** Houve consenso no que se refere às medidas de prevenção da contaminação por SARS-CoV-2 nos estudos incluídos nesta revisão e entre estes e os protocolos gerados por instituições competentes. O conhecimento destas medidas, bem como sua aplicação prática, revela-se de grande valia para os cirurgiões-dentistas.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Pandemia; Odontologia; Prevenção de Doenças

ABSTRACT

Introduction: Dental care, due to the production of aerosols, brings risks of cross contamination, and the adoption of preventive strategies is essential. In times of the COVID-19 pandemic, such care was reviewed and extended. **Objective:** To analyze the recommendations for dental care during a COVID-19 pandemic. **Method:** Integrative review through access to electronic databases PubMed, *Cochrane Library*, Scopus, *Web of Science*, SciELO, LILACS, MEDLINE in Virtual Health Library (VHL) and gray literature, through Google Scholar. The analysis of the retrieved references was carried out by two reviewers, to identify qualified studies based on the titles and abstracts. Then, they were written as full-text versions of the articles for reading and extracting data. **Results:** Of the 359 studies extracted from the procedures of search, 35 articles were included in this review. It was observed the adoption of preventive measures prior, concomitant and subsequent to dental care, with greater emphasis on the first two. Among the most basic measures, the following can be mentioned: patient screening; measurement of body temperature; urgent and emergency care only; the use of pre-procedure mouthwash; the use of *Personal Protective Equipment*, including the N95 or FFP2/3 respirator; avoiding the production of aerosol; care in hand hygiene; disinfecting surfaces, among others. **Conclusions:** There was a consensus regarding measures to prevent contamination by COVID-19 in the studies included in this review and between these and the results generated by institutions. Knowledge of these measures, as well as their practical application, is of great value to dentists.

KEYWORDS: COVID-19; Pandemic; Dentistry; Disease Prevention

^I Secretaria de Saúde de Curitiba (SMS), Curitiba, PR, Brasil

^{II} Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

* E-mail: laracaldan@gmail.com



INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi informada que, na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China, foram detectados casos de uma pneumonia de etiologia desconhecida^{1,2}. Tratava-se de uma nova cepa de coronavírus que não havia sido identificada antes em seres humanos e que recebeu o nome de SARS-CoV-2. Posteriormente, em 30 de janeiro de 2020, foi declarado que o surto da doença causada pelo novo coronavírus, COVID-19, constituía uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional e, no dia 11 de março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como uma pandemia².

O novo coronavírus apresenta uma alta taxa de infecção, porém uma taxa de letalidade relativamente baixa⁴. Segundo dados do Ministério da Saúde, o Brasil apresenta taxa de letalidade de 4,5%, podendo ser maior em idosos e pacientes com outras comorbidades^{3,4}. Os sintomas podem variar de um resfriado até uma pneumonia severa, sendo os mais comuns: febre, tosse seca ou secretiva, dor de garganta e falta de ar. Podem ocorrer também: cansaço, coriza, dores de cabeça, náuseas, vômito, diarreia, perda de olfato e paladar, dores musculares e calafrios^{5,6}.

As principais vias de transmissão do SARS-CoV-2 incluem transmissão direta através de tosse, espirro e perdigotos, além da transmissão por contato com mucosa oral, nasal e ocular após superfícies contaminadas serem tocadas^{4,7}. O aerossol também é uma possível via de transmissão, principalmente quando o vírus estiver em alta concentração e esse estiver ocorrendo em ambientes fechados. Desta forma, procedimentos odontológicos de rotina são um risco potencial para os profissionais e os pacientes⁸.

A prática odontológica envolve o uso de instrumentos odontológicos e cirúrgicos rotativos, como peças de mão, ultrassons e seringas de ar e água. Esses instrumentos criam um *spray* invisível que contém gotículas de água, saliva, sangue e microrganismos, os quais podem permanecer viáveis e sobreviverem por até 3 dias em superfícies inanimadas à temperatura ambiente, com maior preferência por condições de umidade^{7,9}.

A melhor maneira de prevenir doenças é adotar ações para impedir a propagação dos seus agentes etiológicos. Por esse motivo, o controle de ambientes com risco biológico é parte da rotina e do conhecimento de todos os profissionais da área da Odontologia¹⁰. Certos cuidados devem ser ainda mais rigorosos na prática odontológica para proteger a equipe e os pacientes, como: cuidados na sala de espera e na sala de atendimento, limpeza das superfícies, desinfecção de equipamentos e instrumentais, uso de equipamentos de proteção individual (EPI), lavagem de mãos, entre outros^{11,12}.

Desde o início da pandemia, várias instituições mundiais se pronunciaram em relação às mudanças na rotina do atendimento odontológico, para evitar o contágio dos profissionais e a possível contaminação cruzada entre os pacientes. Instituições essas como *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)⁷ e *American Dental Association* (ADA)¹³; em âmbito nacional, a

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)¹⁴, o Conselho Federal de Odontologia (CFO)¹⁵ e a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB)¹¹.

Por conta dos vários protocolos publicados até o momento em todo o mundo e no Brasil, faz-se necessário sintetizar os principais aspectos abordados no momento para que os profissionais os apliquem em sua rotina diária. O objetivo desse estudo, portanto, foi sistematizar as principais estratégias adotadas na atenção odontológica durante a pandemia de COVID-19, descritas na literatura científica, para prevenir a contaminação cruzada.

MÉTODO

Esta revisão integrativa se fundamentou na seguinte pergunta de pesquisa: “Quais estratégias preventivas mais recomendadas na literatura científica devem ser adotadas na atenção odontológica durante a pandemia de COVID-19?”. A revisão foi realizada por meio do acesso às bases de dados eletrônicas PubMed, *Cochrane Library*, Scopus, *Web of Science*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e MEDLINE via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Houve também a exploração da literatura cinzenta, usando o Google Acadêmico. As buscas foram realizadas no dia 10 de junho de 2020. Os descritores empregados na estratégia de busca foram: (“SARS-CoV-2” OR “COVID-19”) AND (Dentist OR Dentistry).

Foram definidos como critérios de inclusão: I) os estudos que abordassem a temática dos riscos de infecção cruzada no atendimento odontológico durante a pandemia de COVID-19 e os cuidados necessários para evitá-los; II) estudos que descrevessem protocolos de atendimento durante a pandemia de COVID-19; III) estudos publicados em inglês, espanhol ou português nos anos de 2019 e 2020. Como critérios de exclusão foram considerados: I) estudos cuja ênfase não era dada aos cuidados durante o atendimento odontológico em tempos de pandemia de COVID-19; II) cartas, editoriais e comunicação breve.

Os estudos recuperados foram importados para um gerenciador de referências (Endnote). As duplicatas foram removidas e uma triagem inicial dos títulos e resumos foi realizada por dois revisores independentes, de acordo com os critérios de inclusão/exclusão. O teste de concordância Kappa foi conduzido ao fim desta etapa, chegando a um valor de $k = 0,72$, havendo, portanto, concordância substancial entre os revisores, segundo a classificação de Landis e Koch¹⁶.

Após a análise dos resumos, todos os artigos selecionados foram obtidos na íntegra e, posteriormente, examinados de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos. Quando havia discordâncias na decisão final sobre um determinado artigo, estas foram discutidas a fim de obter consenso. Utilizou-se uma tabela de extração para especificar as características da amostra, o desenho do estudo, o país em que foi conduzido e para detalhar os cuidados odontológicos citados nos artigos.



A fim de fazer uma síntese sobre os achados na literatura, foi elaborado um gráfico de bolhas acerca das estratégias preventivas adotadas frente ao atendimento odontológico. Estas foram categorizadas de acordo com o momento em que devem ser adotadas (antes, durante ou após o atendimento), sendo representadas por diferentes cores. Além disso, as bolhas assumiram diferentes diâmetros, de acordo com o número de artigos que as citaram.

RESULTADOS

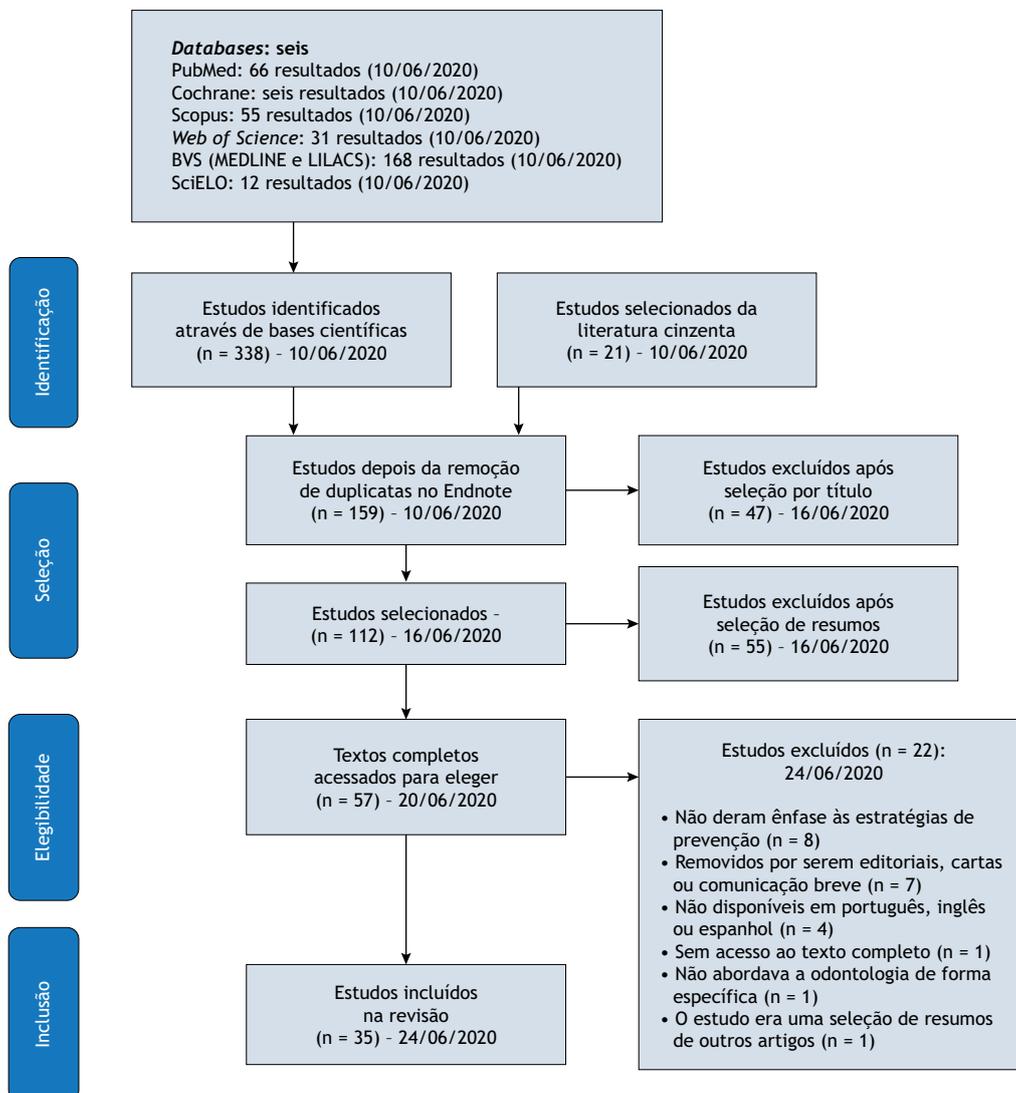
As estratégias de busca e seus resultados encontram-se descritos na Figura 1. Inicialmente foram encontrados 338 estudos nas bases de dados informadas e 21 na literatura cinzenta. Após a remoção das duplicatas, análise de títulos, resumos e leitura de texto completo, quando pertinente, restaram 35 estudos para inclusão.

Na Quadro 1, encontram-se descritas as características dos estudos incluídos, como: autor, país, desenho do estudo e objetivo. Nos artigos analisados e selecionados neste estudo, há predominância de estudos conduzidos no continente americano^{4,9,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28}.

Quanto ao desenho de estudo, as revisões de literatura foram as mais frequentes^{4,8,9,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43}. Apenas quatro estudos foram classificados como pesquisas quantitativas transversais^{44,45,46,47}.

Na Figura 2 estão especificadas as principais estratégias preventivas sugeridas nos artigos, as quais foram divididas em antes, durante e após o atendimento odontológico.

Em se tratando das estratégias anteriores ao atendimento, emergiram as seguintes categorias: triagem prévia^{4,8,9,17,19,20,21,22,23,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,47,48}, cuidados na sala



Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

Figura 1. Fluxograma acerca do processo de seleção dos estudos.



Quadro 1. Artigos incluídos na revisão e suas características de acordo com país de publicação, desenho de estudo e objetivo.

Autor	País	Desenho	Objetivo
Araya-Salas ²⁸	Chile	Revisão de literatura	Apresentar várias considerações para o atendimento odontológico, a fim de reduzir o risco ao vírus.
Ather et al. ⁹	EUA	Revisão de literatura	Fornecer uma breve visão geral da epidemiologia, sintomas e vias de transmissão da doença.
Bizzoca et al. ⁴³	Itália	Revisão de literatura narrativa	Construir protocolos endereçados aos dentistas, avaliar e modular os riscos de contágio na odontologia.
Cagetti et al. ⁴⁷	Itália	Estudo quantitativo transversal	Avaliar sinais/sintomas, medidas de proteção, nível de conscientização e a percepção sobre o surto de COVID-19 entre dentistas que trabalham no norte da Itália.
Careddu et al. ⁴²	Irlanda	Revisão de literatura	Coletar literatura disponível e fornecer acesso com base em publicações e guias sobre as epidemias de SARS e MERS e informações disponíveis até o momento de SARS-CoV-2.
Cirillo ⁴¹	Austrália	Revisão de literatura	Coletar evidências e recursos atualmente disponíveis para ajudar os profissionais de odontologia a minimizar a propagação de SARS-CoV-2.
Duruk et al. ⁴⁶	Turquia	Estudo quantitativo transversal	Investigar que tipo de precauções os dentistas turcos tomam em clínicas odontológicas durante a pandemia de COVID-19.
Fallahi et al. ⁴⁰	Irã	Revisão de literatura	Fornecer um protocolo abrangente para gerenciar a possível exposição a pacientes ou aqueles suspeitos de ter a COVID-19.
Fini ²⁷	EUA	Revisão de literatura	Coletar todas as informações necessárias para os dentistas sobre a pandemia de COVID-19 em todo o mundo.
Franco et al. ²⁵	Brasil	Revisão de literatura	Direcionar os conceitos apresentados na literatura mundial sobre biossegurança e EPI, para sistematizar as recomendações para a prática clínica do atendimento odontológico durante a pandemia de COVID-19.
Gambhir et al. ⁴⁴	Índia	Estudo quantitativo transversal	Avaliar as práticas de conhecimento, conscientização e higiene em relação à COVID-19 entre dentistas particulares de Tricity na Índia durante esses momentos críticos.
Ge et al. ⁸	China	Revisão de literatura	Compreender o significado da transmissão de aerossóis e sua implicação na odontologia para facilitar a identificação e a correção de negligência na prática odontológica diária. Além de levantar algumas precauções especiais que devem ser implementadas durante o surto.
Giudice ³⁷	Itália	Revisão de literatura	Discutir e sugerir os procedimentos mais adequados em todos os aspectos da prática odontológica para reduzir o risco de infecção.
Izzetti et al. ³⁹	Itália	Revisão de literatura	Discutir os riscos relacionados à prática odontológica e as recomendações atuais para os dentistas.
Jamal et al. ³⁸	Emirados Árabes	Revisão de literatura	Fornecer uma revisão das diretrizes e recomendações para limitar a transmissão do SARS-CoV-2 para dentistas.
Khader et al. ⁴⁵	Jordânia	Estudo quantitativo transversal	Avaliar o nível de conscientização, percepção e atitude em relação à doença pelo coronavírus em dentistas jordanianos.
Long et al. ³⁶	Georgia	Revisão de literatura	Apresentar revisões e protocolos implementados por diretores e residentes no <i>Dental College</i> da Geórgia para gerenciar uma clínica de emergência odontológica durante a pandemia do COVID-19.
Maia et al. ²⁴	Brasil	Revisão de literatura	Sistematizar a produção bibliográfica sobre as recomendações, práticas e cuidados adotados no atendimento odontológico em tempos de COVID-19, assim como, propor um protocolo de atendimento odontológico nas unidades de saúde bucal da Polícia Militar do estado do Rio de Janeiro.
Martins-Chaves et al. ²³	Brasil	Revisão de literatura	Revisar a literatura e discutir questões imunológicas relacionadas à COVID-19. Também foram feitas sugestões para o apoio de pacientes imunocomprometidos neste novo contexto emergente da prática clínica odontológica.
Meng et al. ³⁵	China	Revisão de literatura	Apresentar o conhecimento essencial sobre COVID-19 e infecção hospitalar em ambientes odontológicos e fornecer protocolos de gerenciamento recomendados para dentistas e estudantes em áreas (potencialmente) afetadas.
Passarelli et al. ³⁴	Itália	Revisão de literatura	Propor um breve questionário e um fluxograma para definir o risco que cada paciente acarreta e adaptar adequadamente cada procedimento com base no risco do paciente.
Peditto et al. ⁴⁸	Itália	Relato de experiência	Apresentar um fluxo de trabalho para gerenciar procedimentos odontológicos já em uso na unidade de Odontologia do HU de Messina.
Peng et al. ³³	China	Revisão de literatura	Resumir as possíveis rotas de transmissão de 2019-nCov, e sua propagação. Além de revisar as estratégias práticas para bloquear a transmissão do vírus durante o diagnóstico e tratamento odontológico.
Pereira et al. ²²	Brasil	Revisão de literatura	Esclarecer os dentistas sobre a história e a microbiologia do vírus, além de orientar sobre como proceder durante as consultas de emergência com base em documentos internacionais.
Pinto et al. ²¹	Brasil	Revisão de literatura	Descrever as recomendações necessárias no atendimento de pacientes em clínicas odontológicas em meio à pandemia de COVID-19.
Ren et al. ²⁰	EUA	Revisão de literatura	Ajudar os profissionais de odontologia a entender melhor os riscos da transmissão de doenças em ambientes dentários.
Sales et al. ¹⁹	Brasil	Revisão de literatura	Estabelecer condutas que possam reduzir a contaminação pelo SARS-CoV-2 entre a população e a equipe odontológica durante o atendimento no sistema público e privado de saúde.
Sepúlveda-Verdugo et al. ¹⁸	Chile	Revisão de literatura	Fornecer recomendações atualizadas e relevantes para a nossa realidade nacional, a fim de reduzir as chances de contágio diante da exposição iminente de pacientes com suspeita ou quem possam apresentar COVID-19.

Continua



Continuação

Autor	País	Desenho	Objetivo
Shamszadeh et al. ³²	Irã	Revisão de literatura	Revisar o conhecimento básico sobre COVID-19 e abordar os protocolos recomendados de controle de infecção para os dentistas e tratamentos em áreas hipoteticamente afetadas.
Silva et al. ²⁶	Brasil	Pesquisa documental e revisão de literatura	Analisar os protocolos odontológicos disponibilizados nos países do Mercosul, apontando as principais semelhanças e discrepâncias entre eles.
Tuñas et al. ⁴	Brasil	Revisão de literatura	Apresentar características clínicas da doença COVID-19, vias de transmissão, apresentar medidas preventivas para controlar e minimizar a infecção no serviço odontológico.
Turkistani ³¹	Arábia Saudita	Revisão de literatura	Relatar aos ortodontistas o surgimento, a epidemiologia, os riscos e as precauções durante a crise da doença.
Volgenant et al. ³⁰	Holanda	Revisão de literatura	Resume medidas de controle de infecção para o ambiente de assistência odontológica em relação ao SARS-CoV-2, com base nas evidências científicas atualmente disponíveis.
Wu et al. ²⁹	Canadá	Revisão de literatura	Compartilhar as perspectivas de dentistas que praticam em consultório particular e clínicos pesquisadores em instituições acadêmicas de odontologia.
Xavier et al. ¹⁷	Brasil	Revisão de literatura	Esclarecer a importância das práticas de CTBMF e o manejo clínico, utilizando como base a residência em CTBMF no HU de Belém, no atendimento dos pacientes durante a pandemia do coronavírus.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

EUA: Estados Unidos da América; SARS: síndrome respiratória aguda grave; MERS: síndrome respiratória do Oriente Médio; Mercosul: Mercado Comum do Sul; EPI: equipamento de proteção individual; HU: hospital universitário; CTBMF: Cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial.

de espera^{4,8,9,21,22,23,24,25,26,27,29,30,31,32,34,35,37,38,39,40,41,42,43,45,47,48}, medidas de proteção para o paciente^{4,8,9,17,18,19,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,45,46,47,48} e outros cuidados preventivos^{4,8,9,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,46,48}.

Foram estabelecidos como estratégias de triagem prévia: a triagem presencial^{4,8,9,17,19,20,23,25,27,28,30,31,32,33,35,36,38,39,40,41,47,48}, o contato telefônico^{9,21,22,25,26,27,29,30,34,36,37,38,39,41,42,43,47,48} e o encaminhamento de pacientes sintomáticos para atendimento médico^{4,20,21,31,32,33,35}. Os cuidados na sala de espera foram bastante citados^{4,8,9,21,22,23,24,25,26,27,29,30,31,32,34,35,37,38,39,40,41,42,43,45,47,48}, incluindo: a organização do fluxo de pacientes por meio de agendamento^{21,22,23,25,26,29,30,31,34,35,37,38,39,41,43,47,48}, a ventilação^{8,9,21,27,30,31,32,37,39,41,42,45,47,48}, o distanciamento de pacientes^{8,23,24,27,29,31,32,34,37,38,41,43,45,47}, a remoção de objetos^{4,21,25,29,30,37,38,39,43}, a separação de casos suspeitos^{4,9,27,40,41,42,45} e a higiene das superfícies^{25,38,48}.

Com relação às medidas de proteção para o paciente^{4,8,9,17,18,19,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,45,46,47,48}, foram preconizados: o uso de enxaguatório pré-procedimento^{4,8,9,18,19,20,22,23,24,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,46,47,48}, a aferição de temperatura^{4,8,9,19,21,23,25,27,28,31,32,33,34,35,36,38,39,40,41,47,48}, o uso de EPI pelos pacientes^{4,9,21,22,23,25,27,32,34,35,36,38,40,41,42,45,47,48}, a higienização das mãos com água e sabão e/ou álcool^{4,21,23,24,25,28,32,34,37,39,41,42,43,45,47,48}, a orientação de etiqueta respiratória^{4,8,9,17,18,25,26,27,29,32,37,38,41,42}, a especificação de atendimentos/autoquarentena para pacientes confirmados/suspeitos/sintomáticos^{20,23,27,30,31,33,35,36,40,42}, a especificação de atendimento de pacientes de risco^{23,26,34,37,47}, os cuidados com objetos pessoais^{37,39,47,48} e a antisepsia extraoral^{24,25,26}.

Outros cuidados preventivos citados foram: a priorização do atendimento de urgências e emergências^{8,9,17,18,19,20,21,22,24,25,26,28,29,30,32,35,36,37,38,39,40,41,42,44,46,48}, a abordagem farmacêutica^{9,17,18,22,23,27,29,30,38,48}, o atendimento de todos os pacientes como se fossem positivos para o vírus^{4,9,20,22,25,36,43}, evitar

acompanhantes^{25,29,37,38,39,41,43}, o cuidado com a equipe odontológica^{4,25,31,36,37,40,48} e a disponibilização de kit do teste rápido^{20,30,36}.

No que se refere às estratégias preventivas durante o tratamento, foram identificadas quatro categorias: EPI^{4,8,9,17,18,19,20,21,22,24,25,26,27,28,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,45,46,47,48}, ambiente odontológico^{4,8,9,20,22,23,24,28,30,31,32,34,35,36,37,38,39,41,42,43,48}, procedimentos clínicos^{4,8,9,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,46,48} e cuidados do profissional^{4,8,9,17,18,19,20,21,23,24,25,27,28,30,31,32,33,35,37,39,40,41,43,44,45,46,47,48}. Na categoria EPI, foram citados uso de equipamentos em geral, como: óculos, gorro, máscara cirúrgica, luvas, protetor facial, avental^{4,8,9,17,18,19,20,21,22,24,25,26,27,28,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,45,46,47,48} e uso de respirador como N95, FFP2/3^{4,8,17,18,19,20,21,22,24,25,26,27,28,30,31,32,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,47,48}.

Quanto ao ambiente odontológico foram citados: o uso de sala de pressão negativa^{4,8,9,20,23,28,30,32,34,35,36,38,42}, o uso de filtro purificador de ar/HEPA^{4,8,31,36,37,38,41,43,48} e a utilização de barreiras físicas descartáveis^{23,24,37,39,48}. Os procedimentos clínicos foram descritos de forma mais detalhada, incluindo o uso de isolamento absoluto^{4,8,9,17,18,19,20,21,22,23,25,27,28,29,30,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,46}, a aspiração de saliva^{4,17,18,19,21,22,23,24,25,27,28,29,30,32,33,35,36,38,39,40,41,43,46,48}, evitar produção de aerossol com seringa, ultrassom e alta rotação^{8,9,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,35,36,38,39,40,41,42,43,46,48}, a preferência por radiografia extraoral^{9,18,21,22,23,24,27,28,29,32,35,36,37,38,39,43,48}, a preferência por instrumentos manuais e/ou baixa rotação^{8,18,21,22,24,25,27,28,32,33,34,38,39,40,43}, o uso de sistemas antirrefluxo^{4,23,27,33,37,38,39,40,41,43,48}, o trabalho a quatro mãos^{4,19,24,29,32,33,35,38,39}, o uso de sutura reabsorvível^{18,28,32,35,36,43,48} e evitar procedimentos que induzam vômito ou tosse^{8,30,35,37,41}. Quanto aos cuidados do profissional, a higiene das mãos^{4,8,9,17,18,19,20,21,23,24,25,27,28,30,31,32,33,35,37,39,40,41,43,45,46,47,48} e a etiqueta respiratória^{4,30,40,48} foram as estratégias citadas com maior frequência.

Por fim, em se tratando das estratégias preventivas após o atendimento, foram identificadas as categorias: cuidados no ambiente odontológico^{4,8,9,17,18,19,20,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48}

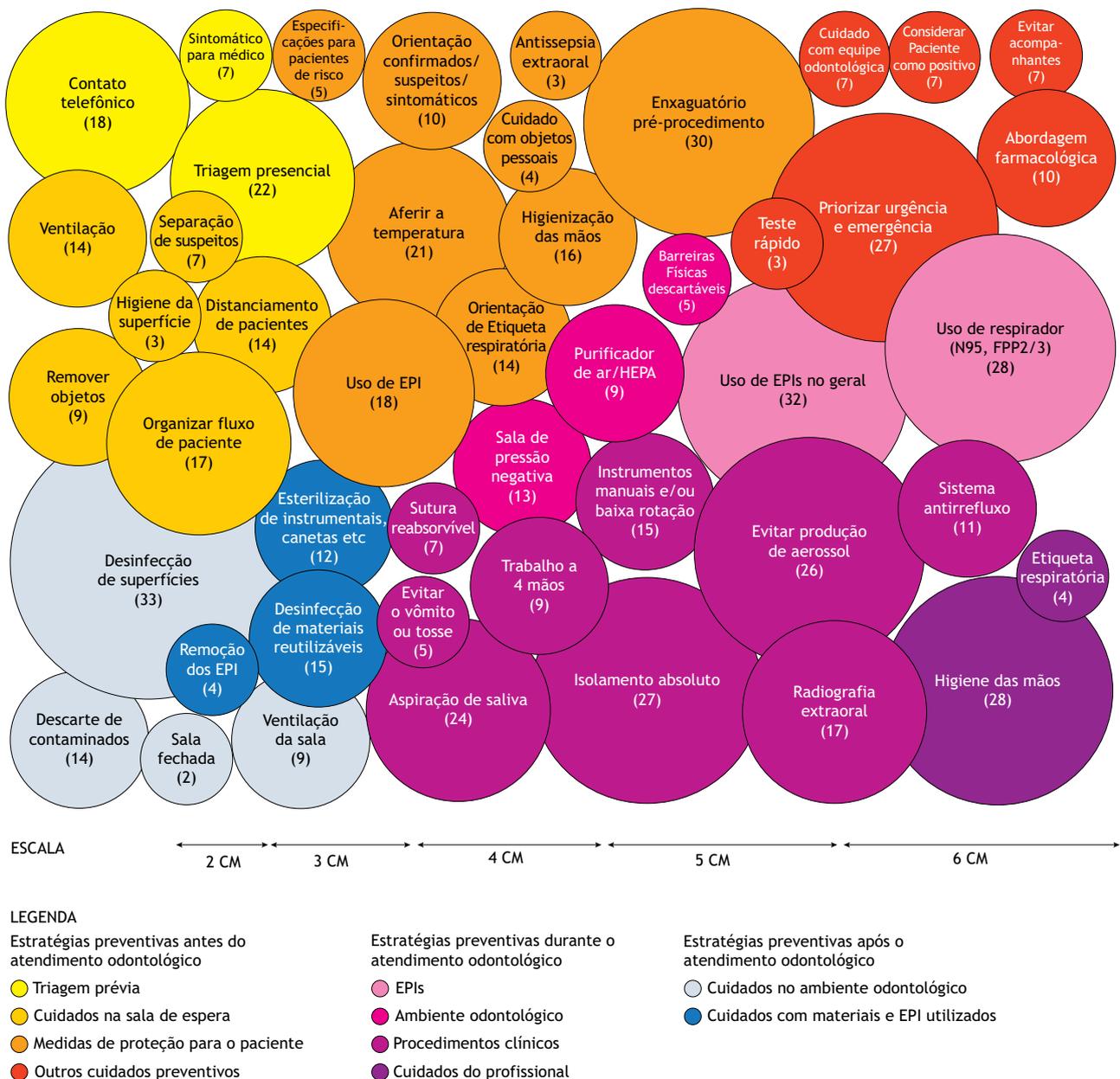


e cuidados com os materiais e EPI utilizados nos atendimentos^{4,8,17,18,22,24,25,26,27,30,32,33,36,37,39,40,41,43,47,48}. Os cuidados descritos em relação ao ambiente odontológico foram: a desinfecção das superfícies^{4,8,9,17,18,19,20,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48}, o descarte correto de contaminados^{9,18,23,24,25,27,28,31,32,33,36,37,40,43}, a ventilação da sala operatória^{9,24,30,31,35,36,39,43,47} e fechar a sala temporariamente após o atendimento^{23,25}. Em relação aos cuidados com materiais e EPI utilizados nos atendimentos, 11 estudos citaram esterilização de instrumentais e canetas^{4,17,24,25,27,30,33,36,37,40,41,43}, 15 abordaram a desinfecção de materiais reutilizáveis^{8,17,18,25,26,27,30,32,33,39,40,41,43,47,48} e quatro estudos citaram a remoção correta dos EPI^{4,22,24,37}.

DISCUSSÃO

As principais estratégias prévias ao atendimento odontológico encontradas nessa revisão integrativa envolveram: a triagem prévia; a priorização do atendimento de urgências e emergências; os cuidados na sala de espera e algumas medidas de proteção específicas para o paciente, incluindo o uso de enxaguatório, a aferição de temperatura, o uso de EPI, a higienização das mãos, entre outras.

A triagem prévia é de fato muito importante para a identificação de casos suspeitos ou possíveis infectados por COVID-19. Ela pode ser realizada via telefone, questionando se houve contato



Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

Diâmetro dos círculos: 1-8 referências = 2 cm; 9-16 referências = 3 cm; 17-24 referências = 4 cm; 25-32 referências = 5 cm, 33-35 referências = 6 cm.

Figura 2. Estratégias preventivas antes, durante e após o atendimento odontológico.



com caso positivo ou suspeito; verificando histórico recente de viagens e presença de algum sintoma respiratório como febre ou tosse. Caso alguma das perguntas seja positiva, o atendimento deve ser adiado por pelo menos 14 dias^{9,27,42}.

Alguns autores sugeriram questionamento sobre a urgência e a emergência odontológica na qual o paciente se encontra^{36,39}. Isso porque, devido à alta propagação do vírus, tem se recomendado o tratamento de pacientes nestas duas circunstâncias, adiando os tratamentos considerados eletivos. Para facilitar essa classificação, a ADA¹³ emitiu um guia definindo condições de urgência e emergência, conforme descrito na Quadro 2.

Outro aspecto bastante importante é a organização do fluxo de pacientes na clínica odontológica. Recomenda-se limitar o número de indivíduos na sala de espera, espaçando os atendimentos e recebendo apenas um paciente por vez e, quando possível, evitando permitir acompanhantes^{25,37,41}.

Na chegada do paciente, este deve preencher uma anamnese detalhada da história médica e responder a um questionário de emergência real^{9,32}. A temperatura corporal deve ser aferida, de preferência com um termômetro frontal em que não haja contato com o paciente e, caso este detecte febre acima de 37,5°C com ou sem outros sintomas, o atendimento deve ser adiado e o paciente, orientado quanto ao isolamento e à procura de serviço de saúde^{4, 9,10,27,33,39,10}.

A grande maioria dos artigos analisados indicou o uso de enxaguatório bucal antes do procedimento, com o objetivo de diminuir a carga viral presente na cavidade bucal, sendo os mais indicados o peróxido de hidrogênio de 0,5 a 1,0% ou iodopovidona a 0,2%^{9,10,33}. Sabe-se que o SARS-CoV-2 é sensível à oxidação, portanto o mais indicado é o peróxido de hidrogênio³³. Sobre esse quesito, o Ministério da Saúde divulgou por meio de nota técnica, que o uso de peróxido de hidrogênio deve ser utilizado somente com supervisão do profissional, por haver risco

de efeitos colaterais devido ao uso¹². Alguns estudos também indicam bochecho com clorexidina, cloreto de cetilperidínio e óleos essenciais, porém não há confirmação da eficácia destes enxaguatórios contra o vírus^{27,46}.

Os cuidados com a equipe odontológica também foram citados por alguns autores, incluindo: a remoção dos adornos, como brincos, pulseiras, anéis e relógios antes da lavagem das mãos²¹; a manutenção das unhas limpas e a cobertura de cortes com curativos à prova d'água^{37,48}; e a aferição da temperatura corporal anteriormente à entrada na clínica¹⁰.

Além dos cuidados na sala de espera citados no fluxograma, é importante orientar os pacientes sobre etiqueta respiratória, dispondo de alertas visuais como cartazes, placas e pôsteres, além de ressaltar o uso constante de máscara¹⁰. Segundo nota técnica do Ministério da Saúde¹², a fim de diminuir a contaminação por microrganismos provenientes do aerossol do atendimento odontológico, as superfícies e bancadas devem estar livres de qualquer material, como prontuários, receituários e objetos pessoais dos pacientes.

Dentre as estratégias preventivas durante os procedimentos está o uso de EPI, tais como: jaleco/avental impermeável, touca, luvas, máscara cirúrgica, óculos, protetores faciais (*face shields*), roupas e pijamas cirúrgicos, e capas para sapatos^{10,33}. Em pesquisa realizada com dentistas da Lombardia na Itália, eles relataram utilizar, entre outros, luvas descartáveis; máscaras cirúrgicas; óculos/viseiras e filtros faciais⁴⁷. Quanto ao uso de respiradores como N95 ou FFP2/3, como analisado na Figura 2, alguns artigos^{21,24,37,43} indicaram o uso somente quando há produção de aerossol, e outros^{17,25,39} não especificaram quanto ao momento do uso ou indicaram o uso para a rotina odontológica em geral.

A máscara de proteção respiratória (N95, N99, N100, PFF2 ou PFF3) tem eficácia mínima de filtração de 95% de partículas de

Quadro 2. Classificação das urgências e emergências odontológicas segundo a American Dental Association.

Urgência	Emergência
<ul style="list-style-type: none">pulpite irreversível;pericoronarite;osteíte pós-operatória cirúrgica ou trocas de curativo de cavidade seca;abscesso ou infecção bacteriana localizada, resultando em dor e inchaço localizados;fratura de dente resultando em dor ou causando trauma nos tecidos moles; trauma dentário com avulsão/luxação;confeção de restauração temporária caso a restauração for perdida, quebrada ou esteja causando irritação gengival;cárie extensa ou restaurações defeituosas que causam dor;remoção de suturas;ajustes da dentadura em pacientes com radiação/oncologia;ajustes ou reparos da dentadura quando a função é impedida;substituir o preenchimento temporário nas aberturas de acesso endodôntico em pacientes com dor;corte ou ajustes de um fio ou aparelhos ortodônticos que perfuram ou ulceram a mucosa bucal.	<ul style="list-style-type: none">sangramento descontrolado;celulite ou infecção bacteriana difusa dos tecidos moles com edema intrabucal ou extrabucal que comprometa potencialmente as vias aéreas do paciente;trauma envolvendo ossos faciais que potencialmente comprometa as vias aéreas do paciente.

Fonte: ADA¹³.



até 0,3 μ , e deve estar devidamente ajustada a face do profissional¹⁴. Estudos recomendaram falar pouco para a N95 não sair do lugar, e os homens devem remover a barba para haver melhor selamento da máscara^{25,48}. Deve ainda haver cuidado no armazenamento, manuseio e reutilização dos respiradores⁹. Quanto às estratégias preventivas no ambiente odontológico, alguns artigos citaram atendimento em salas de pressão negativa, que são eficazes na redução dos riscos de transmissão de doenças respiratórias infecciosas, pois há um controle do ar ambiente contaminado²⁰. Também indicada pelos autores foi a instalação de filtros de ar (HEPA) no sistema de exaustão que tem por finalidade eliminar contaminantes biológicos do ar exaurido, permitindo a troca de ar de forma constante⁴⁹.

As barreiras mecânicas como filmes de policloreto de vinila (PVC), sacos plásticos e campos de tecido não tecido (TNT) são formas de inibir a infecção cruzada e facilitar a limpeza, porém foram pouco citadas nos artigos. O ideal é a colocação desses protetores em locais como: alças de refletores, encostos e braços de cadeiras, canetas de alta rotação, seringa tríplice, pontas de sugadores, além de colocação no mobiliário^{10,25,37}.

Quando houver necessidade de fazer o atendimento, o profissional deve dar preferência a procedimentos que não gerem aerossol, utilizando instrumentos manuais e de baixa rotação^{25,39}. Da mesma forma, o Ministério da Saúde¹² recomenda que seja evitado o uso de alta e baixa-rotação, seringa tríplice, jato de bicarbonato e ultrassom, em conformidade com a maioria dos estudos selecionados nesta revisão. Por isso, autores como Franco et al.²⁵ e Martins-Chaves et al.²³ recomendaram que a sala de atendimento deva ser fechada por um tempo para que as partículas sedimentem e, após isso, seja realizada a desinfecção, ou que procedimentos geradores de aerossol sejam deixados para o final do dia^{35,48}.

Nos casos em que seja necessário utilizar alta rotação, o uso de isolamento absoluto com aspiração de saliva também foi bastante citado, pois há redução de dispersão de gotículas, secreções e aerossóis durante o procedimento e, sem dúvida, o trabalho a quatro mãos facilita e diminui o tempo de atendimento^{20,24,32}. Além disso, Long et al.³⁶ sugeriram fazer sucção por 30 seg após cada atendimento. Juntamente, foi recomendado uso de sistemas antirrefluxo, que podem reduzir significativamente o refluxo de bactérias orais nos tubos da peça e da unidade odontológica. As peças sem essa válvula podem aspirar e expulsar os detritos e fluidos durante o procedimento e causar infecção cruzada^{4,33}.

As técnicas imaginológicas extraorais, como radiografia panorâmica ou tomografia computadorizada, foram recomendadas por muitos autores, para evitar reflexos de vômito ou tosse, além de diminuir o risco de infecção cruzada por ter menos contato com saliva^{9,22,28,35}.

A lavagem de mãos é uma medida crítica para evitar a disseminação do SARS-CoV-2 e foi muito abordada pelos autores selecionados^{33,35}. Os profissionais devem lavar as mãos com água e sabão por um período de 20 a 30 seg, antes de examinar os pacientes, antes dos procedimentos, depois de tocar no paciente, depois de tocar nos arredores e equipamentos sem desinfecção e também

após tocar na boca, mucosa, pele ou ferida, sangue, fluido corporal e secreção^{10,21,33}. Após a lavagem, pode ser realizada fricção com álcool etílico 70%^{4,21}.

Como estratégias preventivas após o atendimento odontológico, na quase totalidade dos estudos analisados, a desinfecção de superfícies foi citada. Os agentes descontaminantes e suas concentrações variaram de acordo com os países, porém, de uma forma geral foram indicados: hipoclorito de sódio 0,1%, álcool etílico 70% e peróxido de hidrogênio 0,5%. Todas as superfícies tocadas devem ser desinfetadas, pois o vírus pode permanecer de 2 a 9 dias nas superfícies¹⁵. Os resíduos descartáveis gerados durante o atendimento devem ser devidamente descartados e, por serem considerados como infecciosos, armazenados em sacos de dupla camada de cor amarela, e amarrados com ligadura pescoço de ganço^{23,27,33}.

Dentre os cuidados com os materiais após o atendimento, alguns autores sugeriram que todos os EPI devem ser retirados antes de sair do consultório, seguindo padronização de desparamentação. Juntamente, deve-se ter o cuidado ao sair da clínica e ao chegar em casa²¹. Foi recomendado higienizar celular, chaves, óculos com álcool 70%, retirar os sapatos, deixar objetos pessoais em uma caixa na entrada, lavar roupa com alvejante acima de 60°C e tomar banho para higienizar as partes mais expostas^{10,21}.

De uma forma geral, as medidas de prevenção citadas nos artigos analisados estão de acordo com os manuais, protocolos e notas técnicas, tanto do Ministério da Saúde¹², quanto do Conselho Federal de Odontologia¹⁵, e outras instituições competentes.

No presente estudo, houve predominância de artigos do tipo revisão de literatura, em contrapartida foram encontradas poucas pesquisas do tipo quantitativas^{44,45,46,47}. Elas avaliaram: se os dentistas continuavam a trabalhar durante a pandemia; se tinham conhecimento suficiente sobre a doença; e a autopercepção do risco associado ao atendimento odontológico diante da COVID-19. Além de avaliar quais as medidas de precaução que os profissionais estavam tomando; os EPI que utilizavam; e qual a atitude diante de um paciente suspeito. Devido à escassez dessas pesquisas, são necessárias mais publicações com o intuito de conhecer a realidade dos dentistas nesse momento.

CONCLUSÕES

Procurou-se, nesse estudo, sistematizar as principais estratégias descritas na literatura para prevenção de contaminação cruzada durante a pandemia de COVID-19. Os estudos avaliados, embora publicados em diferentes países, apresentaram certo consenso no que se refere às medidas preventivas para o controle da disseminação da COVID-19. Medidas essas que consistem em cuidados na sala de espera, proteção para o paciente, cuidados no ambiente e com os procedimentos odontológicos, uso de EPI e, por fim, a atenção à desinfecção e aos cuidados posteriores ao atendimento.

Os protocolos gerados após o surgimento da doença estão de acordo com os artigos selecionados, trazendo as medidas de prevenção como uma forma de impedir a infecção cruzada antes,



durante e após o atendimento odontológico. Essas publicações são de extrema importância para orientar os cirurgiões-dentistas, trazendo certa segurança mediante tantas incertezas vivenciadas atualmente.

É importante ressaltar que a maioria dos estudos aqui analisados são classificados como revisão de literatura, de modo que há carência de publicações sobre a temática que analisem a efetividade dessas medidas preventivas, bem como a adesão dos profissionais a tais estratégias. Faz-se necessário, portanto, o

desenvolvimento de novas pesquisas que avaliem a percepção dos profissionais acerca do enfrentamento da pandemia e o impacto das medidas de prevenção nos serviços odontológicos.

Observa-se atualização constante dos protocolos publicados, uma vez que novas estratégias estão sendo adotadas de acordo com a evolução do conhecimento sobre o assunto. Esta é também uma limitação desta pesquisa, uma vez que se restringe ao período no qual os dados foram coletados e novas descobertas podem confirmar ou refutar as estratégias aqui descritas.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization - WHO. Pneumonia of unknown cause: China. Disease Outbreak News. 5 jan 2020[acesso 25 jun 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>
2. Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS. Folha informativa: COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). Washington: Organização Pan-Americana da Saúde; 2020[acesso 25 jun 2020]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875
3. Ministério da Saúde (BR). Paineis coronavírus. Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 25 jun 2020]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
4. Tuñas ITC, Silva ET, Santiago SBS, Maia KD, Silva Júnior GO. Doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19): uma abordagem preventiva para Odontologia. Rev Bras Odontol. 2020;77:1-7. <https://doi.org/10.18363/rbo.v77.2020.e1766>
5. Ministério da Saúde (BR). O que é COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 25 jun 2020]. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca>
6. Diagnósticos da América - DASA. Coronavírus: tudo sobre a COVID-19. Barueri: Diagnósticos da América; 2020[acesso 25 jun 2020]. Disponível em: <https://dasa.com.br/coronavirus#lp-pom-block-2856>
7. Center for Disease Control and Prevention - CDC. Guidance for dental settings. Washington: Center for Disease Control and Prevention; 2020[acesso 25 jun 2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/dental-settings.html#PPE>
8. Ge ZY, Yang LM, Xia JJ, Fu XH, Zhang YZ. Possible aerosol transmission of COVID-19 and special precautions in dentistry. J Zhejiang Univ Sci B. 2020;21(5):361-8. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2010010>
9. Ather A, Patel B, Ruparel NB, Diogenes A, Hargreaves KM. Coronavirus disease 19 (COVID-19): implications for clinical dental care. J Endod. 2020;46(5):584-95. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.03.008>
10. Conselho Federal de Odontologia - CFO. Manual de boas práticas em biossegurança para ambientes odontológicos. Brasília: Conselho Federal de Odontologia; 2020[acesso 24 jun 2020]. Disponível em: <https://website.cfo.org.br/wp-content/uploads/2020/04/cfo-lanc%cc%a7a-Manual-de-Boas-Pra%cc%81ticas-em-Biosseguranc%cc%a7a-para-Ambientes-Odontologicos.pdf>
11. Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB. Conselho Federal de Odontologia - CFO. Recomendações AMIB/CFO para atendimento odontológico COVID-19: comitê de odontologia AMIB/CFO de enfrentamento ao COVID-19. São Paulo: Associação de Medicina Intensiva Brasileira; 2020[acesso 24 jun 2020]. Disponível em: https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/marco/26/2603Recomendacoes_AMIB-CFO_para_atendimento_odontologico_COVID19_atualizada.pdf
12. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Coordenação-Geral de Saúde Bucal. Nota técnica nº 16/2020-AGGSB/DESF/SAPS/MS. COVID-19 e atendimento odontológico no SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 30 jul 2020]. Disponível em: <http://www.crosp.org.br/uploads/arquivo/295c9c14409db20cb63c862bb07ce0e4.pdf>
13. American Dental Association - ADA. What constitutes a dental emergency? Chicago: American Dental Association; 2020[acesso 25 jun 2020]. Disponível em: https://success.ada.org/-/media/CPS/Files/Open%20Files/ADA_COVID19_Dental_Emergency_DDS.pdf
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020.
15. Conselho Federal de Odontologia - CFO. Recomendações para atendimentos odontológicos em tempos de pandemia. Brasília: Conselho Federal de Odontologia; 2020[acesso 25 jun 2020]. Disponível em: <https://website.cfo.org.br/wp-content/uploads/2020/05/Cartilha-cfo-covid19.pdf>
16. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977;33(1):159-74.
17. Xavier TB, Barbosa GM, Silva BBP, Daroz BG, Santos YP, Conte Neto N et al. Protocolo de tratamento odontológico na cirurgia e traumatologia buco-maxilo-facial no contexto do COVID-19. Braz J Health Rev. 2020;3(3):4484-500. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n3-047>



18. Sepúlveda-Verdugo C, Secchi-Álvarez A, Donoso-Hofer F. Consideraciones en la atención odontológica de urgencia en contexto de coronavirus COVID-19(SARS-CoV-2). *Int J Odontostomat*. 2020;14(3):279-84. <https://doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300279>
19. Sales PH, Sales PL, Sales MLH. COVID-2019: how to decrease the risk of infection in dental practice? *Minerva Stomatol*. 2020;1-10. <https://doi.org/10.23736/S0026-4970.20.04372-1>
20. Ren YF, Rasubala L, Malmstrom H, Eliav E. Dental care and oral health under the clouds of COVID-19. *JDR Clin Trans Res*. 2020;20(3):202-10. <https://doi.org/10.1177/2380084420924385>
21. Pinto LG, Oliveira JJM, Andrade KS, Farias MF, Figueiredo NFD, Romão TCM et al. Recommendations for dental practices during COVID-19 pandemic. *Res Soc Develop*. 2020;9(7):1-15. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i7.4569>
22. Pereira LJ, Pereira CV, Murata RM, Pardi V, Pereira-Dourado SM. Biological and social aspects of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) related to oral health. *Braz Oral Res*. 2020;34:1-11. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0041>
23. Martins-Chaves RR, Gomes CC, Gomez RS. Immunocompromised patients and Coronavirus Disease 2019: a review and recommendations for dental health care. *Braz Oral Res*. 2020;34:1-7. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0048>
24. Maia ABP, Reis VP, Bezerra AR, Conde DC. Odontologia em tempos de COVID-19: revisão integrativa e proposta de protocolo para atendimento nas unidades de saúde bucal da polícia militar do estado do Rio de Janeiro-PMRJ. *Rev Bras Odontol*. 2020;77:1-8. <https://doi.org/10.18363/rbo.v77.2020.e1812>
25. Franco JB, Camargo AR, Peres MPSM. Cuidados odontológicos na era do COVID-19: recomendações para procedimentos odontológicos e profissionais. *Rev Assoc Paul Cir Dent*. 2020;74(1):18-21.
26. Silva ROC, Zermiani TC, Bonan KFZ, Ditterich RG. Protocolos de atendimento odontológico durante a pandemia de COVID-19 nos países do Mercosul: similaridades e discrepâncias. *Vigil Sanit Debate*. 2020;8(2):86-9. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01620>
27. Fini MB. What dentists need to know about COVID-19. *Oral Oncol*. 2020;105:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104741>
28. Araya-Salas C. Consideraciones para la atención de urgencia odontológica y medidas preventivas para COVID-19(SARS-CoV2). *Int J Odontostomat*. 2020;14(3):268-70. <https://doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300268>
29. Wu KY, Wu DT, Nguyen TT, Tran SD. COVID-19's impact on private practice and academic dentistry in North America. *Oral Dis*. 2020;1-4. <https://doi.org/10.1111/odi.13444>
30. Volgenant CMC, Persoon IF, Ruijter RAG, Soet JJH. Infection control in dental health care during and after the SARS-CoV 2 outbreak. *Oral Dis*. 2020;1-10. <https://doi.org/10.1111/odi.13408>
31. Turkistani KA. Precautions and recommendations for orthodontic settings during the COVID-19 outbreak: a review. *Am J Orthodont Dent Orthoped*. 2020;158(2):175-81. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2020.04.016>
32. Shamszadeh S, Parhizkar A, Mardani M, Asgary S. Dental considerations after the outbreak of 2019 novel Coronavirus Disease: a review of literature. *Arch Clin Infect Dis*. 2020;15(2):1-7. <https://doi.org/10.5812/archcid.103257>
33. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Inter J Oral Science*. 2020;12(1):1-6. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>
34. Passarelli PC, Rella E, Manicone PF, Garcia-Godoy F, D'Addona A. The impact of the COVID-19 infection in dentistry. *Experiment Biol Med*. 2020;1-5. <https://doi.org/10.1177/1535370220928905>
35. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): emerging and future challenges for dental and oral medicine. *J Dent Res*. 2020;99(5):481-7. <https://doi.org/10.1177/0022034520914246>
36. Long RH, Ward TD, Pruett ME, Coleman JF, Plaisance Junior MC. Modifications of emergency dental clinic protocols to combat COVID-19 transmission. *Spec Care Dentist*. 2020;40(3):219-26. <https://doi.org/10.1111/scd.12472>
37. Giudice R. The severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) in dentistry: management of biological risk in dental practice. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):1-12. <https://doi.org/10.3390/ijerph17093067>
38. Jamal M, Shah MN, Almarzooqi SH, Aber H, Khawaja S, El Abed R et al. Overview of transnational recommendations for COVID-19 transmission control in dental care settings. *Oral Dis*. 2020;1-10. <https://doi.org/10.1111/odi.13431>
39. Izzetti R, Nisi M, Gabriele M, Graziani F. COVID-19 transmission in dental practice: brief review of preventive measures in Italy. *J Dent Res*. 2020;99(9):1030-8. <https://doi.org/10.1177/0022034520920580>
40. Fallahi HR, Keyhan SO, Zandian D, Kim SG, Cheshmi B. Being a front-line dentist during the COVID-19 pandemic: a literature review. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2020;42(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/s40902-020-00256-5>
41. Cirillo N. COVID-19 outbreak: succinct advice for dentists and oral healthcare professionals. *Clin Oral Investig*. 2020;1-7. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03323-3>
42. Careddu R, Ciaschetti M, Creavin G, Molina F, Plotino G. COVID-19 and dental practice: overview and protocols during pandemic. *G Ital Endodonzia*. 2020;34(1):13-19. <https://doi.org/10.32067/GIE.2020.34.01.08>
43. Bizzoca ME, Campisi G, Muzio LL. COVID-19 pandemic: what changes for dentists and oral medicine experts? A narrative review and novel approaches to infection containment. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):1-30. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113793>



44. Gambhir RS, Dhaliwal JS, Aggarwal A, Anand S, Anand V, Bhangu AK. COVID-19: a survey on knowledge, awareness and hygiene practices among dental health professionals in an indian scenario. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2020;71(2):223-9. <https://doi.org/10.32394/rpzh.2020.0115>
45. Khader Y, Al Nsour M, Al-Batayneh OB, Saadeh R, Bashier H, Alfaqih M et al. Dentists' awareness, perception, and attitude regarding COVID-19 and infection control: cross-sectional study among jordanian dentists. *JMIR Public Health Surveill.* 2020.6(2). <https://doi.org/10.2196/18798>
46. Duruk G, Gümüşboğa ZS, Çolak C. Investigation of turkish dentists' clinical attitudes and behaviors towards the COVID-19 pandemic: a survey study. *Braz Oral Res.* 2020;34:1-14. <https://doi.org/10.1590/1807-3107>
47. Cagetti MG, Cairoli JL, Senna A, Campus G. COVID-19 outbreak in north Italy: an overview on dentistry: a questionnaire survey. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(11):1-12. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113835>
48. Peditto M, Scapellato S, Marcianò A, Costa P, Oteri G. Dentistry during the COVID-19 epidemic: an italian workflow for the management of dental practice. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(9):1-15. <https://doi.org/10.3390/ijerph17093325>
49. Ministério da Saúde (BR). Ações de engenharia em saúde pública para o atendimento de casos de síndrome respiratória aguda grave - SRAG. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.

Contribuição dos Autores

Baldan LC, Zermiani TC - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Teixeira FF - 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.



Licença CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (download), copiar, imprimir, compartilhar, reutilizar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à *Visa em Debate*. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.

Vigilância em saúde na pandemia da COVID-19: retomada das atividades eletivas em rede de hospitais de ensino

Health surveillance in the COVID-19 pandemic: resumption of elective activities in the network of teaching hospitals

RESUMO

Gabriela de Oliveira Silva^{1,*} 

Márcia Amaral Dal Sasso¹ 

Leili Mara Mateus da Cunha¹ 

Tamela Beatriz Matinada da Silva¹ 

Isaac Newton Machado Bezerra^{III} 

Grasiela Piuvezam^{II} 

Introdução: A retomada das atividades durante a pandemia da COVID-19 tem sido tema de discussão em diferentes países para que não afete a continuidade do atendimento às urgências e às emergências atualmente em andamento. **Objetivo:** Descrever as estratégias para a retomada das atividades eletivas em uma rede de hospitais públicos de ensino no Brasil durante a pandemia da COVID-19. **Método:** Trata-se de um estudo descritivo no formato de relato de experiência que inclui um processo de vigilância em saúde hospitalar realizado a partir da observação e discussão em uma perspectiva de rede. **Resultados:** O guia para retomada das atividades eletivas foi estruturado em quatro tópicos, sendo o segundo tópico dividido em outros 11 para detalhamento das recomendações a serem seguidas. As estratégias e ações apresentadas neste guia foram categorizadas em etapas da gestão de projetos para melhor visualização do caminho a ser percorrido: organização, planejamento, implantação e monitoramento. O material foi publicado em setembro de 2020 pela administração central da rede e está em fase de implantação pelos hospitais. **Conclusões:** O relato de experiência poderá auxiliar outras organizações na definição de estratégias para a retomada segura de suas atividades.

PALAVRAS-CHAVE: Infecções por Coronavírus; Vigilância em Saúde Pública; Procedimentos Cirúrgicos Eletivos

ABSTRACT

Introduction: The resumption of activities during the COVID-19 pandemic has been a topic of discussion in different countries so that it does not affect the continuity of assistance to urgencies and emergencies currently underway. **Objective:** To describe strategies for resuming elective activities in a network of public teaching hospitals in Brazil during the COVID-19 pandemic. **Method:** This is a descriptive study in the form of an experience report that includes a hospital health surveillance process carried out based on observation and discussion from a network perspective. **Results:** The guide for resuming elective activities was structured into four topics, the second topic being divided into 11 others to detail the recommendations to be followed. The strategies and actions presented in this guide were categorized into project management stages to better visualize the path to be taken: organization, planning, implementation and monitoring. The material was published in September 2020 by the network's central administration and is being implemented by hospitals. **Conclusions:** The experience report can help other organizations to define strategies for the safe resumption of their activities.

KEYWORDS: Coronavirus Infections; Public Health Surveillance; Elective Surgical Procedures

¹ Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (Ebserh), Brasília, DF, Brasil

^{II} Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PPGSCOL), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

^{III} Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Vitória de Santo Antão, PE, Brasil

* E-mail: gabioliveira18@gmail.com



INTRODUÇÃO

A pandemia da COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) tem desafiado os sistemas de saúde de todo o mundo a reorganizarem processos, práticas e estruturas para o enfrentamento e contenção da disseminação do novo coronavírus SARS-CoV-2, sem prejuízo ao atendimento das necessidades de saúde da população^{1,2}.

Em um primeiro momento, considerando a alta transmissibilidade e infectividade do SARS-Cov-2, o contexto de transmissão comunitária instaurado em muitos territórios e o pouco conhecimento limitado sobre o tratamento da doença, algumas atividades assistenciais eletivas foram reprogramadas nos contextos hospitalares brasileiros^{3,4,5}.

Essa ação teve o intuito de minimizar o risco de exposição de pacientes e profissionais de saúde ao vírus, além de permitir a concentração de esforços, materiais e estruturas no tratamento de casos emergenciais e adequações para atendimento ao novo perfil e demanda assistenciais².

A reprogramação das atividades eletivas assistenciais no Brasil ampara-se nas recomendações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)⁶, associações médicas e sociedades científicas^{4,7} e autoridades nacional e locais⁸, que também estão pautadas nas diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil e da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁵.

Os procedimentos cirúrgicos e consultas foram avaliados pelas equipes dos hospitais quanto a sua criticidade e urgência em comparação com o potencial risco de contaminação pela COVID-19, de forma que pudessem ser realizados todos os procedimentos que fossem imprescindíveis no momento, dando prioridade àqueles classificados como tempo-sensíveis, tais como cirurgias de urgência ou emergência, oncológicas e cardiovasculares⁹.

O elenco dos procedimentos eletivos assistenciais que foram repesados ou adiados no contexto hospitalar brasileiro envolveu apenas aqueles que poderiam ser remarcaadas sem prejuízo e danos à saúde dos pacientes, priorizando atendimentos para algumas condições, como o tratamento inicial de transtornos graves ou com risco de vida¹⁰. No âmbito específico dos hospitais universitários federais, esses procedimentos incluíram consultas ambulatoriais, cirurgias eletivas, procedimentos endoscópicos e atendimentos odontológicos, bem como estágios de graduações em saúde e aulas de residências.

A redução no atendimento eletivo não ocorreu tão somente por iniciativa ou necessidade das instituições hospitalares, mas soma-se ao fato de, até o momento (setembro de 2020), inexistir tratamento farmacológico comprovadamente efetivo para a COVID-19 e isso tem gerado receios em muitos pacientes que, conseqüentemente, passaram a evitar comparecer a ambientes clínicos e hospitalares².

Entretanto, o retardo no início ou na continuidade do tratamento de pacientes com doenças não emergenciais pode resultar em aumento da morbimortalidade e, a médio e longo prazo, também pode refletir no sistema de saúde que possivelmente

atenderá mais pacientes com necessidade de tratamentos especializados e prolongados².

Dessa forma, passada a fase inicial de adaptação à nova realidade assistencial e, considerando que o período da pandemia tem se prolongado por meses e ainda sem previsão de término, mostra-se relevante o estabelecimento de ações de planejamento de forma ampla e dinâmica com a finalidade de garantir o retorno das atividades eletivas em etapas para atendimento das demandas de rotina e reprimida dos pacientes que deixaram de ser atendidos devido à pandemia, com medidas necessárias à segurança do paciente e dos trabalhadores em saúde². Essa temática tem sido alvo de estudos em diversos países e em diferentes instituições brasileiras, demonstrando a importância da retomada das atividades eletivas com planos estruturados^{11,12,13}.

No Brasil, até 31 de julho de 2020, 21 estados brasileiros possuíam planos de flexibilização de medidas de distanciamento social implementados, os quais consideram como critérios a evolução da epidemia e a taxa de leitos ocupados¹⁴.

Nesse âmbito, para uma flexibilização e retomada segura de atividades eletivas, destaca-se a importância da vigilância em saúde para a saúde pública e da prevenção da transmissão intra-hospitalar de COVID-19.

Destaca-se, nesse sentido, as atuações transversais de vigilância em saúde hospitalar que englobam a articulação de ações intersectoriais, vigilância epidemiológica, vigilância sanitária e vigilância em saúde do trabalhador¹⁵ nos diferentes serviços do hospital. As boas práticas na prestação de serviços de saúde reduzem os riscos e propiciam a segurança do paciente e dos trabalhadores, inclusive os de saúde¹⁵.

O objetivo deste estudo foi descrever as estratégias para a retomada das atividades eletivas em uma rede de hospitais públicos de ensino no Brasil diante da pandemia da COVID-19. Buscou-se apresentar a estrutura do guia construído e as etapas planejadas para que esta ação seja conduzida sem afetar a continuidade do atendimento às urgências e emergências atualmente em andamento.

Assim, no presente estudo, consideram-se atividades assistenciais eletivas aquelas que podem ser adiadas ou não serem realizadas sem dano ao paciente. Tal consideração traz referências do conceito de procedimentos cirúrgicos eletivos que incluem cirurgias “para corrigir problemas médicos que não ameaçam a vida e também para aliviar afecções causadoras de estresse psicológico ou outro risco potencial a pacientes, por exemplo, cirurgia estética ou contraceptiva”¹⁶.

MÉTODO

Trata-se de relato de experiência que aborda a construção de estratégias para retomada das atividades eletivas em uma rede de hospitais de ensino no Brasil durante a pandemia da COVID-19.



Refere-se a um estudo descritivo que inclui um processo de vigilância em saúde hospitalar realizado a partir da observação e discussão das estratégias de enfrentamento à pandemia de COVID-19 em uma perspectiva de rede.

Nos momentos de crise, a sistematização e o compartilhamento de experiências construídas em diferentes cenários fornecem mais subsídios para replicação e discussão em busca da contenção da disseminação do novo coronavírus e fortalecimento do Sistema Único de Saúde (SUS)¹.

O trabalho foi elaborado em etapas durante os meses de junho, julho, agosto e setembro de 2020, contando com contribuições da rede de hospitais por meio da Câmara Técnica de Vigilância em Saúde (CTVS) (Figura). Esta Câmara foi constituída em março do ano em curso e tem como uma de suas responsabilidades o apoio à promoção de ações de vigilância em saúde e à segurança do paciente nos hospitais da rede relativas a eventos de saúde pública.

Na primeira etapa, a definição de escopo e do tipo de documento foi discutida em reuniões da CTVS conduzidas no aplicativo Teams®.

Para elaboração da minuta do guia na segunda etapa, foi realizado levantamento de publicações referentes ao tema nos endereços eletrônicos da OMS, dos Ministérios da Saúde e da Educação, da Anvisa, do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (CBC) e das Sociedades Brasileiras de Anestesiologia e de Endoscopia Digestiva. Esse levantamento e a construção da minuta foram realizados pela equipe de Gestão da Qualidade da administração central da rede de hospitais.

A minuta foi, então, enviada para a CTVS para contribuições, as quais foram analisadas posteriormente e incluídas. A validação, a aprovação da versão final e a publicação do guia ocorreram em setembro de 2020.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Guia para retomada das atividades eletivas durante a pandemia de COVID-19 foi estruturado em quatro tópicos, sendo o

segundo tópico, referente às recomendações, dividido em outros 11 para detalhamento das ações a serem seguidas para retomada segura de cada atividade (Quadro 1). Nos apêndices do guia, foram disponibilizados modelos de formulários para triagem de sintomas respiratórios de pacientes no pré-operatório e internados, bem como de seus acompanhantes.

Por se tratar de hospitais de ensino e dada sua complexidade de relações, as orientações incluíram não só atividades assistenciais, mas também práticas de ensino e administrativas.

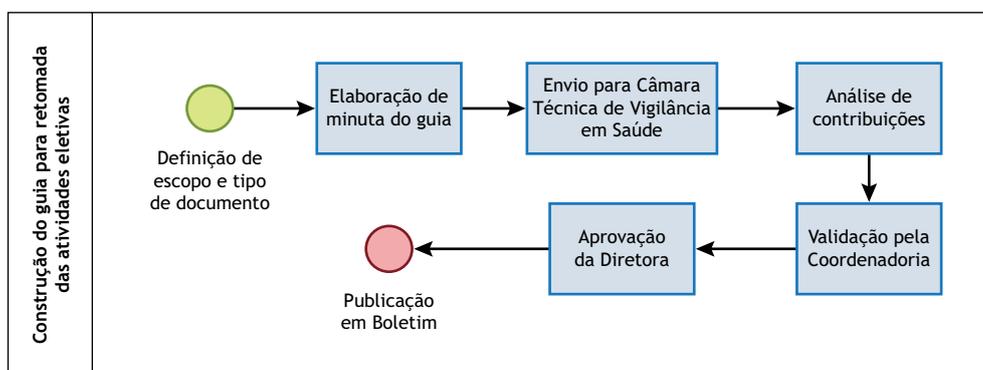
As estratégias para retomada das atividades eletivas descritas no guia podem ser categorizadas em quatro etapas típicas da gestão de projetos: organização, planejamento, implantação e monitoramento. Apesar de o guia não apresentar esta estrutura em etapas, esta categorização auxilia na clarificação do caminho a ser percorrido pela equipe dos hospitais (Quadro 2).

A primeira etapa envolve a organização, na qual a equipe de planejamento deve ser definida. Faz-se importante que esta equipe seja multidisciplinar e envolva os diferentes setores e instâncias do hospital. Ela será responsável por discutir as estratégias para retomada das atividades eletivas na instituição, elaborar o plano de ação, auxiliar na sua implantação e monitorá-lo.

A segunda etapa refere-se ao planejamento e inclui ações de vigilância epidemiológica, avaliação interna do hospital, identificação de casos e serviços prioritários a serem retomados, definição de critérios, fluxos e responsabilidades.

Nesta etapa, as orientações nacionais e o plano de retomada responsável das Secretarias Municipal e Estadual de Saúde de onde se situa o hospital devem ser considerados visto que a ocorrência da COVID-19 não tem uma distribuição uniforme no país⁹. O momento para a retomada das atividades eletivas deve ocorrer, preferencialmente, após análise epidemiológica com a redução sustentada na taxa de novos casos da COVID-19 durante, pelo menos, 14 dias consecutivos na área geográfica de Base Populacional.

Além disso, devem ser realizadas análises da capacidade hospitalar, como ocupação de leitos, disponibilidade de profissionais



Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

Figura. Processo de construção do Guia para retomada das atividades eletivas na rede de hospitais de ensino durante a pandemia da COVID-19.



Quadro 1. Estrutura do guia para retomada das atividades eletivas na rede de hospitais de ensino durante a pandemia da COVID-19.

1.	Introdução e Objetivo				
2.	Recomendações	2.1.	Cuidados Gerais		
		2.2.	Controle Universal da Fonte		
		2.3.	Atendimento de Urgência e Emergência		
		2.4.	Consultas Ambulatoriais		
		2.5.	Acompanhamento multiprofissional de pacientes internados e atividades administrativas em áreas de internação		
		2.6.	Cirurgias Eletivas	2.6.1.	Pré-Operatório
				2.6.2.	Intraoperatório
				2.6.3.	Pós-Operatório
				2.6.4.	Testagem de pacientes para procedimentos cirúrgicos
		2.7.	Fortalecimento da realização de teleconsultas para atendimento a pacientes ambulatoriais e acompanhamento de pacientes cirúrgicos		
		2.8.	Atividades de Ensino, Pesquisa e Extensão		
2.9.	Medidas Internas				
2.10.	Planejamento de estoques de produtos para saúde, incluindo fornecimento de equipamentos de proteção individual (EPI) adequados para toda a equipe do serviço de saúde, e de medicamentos				
2.11.	Monitoramento da retomada das atividades				
3.	Expectativa				
4.	Referências				
-	Apêndice A - Checklist para triagem de sintomas respiratórios				
-	Apêndice B - Checklist pré-operatório para triagem de sintomas respiratórios				

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

de saúde, insumos (medicamentos, produtos para saúde e equipamentos), exames e procedimentos para atender a demanda assistencial. Registre-se que a falta de anestésicos é realidade constada e de conhecimento geral relatada pela Anvisa e pelo Ministério da Saúde diante do consumo e das dificuldades de produção enfrentadas pela indústria farmacêutica durante a pandemia¹⁷. Portanto, é imprescindível que este cenário seja estudado, bem como sejam avaliadas alternativas terapêuticas, caso necessárias.

A disponibilidade de testes RT-PCR para testagem de profissionais e pacientes e a infraestrutura local instalada no hospital para realização destes testes também são pontos a serem considerados neste processo. Neste momento, não se recomenda trabalhar com testes rápidos ou testes sorológicos para definir quais profissionais poderão participar das atividades eletivas e nem testagem de rotina para profissionais assintomáticos².

No planejamento, também deve-se levar em conta as atividades a serem priorizadas no plano de retomada. A orientação é iniciar pelas atividades que agreguem menor risco de transmissão da COVID-19 e que possuam maior impacto, prevenindo a adoção de medidas para redução do risco de transmissão da COVID-19 e garantindo a resolubilidade da demanda de rotina, bem como a demanda reprimida.

A retomada das atividades eletivas suspensas deve ocorrer de forma gradual para que o risco de contaminação intra-hospitalar e ambulatorial seja diminuído e a segurança do paciente e do trabalhador sejam preservadas. As medidas de biossegurança

devem ser aprimoradas, considerando, sobretudo, a possibilidade de transmissão da COVID-19.

Toda a programação cirúrgica deve ser avaliada em relação aos riscos, prioridades e recursos considerando ainda que: (a) pacientes com COVID-19 apresentam maior morbimortalidade no período pós-operatório, sendo que análise recente demonstrou que 44,1% dos pacientes necessitaram de UTI e a taxa de mortalidade após admissão na UTI foi de 20,5%; (b) otimização da alocação de recursos e espaços, principalmente leitos de terapia intensiva, para a demanda decorrente da pandemia⁹.

Faz-se importante definir um cronograma do retorno das atividades ambulatoriais, apoio diagnóstico e atividades cirúrgicas em diversas especialidades orientando a sequência de retorno das atividades com a previsão de datas. Frisa-se a importância de se ter cautela nos prazos estabelecidos levando-se em consideração os riscos associados aos pacientes e profissionais de saúde em um contexto de saúde pública.

A terceira etapa trata da implantação do plano de ação e envolve como estratégias a comunicação e educação, a adequação de práticas e fluxos.

O monitoramento é a quarta e última etapa e inclui a vigilância em saúde como estratégia para o plano de retomada das atividades eletivas. Dada a incidência ainda crescente da COVID-19 em muitas cidades e regiões brasileiras, a retomada das atividades eletivas pode conduzir ao aumento do número de casos e internações, sendo necessário monitoramento constante para



Quadro 2. Estratégias para retomada das atividades eletivas segundo etapas.

Etapa	Estratégia	Ação	Observações
Organização	Definição de equipe de planejamento	Instituição de Grupo de Trabalho de Planejamento da Retomada das Atividades Eletivas ou delegação de responsabilidade para o COE	Composição mínima: representantes da Superintendência, Gerências Administrativa, de Ensino e Pesquisa, de Atenção à Saúde, Divisões de Enfermagem, Médica, Unidades de Cirurgia, e de Gestão do Atendimento Ambulatorial, Setores de Regulação e Avaliação em Saúde, de Gestão da Qualidade e Vigilância em Saúde, de Suprimentos e de Farmácia
	Elaboração de plano de ação	Elaboração em um ou mais documentos, seguindo as etapas do processo de retomada	Conteúdo conforme informações deste quadro. Incluir cronograma para retomada gradual
Planejamento	Vigilância epidemiológica	Avaliação do cenário epidemiológico do estado e município	Capacidade de resposta da RAS
			Aspectos socioeconômicos e culturais dos territórios
			Orientações emitidas pelas autoridades locais e órgãos de saúde
			Análise epidemiológica: redução sustentada na taxa de novos casos de COVID-19 durante, pelo menos, 14 dias consecutivos na área geográfica de Base Populacional
		Avaliação do cenário no hospital	Número de novos casos e de óbitos
	Avaliação interna do hospital	Levantamento do perfil assistencial existente	Oferta de consultas, exames e procedimentos para repactuação com os gestores de novos quantitativos a serem atendidos de forma gradativa
			Aprimoramento da proteção de pacientes clinicamente mais vulneráveis à COVID-19
		Verificação dos recursos disponíveis	Disponibilidade de insumos: saneantes, medicamentos, produtos para saúde, incluindo EPI e equipamentos
			Previsão de disponibilidade de testes validados e adequados (para pacientes e profissionais)
		Análise da infraestrutura para as atividades	Estrutura adequada para higienização das mãos com água e sabonete líquido ou preparação alcoólica
			Barreiras físicas para reduzir a exposição ao vírus SARS-CoV-2, como janelas e barreiras de vidro ou plástico (Áreas de triagem, recepção, balcão de atendimento no pronto-socorro ou na janela da farmácia)
			Infraestrutura tecnológica necessária à consulta virtual/remota e à segurança da informação (equipamentos nos consultórios, sistemas funcionantes e interligados)
			Sala de espera e salas de aula: distância mínima de 1 metro entre as cadeiras, ventilação adequada
	Avaliação da disponibilidade de pessoal proporcional ao aumento de volume de trabalho	Considerar equipe assistencial, serviço de limpeza, engenharia, processamento e esterilização dos materiais e equipamentos etc.	
	Análise da capacidade hospitalar	Número de leitos ocupados	
		Disponibilidade de leitos nas áreas destinadas para coorte de pacientes suspeitos e confirmados de COVID-19, de leitos de UTI e equipamentos de suporte à vida	
		Disponibilidade de serviços de apoio: central de exames de imagem, patologia, capacidade de testagem para COVID-19 dos laboratórios	
Identificação de casos e serviços prioritários a serem retomados	Avaliação da urgência do atendimento ou intervenção e do risco associado	Utilização da matriz 2x2 e outras ferramentas e documentos. Verificação do potencial de necessidade de leitos em UTI no pós-operatório	
	Identificação de recursos requeridos	Uso de sangue e derivados, medicamentos e produtos para a saúde disponíveis	
	Definição de prioridades	Listas de espera cirúrgica; de casos cancelados e adiados anteriormente; priorização de especialidades (oncologia, transplante, trauma, cardíaca etc.) ou de pacientes em sofrimento (por exemplo: dor severa). Relação com os serviços contratualizados com o gestor do SUS	
Definição de critérios	De admissão de pacientes	Pacientes que permanecerem assintomáticos e em quarentena por 14 dias antes da admissão e, quando possível, apresentarem resultado negativo do teste RT-PCR antes da admissão em período determinado pela equipe da CCIRAS do hospital	
	De classificação de risco	Para identificação e pronto atendimento dos casos	
Definição de fluxos	Disponibilização de protocolos, fluxos e instruções de trabalho ou Procedimentos Operacionais Padrões (POP)	Para identificação, medidas de prevenção e controle de infecção, entre outras atividades. Obrigatoriedade dos termos de consentimento de cirurgia e anestesia, com ciência de que o procedimento será realizado durante a pandemia de COVID-19	

continua



continuação

Etapa	Estratégia	Ação	Observações
Planejamento	Definição de responsabilidades	Designar funcionários responsáveis por identificar situações potencialmente perigosas no intuito de agir rapidamente para mitigação dos riscos	Por exemplo: falhas nos procedimentos de biossegurança, uso ou descarte de EPI
		Definição de coorte de profissionais em áreas de pacientes com COVID-19 e de suspeitos	A equipe de profissionais que atua na assistência de pacientes com COVID-19 deve ser preferencialmente diferente da que atua com pacientes suspeitos de COVID-19, bem como distinta da que atua no atendimento a outros pacientes
Implantação	Comunicação e Educação	Divulgação do Plano de Retomada	Para todos os profissionais e alunos
		Reforço às campanhas de conscientização e estratégias de comunicação visual	Uso obrigatório de máscara de proteção
			Higienização das mãos
			Distanciamento social
		Capacitação continuada dos trabalhadores e profissionais de saúde	Incluir todas as etapas do processo (por exemplo: recepção, higienização do ambiente, identificação de casos suspeitos etc.)
	Marcações e sinalizações para auxiliar na manutenção do distanciamento entre profissionais, pacientes e acompanhantes	Placas de acrílico, faixa no piso etc.	
	Adequação de práticas	Organização e agendamento das atividades (otimização da agenda quanto a horário, sala e equipe)	Consultas em sequência do mesmo paciente para o mesmo dia nas diferentes especialidades
			Flexibilização da agenda: horários e dias alternativos dos usuais (horários antecipados, fins de semana, horários noturnos)
			Espaçamento maior de horário entre pacientes
			Reagendamento de consultas de pacientes sintomáticos respiratórios
			Não realizar mutirões
			Avaliação do estado de saúde do paciente no pré-operatório, por teleatendimento
		Consultas ambulatoriais virtuais remotas e multiprofissionais	Predefinição de casos e perfis elegíveis a esse tipo de atendimento
		Telemedicina na avaliação pós-operatória	
		Reuniões de equipe multidisciplinares virtuais	Utilização de plataformas digitais institucionalmente estabelecidas
		Reavaliação do tempo de permanência hospitalar	Alta precoce para pacientes com sintomas leves
			Acompanhamento domiciliar para aqueles que não necessitam de internação
		Planejamento de atividades à beira-leito	Agrupamento de atividades para minimizar o número de entradas no quarto, área e box do paciente
	Avaliação criteriosa da prescrição medicamentosa (principalmente em relação aos horários), rotina de coleta e realização de exames diários e da prescrição de cuidados		
	Intervalos de equipe diferenciados	Limitar a densidade de profissionais em áreas específicas, como, vestiários, áreas de repouso, copas e refeitórios	
	Adequação de fluxos	Adequação dos fluxos e processos associados às atividades eletivas	Redução do fluxo de funcionários e pacientes
		Limitação de pontos de entrada ao hospital, de horários de visita e de acompanhantes	Estratégias para maior controle e triagem de sintomas respiratórios e redução de fluxo de pessoas
		Triagem de sintomáticos respiratórios em pacientes, acompanhantes e visitantes	Formulários de checagem
			Aferição da temperatura
		Isolamento imediato de pacientes com diagnóstico positivo ou que apresente sintomas após admissão	Fornecer máscaras cirúrgicas na entrada do pronto atendimento para pacientes com sintomas respiratórios
		Ampliação da realização de testes para COVID-19	Para pacientes e profissionais sempre que possível
	Intensificação da limpeza e desinfecção do ambiente hospitalar e de ambulância	Recomendações da OMS por tipo de área e da Anvisa	

continua



continuação

Etapa	Estratégia	Ação	Observações
Monitoramento	Vigilância em saúde	Vigilância de soroprevalência e soroconversão	Inclusão de pacientes e equipe de profissionais
		Vigilância de eventos adversos ao longo do tempo	Planejamento de ações para recuar nos atendimentos eletivos caso necessário
		Acompanhamento da publicação de novas normativas e atualizações	Verificação diária e contínua de resoluções e notas técnicas da Anvisa, Ministério da Saúde, Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde
		Vigilância ativa e passiva dos colaboradores do hospital	Avaliação diária e contínua para identificação de sintomas de suspeição para COVID-19 (aferição de temperatura, questionários)
		Análise de indicadores específicos da COVID-19	Avaliação do cenário epidemiológico na área geográfica de Base Populacional
		Acompanhamento da disponibilidade de recursos	Medicamentos, insumos e produtos para a saúde

Fonte: Elaborado pelos autores, a partir das informações do Guia para Retomada das atividades eletivas durante a pandemia de COVID-19, 2020. COE: Centro de Operações de Emergências; RAS: Rede de Atenção à Saúde; EPI: equipamento de proteção individual; UTI: unidade de terapia intensiva; CCIRAS: Comissão de Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde; OMS: Organização Mundial da Saúde; Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

que ações de recuada possam ser implantadas rapidamente caso necessário¹⁵. Os efeitos só serão percebidos cerca de duas semanas após implantação, e, caso sejam necessárias adequações, um período equivalente será necessário para que os resultados sejam evidenciados¹⁵.

CONCLUSÕES

As estratégias para a retomada das atividades eletivas em uma rede de hospitais públicos de ensino no Brasil diante da pandemia da COVID-19 foram descritas neste estudo, bem como a estrutura do guia construído. As estratégias planejadas foram categorizadas conforme etapas da gestão de projetos para melhor compreensão de como esta ação pode ser conduzida sem afetar a continuidade do atendimento às urgências e às emergências atualmente em andamento nos hospitais de ensino do país.

Verificou-se a importância das ações de vigilância em saúde hospitalar nas diferentes etapas do plano de retomada.

No âmbito do trabalho desta rede de hospitais, as próximas etapas incluem: o apoio da gestão para o processo de construção dos Planos de Ação; a implantação e o monitoramento do processo de retomada das atividades eletivas durante a pandemia da COVID-19.

Dada a diversidade de hospitais existentes na rede e de cenários epidemiológicos, cada hospital deve elaborar e manter atualizado seu plano de ação de retomada das atividades eletivas, considerando as variáveis que interferem em sua realidade.

O relato desta experiência poderá auxiliar outras organizações na definição de estratégias para a retomada segura de suas atividades sem prejuízo à assistência e saúde da população.

REFERÊNCIAS

- Ribeiro MA, Araújo Júnior DG, Cavalcante ASP, Martins AF, Sousa LA, Carvalho RC et al. (Re)organização da atenção primária à saúde para o enfrentamento da COVID-19: experiência de Sobral CE. *Aps Rev.* 2020;2(2):177-88. <https://doi.org/10.14295/aps.v2i2.125>
- Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares - Ebsers. Guia para retomada das atividades eletivas durante a pandemia da COVID-19. Boletim de Serviço 896. 4 set 2020 [acesso 26 set 2020]. Disponível em: https://www.gov.br/ebsers/pt-br/acesso-a-informacao/boletim-de-servico/sede/2020/boletim_servico_896_04_09_2020.pdf
- Silva LED, Cohen RV, Andrade JC, Szegő T, Santo MA, Ramos AC et al. The recommendations of the brazilian college of surgeons and the brazilian bariatric and metabolic surgery societies on the return of bariatric and metabolic operations in geographic regions of the country where the procedures have been allowed by local policies, in the period of COVID-19 pandemic. *Rev Col Bras Cir.* 2020;47:1-10. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20202640>
- Silva LE, Cohen RV, Rocha JLL, Hassel VMC, Von-Bahten LC. Elective surgeries in the new normal post-COVID-19 pandemic: to test or do not test? *Rev Col Bras Cir.* 2020;47:1-7. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20202649>
- Pan American Health Organization - PAHO. Reorganização e expansão progressiva dos serviços de saúde para resposta à pandemia de COVID-19. Washington: Pan American Health Organization; 2020 [acesso 25 ago 2020]. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52068>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020 [acesso 25 ago 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+T%C3%A9cnica+n+04-2020+GVIMS-GGTES-ANVISA/ab598660-3de4-4f14-8e6f-b9341c196b28>



7. Conselho Federal de Medicina - CFM. Combate à COVID-19: recomendação aos CRMs sobre avaliação dos atendimentos eletivos. Brasília: Conselho Federal de Medicina; 2020[acesso 25 ago 2020]. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/images/stories/pdf/recomendacao-cfm-atendimentos-eletivos.pdf>
8. Brasil. Lei Nº 14.019, de 2 de julho de 2020. Altera a lei Nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, para dispor sobre a obrigatoriedade do uso de máscaras de proteção individual para circulação em espaços públicos e privados acessíveis ao público, em vias públicas e em transportes públicos, sobre a adoção de medidas de assepsia de locais de acesso público, inclusive transportes públicos, e sobre a disponibilização de produtos saneantes aos usuários durante a vigência das medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente da pandemia da COVID-19. Diário Oficial União. 8 set 2020.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Orientações para a prevenção e o controle das infecções pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) em procedimentos cirúrgicos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020[acesso 25 ago 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+t%C3%A9cnica+06-2020+GVIMS-GGTES-ANVISA/40edaf7d-8f4f-48c9-b876-bee0090d97ae>
10. Pan American Health Organization - PAHO. Manutenção de serviços essenciais de saúde: orientação operacional para o contexto da COVID-19: orientação provisória. Washington: Pan American Health Organization; 2020[acesso 25 ago 2020]. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52363/OPASWBRACOV19-1920083_por.pdf?sequence=2&isAllowed=y
11. International Labour Organization - ILO. Safe return to work: guide for employers on COVID-19 prevention. Geneva: International Labour Organization; 2020[acesso 25 ago 2020]. Disponível em: http://www.ilo.org/actemp/publications/WCMS_744033/lang--en/index.htm
12. Ministério da Educação (BR). Protocolo de biossegurança para retorno das atividades nas instituições federais de ensino. Brasília: Ministério da Educação; 2020[acesso 25 ago 2020]. Disponível em: <https://www.gov.br/mec/pt-br/centrais-de-conteudo/campanhas-1/coronavirus/CARTILHAPROTOCOLODEBIOSEGURANAR101.pdf>
13. Sociedade Brasileira de Anestesiologia - SBA. Orientação para o retorno das atividades anestésico-cirúrgicas no contexto da COVID-19. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia; 2020[acesso 25 ago 2020]. Disponível em: <https://www.sbahq.org/orientacao-para-o-retorno-das-atividades-anestesico-cirurgicas-no-contexto-da-covid-19/>
14. Moraes RF, Silva LLS, Toscano CM. COVID-19 e medidas de distanciamento social no Brasil: análise comparativa dos planos estaduais de flexibilização. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada; 2020[acesso 24 ago 2020]. Disponível em: <http://repositorio.ipea.gov.br/handle/11058/10165>
15. Conselho Nacional de Saúde - CNS. Plano nacional de enfrentamento à pandemia da COVID-19. Brasília: Conselho Nacional de Saúde; 2020[acesso 25 ago 2020]. Disponível em: <https://frenteplavida.org.br>
16. Biblioteca Virtual em Saúde - BVS. Descritores em ciência da saúde: server: list terms. Brasília: Biblioteca Virtual em Saúde; 2020[acesso 28 de ago de 2020]. Disponível em: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>
17. Conselho Nacional de Secretários de Saúde - Conass. Conass alerta para a falta de medicamentos para sedação de pacientes com COVID-19. Pfarma Coronavírus. 4 jun 2020[acesso 28 ago 2020]. Disponível em: <https://pfarma.com.br/coronavirus/5703-falta-medicamento-covid19.html>

Agradecimentos

Aos profissionais que integram a Câmara Técnica de Vigilância em Saúde que participaram ativamente na construção do guia para a retomada das atividades eletivas na rede de hospitais públicos de ensino.

Contribuição dos Autores

Silva GO, Piuvezam G - Concepção, planejamento (desenho do estudo), análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Sasso MAD - Concepção, planejamento (desenho do estudo), análise e interpretação dos dados. Cunha LMM, Silva TBM, Bezerra INM - 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.



Licença CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (download), copiar, imprimir, compartilhar, reutilizar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à Visa em Debate. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.

Integração ensino e serviço no contexto da pandemia de COVID-19: relato de experiência da práxis dos residentes sanitарistas na vigilância epidemiológica

Integration teaching and service in the context of the pandemic of COVID-19: experience report of the praxis of residents of health in epidemiological surveillance

Isaac Newton Machado Bezerra^{1,*} 

Aline Vanessa da Silva¹ 

Shirley Jackllanny Martins de Farias¹ 

Maria Heloisa Moura de Oliveira¹ 

Andreza Amanda de Araújo¹ 

Thayná Menezes Santos¹ 

Diego Francisco da Silva¹ 

Antônio Flaudiano Bem Leite^{II} 

Fabiana de Oliveira Silva Sousa¹ 

RESUMO

Introdução: Inicialmente identificada na cidade de Wuhan, na China em 2019, a *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) demonstrou-se com um alto poder de disseminação. Devido à potencialidade de contágio, a Organização Mundial da Saúde recomendou aos países medidas de isolamento para evitar aglomerações e diminuir a incidência de casos. Vitória de Santo Antão, município localizado próximo à Região Metropolitana de Recife, neste contexto requereu imprescindivelmente uma atuação da vigilância epidemiológica para elaborar ações e estratégias de contingência nesse cenário sanitário pandêmico. **Objetivo:** Relatar a experiência dos residentes sanitарistas na atuação no setor da vigilância epidemiológica durante o enfrentamento da pandemia de COVID-19. **Método:** Relato de experiência realizado pelos residentes sanitарistas do Programa de Residência Multiprofissional de Interiorização de Atenção à Saúde para fortalecimento da vigilância epidemiológica no enfrentamento da pandemia no município de Vitória de Santo Antão. **Resultados:** Foram criados dois formulários via *Google Forms* com o objetivo de registrar e acompanhar os casos de síndrome gripal, síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e COVID-19 no município. Foi adotada pelo setor de vigilância em saúde a criação de boletins epidemiológicos diários para divulgação dos dados, apresentando as informações mais pertinentes obtidas a partir do monitoramento dos casos de síndrome gripal, SRAG e COVID-19 da população local, sempre comparando com o cenário estadual e federal. **Conclusões:** O cenário de pandemia suscitou uma readequação das atividades dos residentes, ao imprimir sobre esses o desafio de se adequar a um novo contexto epidemiológico, gerando um olhar sobre as necessidades dos territórios e do seu processo de aprendizagem e fortalecendo as ações de vigilância durante o cenário de pandemia.

PALAVRAS-CHAVE: Monitoramento Epidemiológico; Coronavírus; Pandemias; Boletins Informativos

ABSTRACT

Introduction: Initially identified in the city of Wuhan, China in 2019, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), demonstrated itself with a high dissemination power. Due to the potential for contagion, the World Health Organization recommended isolation measures to countries, avoiding agglomerations, reducing the incidence of cases. Vitória de Santo Antão, a municipality located near the Metropolitan Region of Recife, required in this context an essential role of epidemiological surveillance to develop contingency strategies and actions in this pandemic health scenario. **Objective:** To report the experience of health residents working in the epidemiological surveillance sector during the COVID-19 pandemic. **Method:** Experience report carried out by health residents of the Multiprofessional Residency Program for the Interiorization of Health Care to strengthen epidemiological surveillance in the face of the pandemic in the municipality of Vitória de Santo Antão. **Results:** Two forms were created via Google Forms in order to register

^I Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Vitória de Santo Antão, PE, Brasil

^{II} Prefeitura Municipal da Vitoria de Santo Antão, Vitória de Santo Antão, PE, Brasil

* E-mail: isaac.ufrn30@gmail.com



and monitor cases of influenza syndrome, SRAG and COVID-19 in the municipality. The creation of daily epidemiological bulletins for the dissemination of data was adopted by the health surveillance sector, presenting the most pertinent information obtained from the monitoring of cases of SRAG, COVID-19 and Flu Syndrome of the local population, always comparing with the state and federal scenarios. **Conclusions:** The pandemic scenario brought about a readjustment of residents' activities, imposing on them the challenge of adapting to a new epidemiological context, envisioning a look at the needs of the territories and their learning process, strengthening the surveillance actions during the scenario of pandemic.

KEYWORDS: Epidemiological Monitoring; Coronavirus; Pandemics; Periodicals as Topic

INTRODUÇÃO

Inicialmente identificada na cidade de Wuhan, na China em dezembro de 2019, a *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) demonstrou ter de fato um alto poder de disseminação, levando a China de pronto a decretar estado epidêmico no primeiro mês de sua detecção¹. Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) endossou e alertou aos estados membro do contexto de pandemia pelo novo coronavírus (SARV-CoV-2), sendo identificados casos da doença em mais de 100 países².

Com a declaração da OMS ocorreram diversas ações epidemiológicas para disseminar de maneira oportuna e precisa as peculiaridades do vírus e seu comportamento. Nesse aspecto, incluem-se definições de caso, resultados laboratoriais, fonte e tipos de risco, número de casos e de óbitos, condições que afetam a propagação da doença, além de medidas de saúde empregadas, as dificuldades enfrentadas e necessidades de apoio necessário para responder à emergência em saúde pública de importância mundial³.

Devido à potencialidade de contágio apresentada pelo novo coronavírus, a OMS recomendou que os países adotassem medidas de isolamento e evitassem aglomerações, com o objetivo de diminuir a incidência de casos⁴. Até o atual momento, não foram identificados fármacos eficazes para tratar os infectados, logo o reforço de manutenção das medidas de higiene adequadas, o uso de máscaras e, principalmente, o isolamento social vêm sendo as medidas de ação mais efetivas e seguras para conter o avanço da contaminação⁵.

O primeiro caso da doença no Brasil foi notificado em 26 de fevereiro de 2020 em São Paulo, e em Pernambuco (PE), os primeiros registros foram realizados em 12 de março. Até o final da Semana Epidemiológica 34, em 22 de agosto, o país já havia registrado 3.582.362 casos, enquanto o estado pernambucano chegava aos 118.027 casos acumulados⁶.

No município de Vitória de Santo Antão (PE), o primeiro caso de COVID-19 foi identificado em 15 de abril de 2020. Devido ao município se localizar próximo da capital pernambucana, cujo contexto era de concentração da grande maioria dos casos confirmados e por comportar um grande potencial produtivo e comercial com fluxo constante de pessoas de diversos municípios circunvizinhos, a atuação epidemiológica foi imprescindível para elaborar ações e estratégias de contingência oportuna nesse cenário sanitário⁷.

Com o reconhecimento do processo pandêmico da COVID-19, o Brasil precisou adotar medidas de distanciamento social que

afetaram o funcionamento de diversos seguimentos da sociedade, dentre eles o da educação e da saúde. Essas medidas resultaram na suspensão das atividades presenciais pelas instituições de ensino e também geraram consequências diretas no funcionamento dos programas integrados da Estratégia de Saúde da Família, no qual está inserido o Programa de Residência Multiprofissional de Interiorização de Atenção à Saúde (PRMIAS), que, naquele contexto, teria que reorganizar o processo de trabalho para desenvolver suas atividades e continuar atendendo a população⁸. Assim, o objetivo deste trabalho foi relatar a experiência dos residentes sanitários na atuação no setor da vigilância epidemiológica durante o enfrentamento da pandemia de COVID-19 no município de Vitória de Santo Antão.

MÉTODO

Trata-se de um relato de experiência sobre a reorganização da prática do processo de trabalho, entre março e julho de 2020 em meio à pandemia de COVID-19, dos residentes sanitários do PRMIAS do Centro Acadêmico de Vitória da Universidade Federal de Pernambuco (CAV/UFPE) no município de Vitória de Santo Antão.

O município de Vitória de Santo Antão está localizado na zona da mata do estado de PE. Ele possuía uma população estimada de 138.757 habitantes, em 2019, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística⁹. O município possui uma rede de saúde composta de 40 Unidades Básicas de Saúde, com uma cobertura da Atenção Básica de 94,41%, cinco Núcleos Ampliados de Saúde da Família e Atenção Básica, um Centro de Atenção Psicossocial, dois polos do Programa Academia da Saúde, entre outros serviços/estabelecimentos de saúde na rede municipal¹⁰.

Em março de 2020, o município, junto com o CAV/UFPE, recebeu a nova turma de residentes do PRMIAS. Ao todo, o município acolheu um grupo de 16 novos residentes composto por profissionais graduados em: saúde coletiva, enfermagem, psicologia, nutrição, educação física e fonoaudiologia. Após o acolhimento, os residentes foram apresentados à rede de atenção do município e deram início ao processo de integração junto às equipes de saúde da família (ESF) e Núcleo Ampliado de Saúde da Família e Atenção Básica (NASF-AB).

O reconhecimento da gravidade da pandemia de COVID-19 influenciou na suspensão das atividades das instituições de ensino e dos serviços de saúde. Esses fatores, associados à falta



de equipamentos de proteção individual (EPI), levaram a suspensão das atividades presenciais dos residentes do PRMIAS. A interrupção da atuação dos residentes durou alguns dias, enquanto se discutia e se planejavam novos processos de trabalho em que esses profissionais pudessem atuar.

O primeiro grupo de residentes do PRMIAS a retomar as atividades presenciais foram os sanitaristas. Os residentes de saúde coletiva foram inseridos, no dia 23 de março de 2020, na equipe de vigilância epidemiológica (VE) do município para reforçar as ações e as atividades para o enfrentamento da pandemia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O desafio de integrar a equipe da vigilância epidemiológica no contexto de uma pandemia

A inserção dos residentes sanitaristas na VE do município de Vitória de Santo Antão foi realizada com o objetivo de contribuir com o monitoramento dos casos de síndrome gripal, síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e COVID-19.

Com a mudança repentina do território de atuação, foi necessário reorganizar o processo de trabalho, pensando não somente num novo cenário de pandemia, mas também na atuação dos residentes saindo da porta de entrada da rede de saúde (Atenção Primária à Saúde) para o nível central estratégico de gestão (coordenação de VE).

Essa mudança originou novas demandas, tais como: inserção e integração na equipe de vigilância em saúde para organização do processo de trabalho; reorganização dos fluxos (notificações para oportunização dos registros de casos, organização de bancos de dados); análise e devolutivas sobre o processo de notificação e ajustes a fim de evitar falhas e duplicidades de notificações, e,

nesses aspectos, efetivação da melhoria da comunicação entre a atenção básica e a vigilância em saúde. Por fim, produção diária de boletins epidemiológicos informativos sobre a nova doença emergente para subsidiar atuação rápida e estratégica no planejamento contingencial da emergência em saúde pública no âmbito local.

Reconhecendo cenários e organizando processos de trabalho

Como primeira medida de organização dos processos de trabalho foram criados dois formulários via *Google Forms* com o objetivo de registrar e acompanhar os casos de síndrome gripal (Figura 1), SRAG e COVID-19 (Figura 2) dos residentes do município. A ideia foi apresentada à Gerência de Vigilância em Saúde (GVS) e à coordenação da VE do município, visando pactuar operacionalmente a utilização dos formulários eletrônicos *online*, que tiveram como base de formulação os *Fast Track* do Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde¹¹, e na Ficha de Registro Individual - Casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave Hospitalizado, do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (Sivep-Gripe), versão de 27/07/2020¹².

Os dados referentes à planilha de síndrome gripal são registrados a partir das notificações de usuários com sintomas respiratórios leves nas unidades de saúde públicas e privadas (unidade de saúde da família, hospitalares, unidades ambulatoriais em unidades com populações privadas de liberdade e dos setores produtivos, instituições de longa permanência de idosos - ILPI). O registro e a digitação desses dados são realizados pela unidade de registro no ato da identificação dos casos. Porém, no caso dos dados de SRAG e COVID-19, o preenchimento do formulário é realizado pelos residentes e profissionais da VE a partir das fichas de notificação de SRAG.

docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeIqCpdCLzZA6Z_vp3SgFOi0-jGfPz2bzWKKKNy8v3zSoBpA/viewform

SRAG - Monitoramento Covid-19

VIGILÂNCIA DE INFLUENZA POR MEIO DE SRAG-INTERNADA OU ÓBITO POR SRAG:
=> indivíduo de qualquer idade, INTERNADO com SÍNDROME GRIPAL e que apresente
Dispneia OU Saturação de O₂ <95% OU Desconforto Respiratório. Deve ser registrado o
óbito por SRAG independente de internação.

Captação de Registro de SRAG (Covid-19):

- Planilha encaminhada pela I Geres
- GAL (Gerenciador de Ambiente Laboratorial)
- Rumores, desde que conferido pelas duas fontes acima
- Monitoramento diário

Caso de SRAG?

Escolher

Fonte: Coordenação de Vigilância Epidemiológica/Gerência de Vigilância em Saúde/Secretaria de Saúde da Vitória de Santo Antão, 2020.

Figura 1. Recorte do formulário eletrônico *online* tendo como referência base a Ficha de Registro Individual - Casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave Hospitalizado.



Devido à baixa oferta de EPI, causada pelo contexto da alta demanda da pandemia para uso dos profissionais na linha de frente, diversas estratégias de proteção foram adotadas¹³. Dentre elas, a criação dos formulários *online* de notificação para reduzir o risco de contato com material contaminado (papel, pastas de plástico etc.) e possível infecção pelo manuseio desses. A estimativa é de que o vírus possa permanecer até 24 h sobre o papel e até 72 h em plásticos¹⁴.

O município não possui o Registro Eletrônico de Saúde (RES), desta forma, o fluxo de notificações depende do manuseio de material impresso e logística de transporte, o que pode ser uma fonte de contágio, elucidando a importância da adoção do formulário de notificação *online* sugerido e criado pelos residentes.

O RES já é visto em alguns ambientes, comumente chamado de Prontuário Médico Eletrônico (PME) ou Prontuário Eletrônico do Paciente (PEP). A utilização do RES pode fornecer uma base de informações sólidas e relevantes para organização e tomada de decisões baseada na análise do conteúdo presente em seus registros¹⁵. Contudo, sua implantação ou implementação assume um caráter complexo, o que tem levado à incorporação de abordagens da Ciência da Melhoria (*Improvement Science*) para que esse processo possa ocorrer em conformidade com as necessidades dos serviços¹⁶.

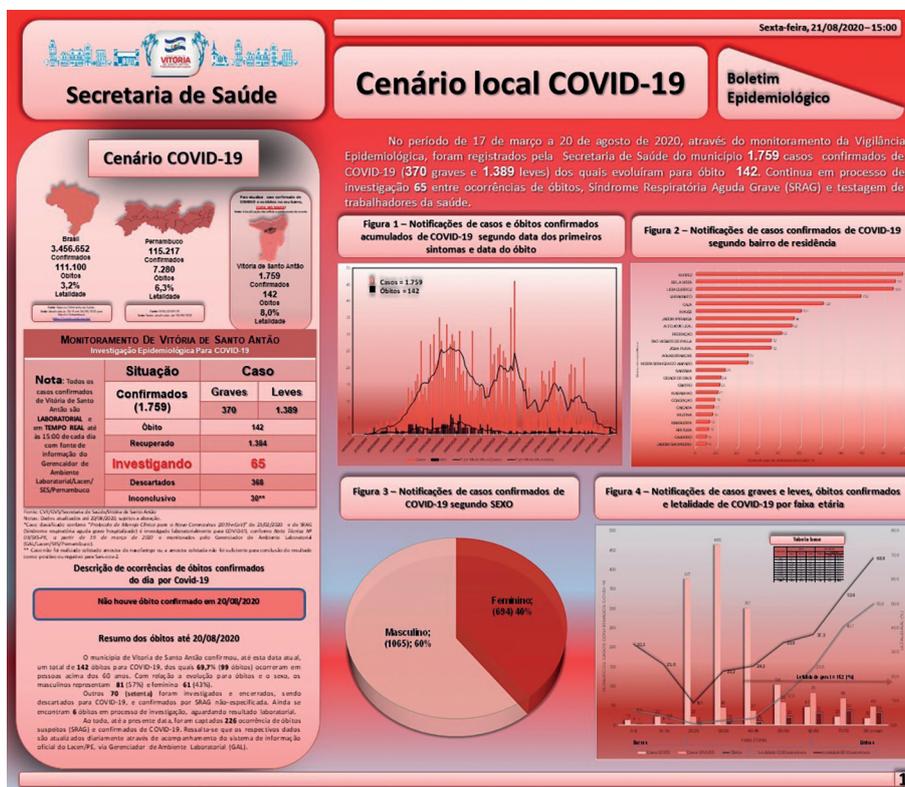
A substituição graduação do papel pelo uso de formulários *online* é uma prática já adotada em algumas repartições¹⁷, incluindo

serviços de saúde. No entanto, esse processo necessita de tempo e de adaptação dos profissionais envolvidos no processo, já que exige uma mudança cultural¹⁸.

Os residentes se organizaram em duplas para acompanhar os registros a partir do banco *online*, cruzando as informações das notificações com os registros realizados nos sistemas *online* do Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica (SISAB)¹⁹ e Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL)²⁰ para retirada das inconsistências, duplicidades e coleta dos resultados laboratoriais dos testes para COVID-19.

Outra estratégia adotada foi a utilização do monitoramento e da busca ativa de casos suspeitos por telefone. A partir das notificações feitas pelas unidades de pacientes com sintomas de síndrome gripal, residentes e profissionais da VE realizavam ligações periódicas para acompanhar a evolução dos sintomas e saber se parentes, colegas de trabalho ou vizinhos estavam apresentando sintomas de gripe e, assim, poderem realizar a notificação dos casos.

Os dados coletados das notificações foram utilizados para a construção do boletim epidemiológico que ocorre em três etapas. A primeira, com atualização dos dados referentes às notificações de síndrome gripal, SRAG e COVID-19. Após atualização das planilhas, era realizada a segunda etapa, a análise dos dados no *software* Microsoft Excel, por meio de procedimentos de estatística descritiva. E por fim, a terceira etapa era a organização dos



Fonte: <https://www.prefeituradavitória.pe.gov.br/site/categoria/covid-19/>.

Figura 2. Parte 1 do boletim epidemiológico com os dados de COVID-19 no município de Vitória de Santo Antão (PE).



resultados e finalização do boletim, com os resultados obtidos apresentados em gráficos e tabelas (Figura 2).

O município não dispunha de boletins de atualização da situação epidemiológica para população. Eles foram adotados pela coordenação das vigilâncias após o início da pandemia, sendo implantados e implementados com o auxílio dos residentes.

Os boletins são produzidos diariamente e apresentam as informações mais pertinentes obtidas a partir dos monitoramentos dos casos de SRAG, COVID-19 e síndrome gripal. São apresentadas as seguintes informações: casos positivos de COVID-19 segundo sexo, faixa etária, grau dos sintomas (leve ou grave), bairro de residência, data do primeiros sintomas; taxa municipal de letalidade; número de curados e de óbitos por COVID-19; casos investigados que foram descartados para COVID-19; casos em investigação e casos inconclusivos. São apresentadas também informações referentes aos casos de síndrome gripal segundo: sexo, unidade notificadora, data da notificação e bairro de residência (Figura 3).

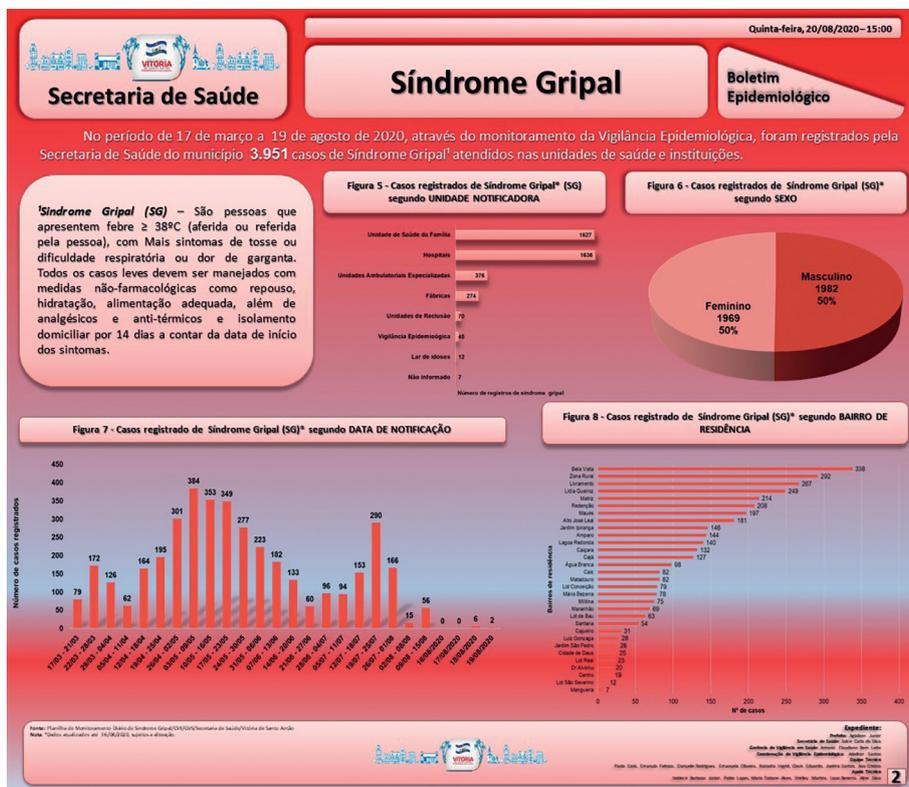
A produção de boletins informativos é de extrema importância e são contempladas pelo Ministério da Saúde como ações de Vigilância em Saúde²¹. Ademais, a captação em tempo oportuno de dados, suas análises e posterior divulgação são estratégias fundamentais para orientação das ações de saúde baseadas em um diagnóstico situacional, efetivo na realidade do território em que se deseja atuar²².

CONCLUSÕES

O cenário de pandemia suscitou uma readequação das atividades dos residentes, imprimindo sobre eles o desafio de se adequar a uma nova realidade, não se esquecendo das necessidades dos territórios e do seu processo de aprendizagem. A oportunidade de atuar junto à VE no monitoramento dos casos suspeitos e confirmados de COVID-19 se mostrou oportuna e de grande valia na construção do conhecimento e atuação dos residentes.

A experiência junto à VE possibilitou aos residentes a ampliação do olhar crítico e sua importância para a formação em saúde. Com o retorno dos residentes ao NASF-AB, estratégias de fortalecimento entre Atenção Básica e Vigilância em Saúde estão sendo estruturadas para que o trabalho que foi iniciado seja expandido até o território onde atuam as ESF, ampliando e capilarizando as ações de enfrentamento à pandemia de forma contínua, contando com o auxílio dos residentes como elo entre os serviços.

Ademais, a análise dos dados e sua divulgação por meio dos boletins epidemiológicos mostraram-se necessárias para manter a população informada sobre os números da doença no município e para nortear as estratégias de enfrentamento a COVID-19 para gestão municipal. Ressaltando que se trata de uma estratégia de informação de baixo custo, porém extremamente efetiva em comunicar e subsidiar ações baseadas em seus levantamentos.



Fonte: <https://www.prefeituradavitoria.pe.gov.br/site/categoria/covid-19/>.

Figura 3. Parte 2 do boletim epidemiológico com os dados de síndrome gripal no município de Vitoria de Santo Antão (PE).



REFERÊNCIAS

1. 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>
2. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):533-4. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
3. Rafael RDMR, Neto M, Carvalho MMB, David HMSL, Acioli S, Faria MGA. Epidemiologia, políticas públicas e pandemia de COVID-19: o que esperar no Brasil? *Rev Enferm UERJ*. 2020;2:1-6. <https://doi.org/10.12957/reuerj.2020.49570>
4. Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS. OMS declara emergência de saúde pública de importância internacional por surto de novo coronavírus. *Bancos de Notícias*. 30 jan 2020[acesso 18 ago 2020]. Disponível em: <https://bit.ly/2zE2mR2>
5. Garcia LP, Duarte E. Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento à epidemia da COVID-19 no Brasil. *Epidemiol Serv Saude*. 2020;29(2):1-4. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742020000200009>
6. Ministério da Saúde (BR). COVID-19 no Brasil. SUS Analítico Dashboard. 24 ago 2020[acesso 24 ago 2020]. Disponível em: <http://susanalitico.saude.gov.br/#/dashboard/>
7. Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco - SES-PE. Plano de convivência e atividades econômicas COVID-19. Recife: Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco; 2020[acesso 15 jul 2020]. Disponível em: <https://www.dropbox.com/s/wqaiw5b9wsdctmv/Plano%20de%20Flexibiliza%C3%A7%C3%A3o%20PE%20Finalizado%20Revisado.pdf?dl=0>
8. Oliveira MAB, Monteiro LDS, Oliveira RDC, Moreira TS, Marques ACF, Silva UMA et al. A prática do núcleo de apoio à saúde da família do Recife no enfrentamento à pandemia COVID-19. *APS Rev*. 2020;2(2):142-50. <https://doi.org/10.14295/aps.v2i2.96>
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Cidades e estados. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2020[acesso 24 ago 2020]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/pe/vitoria-de-santo-antao.html>
10. Ministério da Saúde (BR). Cadastro nacional de estabelecimento de saúde: estabelecimentos. Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 24 ago 2020]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?cnes/cnv/estabpe.def>
11. Ministério da Saúde (BR). *Fast-track* para a atenção primária em locais com transmissão comunitária: fluxo rápido. Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 20 ago 2020]. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/20200407_BOLSO_ver07.pdf
12. Ministério da Saúde (BR). Ficha de registro individual: casos de síndrome respiratória aguda grave hospitalizado. Brasília: Ministério da Saúde; 2019[acesso 14 ago 2020]. Disponível em: http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/cgvs/usu_doc/ficha_sivep_gripe_srag_hospital_enviada_ves_22.05.2019.pdf
13. Silva LS, Machado EL, Oliveira HN, Ribeiro AP. Condições de trabalho e falta de informações sobre o impacto da COVID-19 entre trabalhadores da saúde. *Rev Bras Saude Ocup*. 2020;45:1-8. <https://doi.org/10.1590/2317-6369000014520>
14. 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;382:1564-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
15. Costa JFR, Portela MC. Percepções de gestores, profissionais e usuários acerca do registro eletrônico de saúde e de aspectos facilitadores e barreiras para a sua implementação. *Cad Saude Publica*. 2018;34(1):1-14. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00187916>
16. Portela MC, Pronovost PJ, Woodcock T, Carter P, Dixon-Woods M. How to study improvement interventions: a brief overview of possible study types. *BMJ Qual Saf*. 2015;24(5):325-36. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2014-003620>
17. Hoss DF, Demozzi FS, Onofre SB, Mello JMM. Uso de memorandos eletrônicos para redução do uso de papel em uma instituição de ensino superior. *Geoamb Online*. 2019;(35):218-2. <https://doi.org/10.5216/revgeoamb.v0i35.54498>
18. Silva AB, Guedes ACCM, Síndico SRF, Vieira ETRC, Andrade Filha IG. Registro eletrônico de saúde em hospital de alta complexidade: um relato sobre o processo de implementação na perspectiva da telessaúde. *Cienc Saude Coletiva*. 2019;24(3):1133-42. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018243.05982017>
19. Ministério da Saúde (BR). Sistema de informação em saúde para a atenção básica SISAB, 2018. Brasília: Ministério da Saúde; 2019[acesso 20 ago 2020]. Disponível em: <https://sisab.saude.gov.br/>
20. Ministério da Saúde (BR). Datasus: módulos do sistema. Brasília: Ministério da Saúde; 2011[acesso 24 ago 2020]. Disponível em: <http://gal.datasus.gov.br/GAL/default.php?area=02>
21. Ministério da Saúde (BR). Guia de vigilância epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
22. Silva CSSL, Koopmans FF, Daher DV. O diagnóstico situacional como ferramenta para o planejamento de ações na atenção primária a saúde. *Rev Pro UniverSUS*. 2016;7(2):30-3.

Contribuição dos Autores

Bezerra INM, Silva AV, Farias SJM, Sousa FOS - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Oliveira MHM, Araújo AA, Santos TM, Silva DF, Leite AFB - Aquisição, 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.



Licença CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (download), copiar, imprimir, compartilhar, reutilizar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à *Visa em Debate*. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.

Insumos farmacêuticos ativos irregulares no Brasil: análise descritiva de 2011 a 2019

Irregular active pharmaceutical inputs in Brazil: descriptive analysis from 2011 to 2019

Nubia Naiara Pinto 

Karina Aparecida Resende 

Renê Oliveira do Couto* 

RESUMO

Introdução: Os insumos farmacêuticos ativos (IFA) correspondem à parte farmacológica do medicamento e a demanda por esses produtos tem gerado grandes lucros para as indústrias farmacêuticas. Por fazerem parte essencial da cadeia produtiva de medicamentos, os IFA estão sujeitos à fiscalização pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Brasil. **Objetivo:** Realizar análise descritiva dos IFA recolhidos no Brasil entre 2011 e 2019, por meio do *website* da Anvisa na subseção de “produtos irregulares”. **Método:** Foram obtidos resultados de variáveis denominadas: empresas, motivos, produtos e ações fiscalizadoras. Os resultados foram apresentados como frequências absoluta ou relativa e, dessa forma, traçou-se o perfil descritivo dos insumos irregulares. **Resultados:** A maioria (80,0%) das empresas com IFA recolhidos é de origem internacional, sendo Índia e China os países predominantes. A frequência de inspeções realizadas pela Anvisa nas empresas apresentou forte correlação com a quantidade de insumos apreendidos ($r = 0,89$). As principais motivações de recolhimento de IFA são a deficiência nas Boas Práticas de Fabricação (BPF), ausência de registro e contaminação por nitrosaminas. Dos 95 insumos irregulares avaliados, os antimicrobianos e os anti-hipertensivos (antagonistas de angiotensina II) apresentaram as maiores frequências de recolhimentos. **Conclusões:** A Anvisa está alinhada aos padrões de qualidade de outras agências regulatórias internacionais e tem cumprido com eficiência seu objetivo institucional de garantir e promover a saúde da população brasileira no que concerne à fiscalização de IFA utilizados na produção de medicamentos.

PALAVRAS-CHAVE: Boas Práticas de Fabricação; Gestão da qualidade; Recolhimento de Medicamentos; Vigilância Sanitária

ABSTRACT

Introduction: The active pharmaceutical ingredients (IFA) correspond to the pharmacological part of the medication and the demand for these products has generated great profits for the pharmaceutical industries. As such products are an essential part of the drug production chain, IFA are subject to inspection by the Brazilian National Health Surveillance Agency (Anvisa) in Brazil. **Objective:** To perform a descriptive analysis of the IFAs withdrawn from the Brazilian market between 2011 and 2019, through the Anvisa website in the subsection “irregular products”. **Method:** Results were obtained from variables called: manufactures, motivations, products and inspection actions. The results were presented as absolute or relative frequencies, and thus the descriptive profile of the irregular inputs was drawn. **Results:** The majority (80.0%) of the companies with collected APIs are of international origin, with India and China being the predominant countries. The frequency of inspections carried out by Anvisa in the companies showcased strong correlation with amount of inputs withdraw from the market ($r = 0.89$). The main motivations for withdraw IFA are the deficiency in Good Manufacturing Practices (GMP), absence of registration and contamination by nitrosamines. Of the 95 irregular inputs evaluated, antimicrobials and antihypertensives (antagonists of angiotensin II) had the greatest frequency of withdrawals. **Conclusions:** Anvisa is in line with the quality standards of other international regulatory agencies and has effectively fulfilled its institutional aim of guaranteeing and promoting the health of the Brazilian population with regard to the inspection of IFA used in the production of medicines.

KEYWORDS: Good Manufacturing Practices; Quality Management; Drug Recalls; Health Surveillance

Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Divinópolis, MG, Brasil

* E-mail: rocouto@ufsj.edu.br

Recebido: 14 jan 2020

Aprovado: 14 set 2020



INTRODUÇÃO

Formas farmacêuticas são o resultado da manipulação dos chamados insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dos adjuvantes farmacotécnicos, também denominados insumos inertes ou não ativos^{1,2}. Os IFA são substâncias químicas que apresentam propriedades farmacológicas com finalidade medicamentosa³. O consumo em escala mundial destes insumos, em 2016, atingiu o valor de US\$ 144 bilhões⁴. No Brasil, o mercado para IFA tem se demonstrado bastante aquecido, de modo que entre 2017 e 2018 observou-se aumento de US\$ 1,4 bilhão nas movimentações financeiras deste setor⁵.

Os IFA representam o início da cadeia produtiva da indústria farmacêutica e, para que sejam comercializados, é necessário que os fabricantes atendam a padrões de qualidade². A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é o órgão responsável pelo controle sanitário e por regulamentar a comercialização de IFA no Brasil⁵. Essa fiscalização deve ser rigorosa para garantir que os IFA utilizados atendam às normas de qualidade, de segurança e de eficácia estabelecidas, por exemplo, detecção de impurezas tóxicas, análise físico-química de teor, caracterização de polimorfos etc.⁶

Para alcançar a qualidade exigida, a Anvisa dispõe aos produtores a ferramenta Boas Práticas de Fabricação (BPF). As BPF são um conjunto de regras direcionadas à orientação quanto à produção de insumos e produtos farmacêuticos com padrões de qualidade adequados⁷. Essas regras devem ser atendidas em todas as etapas da produção para garantir eficácia e segurança aos usuários, bem como credibilidade e competitividade às empresas⁸. Para tanto, os IFA devem ser cadastrados antes de serem fabricados e, em seguida, serem submetidos ao registro e à fiscalização^{9,10}.

Os insumos que apresentarem desvio de qualidade perante a Anvisa, como deficiência nas BPF, devem ser recolhidos do mercado⁹. Ademais, se o insumo inadequado for comercializado em medicamentos, estes ainda devem ser recolhidos do mercado de acordo com a Lei n° 6.360, promulgada no dia 23 de setembro de 1976. O recolhimento pode ser voluntário, advindo da empresa fabricante, ou pode ocorrer caso a agência fiscalizadora constate anormalidade do insumo durante a inspeção¹¹.

Após o recolhimento do produto, a Anvisa disponibiliza em seu sítio eletrônico, na subseção “produtos irregulares”, as informações referentes ao processo de confisco do insumo irregular¹². Muito embora seja tema de interesse no contexto da promoção da saúde pública em nosso país, não existe até o momento nenhum trabalho científico dedicado a analisar os motivos que levam ao recolhimento de IFA no mercado farmacêutico brasileiro.

Motivado por esta necessidade técnica e visando ampliar o debate sobre a relevância da atuação da Anvisa e de seu papel institucional de promover a proteção da saúde da população, o objetivo deste estudo foi sintetizar e avaliar descritivamente as informações provenientes do recolhimento de IFA no Brasil entre 2011 e 2019.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo realizado em quatro etapas: i) busca de informações; ii) coleta de dados; iii) organização e análise dos dados; e iv) discussão e divulgação dos resultados. As informações sobre IFA recolhidos no Brasil foram coletadas a partir do sítio eletrônico¹² disponibilizado gratuitamente pela Anvisa, da seguinte forma: no campo de “Atuação”, foi selecionado o item “Fiscalização e Monitoramento”, na sequência o item “Consultas e Serviços” e o subitem “Produtos irregulares”.

Foram selecionadas e incluídas na pesquisa todas as ações de fiscalização (ou seja, apreensão e inutilização, recolhimento, interdição, suspensão, proibição e alterações) de insumos farmacêuticos falsificados e irregulares notificados entre 1º de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2019. Foram excluídos da pesquisa alimentos, saneantes, medicamentos, cosméticos e produtos para saúde presentes no sítio eletrônico.

Foram coletados os dados referentes a: número da resolução específica; data de publicação; produto; lote; empresa; data de fabricação; validade; ação de fiscalização; observação e motivação. Então, todos os dados foram organizados, codificados e duplamente checados em planilha eletrônica. As variáveis empresa, motivo, produto e ação fiscalizadora foram analisadas como descrito a seguir:

- I. Empresas: a primeira etapa determinou o total de empresas que apresentou IFA irregulares. Posteriormente, avaliou-se a frequência que cada empresa foi citada no decorrer de 9 anos (2011-2019). Posteriormente, somou-se o número de empresas que são de origem internacionais e nacional, de forma a identificar quais os países apresentam empresas com IFA recolhidos.
- II. Motivo: foi determinado o total de motivos apresentados como justificativa de classificar os insumos como inadequados. Consecutivamente, cada motivo foi analisado quanto ao número de ocorrências em que foi mencionado, destacando os principais motivos passíveis de causar o recolhimento do material.
- III. Produto: foram contabilizados quantos tipos de insumos, foram confiscados e aqueles descritos como: “todos insumos”. Em seguida, avaliou-se a ocorrência que cada categoria de insumo foi mencionada, obtendo assim os tipos de IFA mais predominantes. Por fim, elaborou-se o panorama da quantidade e tipos de insumos citados por ano.
- IV. Ação fiscalizadora: computou-se o total de ações de fiscalização realizadas no período analisado e, logo após, evidenciou-se quais ações foram mais comumente aplicadas. Entre as ações, a revogação foi analisada de forma individualizada, visando determinar quantas foram classificadas como satisfatórias e insatisfatórias.



Para o resumo, a análise e a interpretação dos dados obtidos, estes foram descritos na forma de frequência absoluta e relativa (%) e apresentados em tabelas e gráficos de pizza e barras verticais. Ainda, para determinação da interdependência entre a frequência anual de inspeções e a quantidade de produtos recolhidos, análises de correlação e regressão linear foram conduzidas pela técnica dos mínimos quadrados, considerando intervalo de confiança de 95%. O resultado foi expresso por meio do coeficiente de correlação de Pearson (r).

Em seguida, procedeu-se à discussão dos resultados perante as resoluções nacionais e estudos encontrados na literatura. O percurso metodológico dessa pesquisa foi respaldado pela Lei Nacional de Acesso à Informação (Lei nº 12.527, de 18 de dezembro de 2011)¹³ e pela Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde¹⁴.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Empresas

A Tabela 1 apresenta o total de empresas contabilizadas e identificadas nos registros de fiscalização da Anvisa entre 2011 e 2019. Destas, 24 foram citadas uma vez, correspondendo a 33,8% do total. Portanto, 66,2% (47) das empresas foram reincidentes, ou seja, apresentaram mais de uma notificação. Isso evidencia a ocorrência frequente de irregularidades e, por consequência, fragilidades sistemáticas na política de qualidade destes fabricantes.

Estudos anteriores a respeito de IFA irregulares são escassos, principalmente no que tange as variáveis analisadas nesse estudo. A elevada margem de identificação reitera a eficiência no recolhimento de informações durante as inspeções e transparência da Anvisa com o público brasileiro. Conforme mostrado na Tabela 1 e levando em consideração o período de análise do estudo, apenas uma vez todas as empresas produtoras de somatomedina C (IGF-I) foram notificadas em conjunto. A literatura mostra que em 2015, a somatomedina C (IGF-I) foi retirada do mercado, dessa forma a Anvisa solicitou que todas as empresas suspendessem a produção desse IFA. Essa medida se tornou necessária já que esse insumo não apresentou avaliação da eficácia terapêutica e, consequentemente, a aprovação da Anvisa para comercialização¹⁵.

Sabe-se que, com a implantação da RDC nº 30, de 15 de maio de 2008¹⁶, todos os IFA devem ser cadastrados para permitir a

identificação dos fabricantes e a rastreabilidade dos insumos comercializados no Brasil. Algumas empresas podem não ter sido cadastradas e, por isso, não foi possível divulgar a identificação do fabricante no portal da Anvisa (Tabela 1).

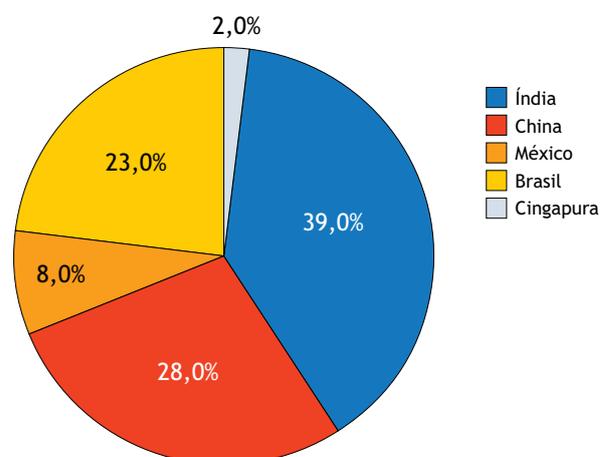
Entre as empresas reconhecidas, 57 são de origem estrangeira e 14 são nacionais. Os países que apresentaram maior prevalência de empresas advertidas foram: Índia (31), China (19) e Brasil (14). Na Figura 1 estão apresentadas as frequências relativas das nacionalidades destas empresas. Estudos demonstraram que ao longo da última década, 90% dos IFA utilizados no Brasil foram provenientes de importações, sendo a maioria de origem asiática^{4,17}. A predominância desses países asiáticos pode ser atribuída à legislação trabalhista menos rigorosa, além de medidas de incentivo à exportação e, muitas vezes, por menor adequabilidade às BPF e por oferecerem os produtos a preços reduzidos^{18,19}.

Em 2012, a agência reguladora estadunidense *Food and Drug Administration* (FDA) intensificou o rigor das inspeções nos produtores de IFA^{18,19}. A Anvisa, alinhada à FDA, também implantou maior rigor ao setor farmacológico⁴. Ainda em 2012, inspecionou 17 empresas chinesas, das quais oito (47,0%) foram reprovadas por desqualificação sanitária¹⁸.

A Figura 2 mostra os estados brasileiros que apresentaram empresas advertidas, evidenciando destaque para São Paulo com seis empresas. Essa dominância está relacionada à concentração do polo farmacológico brasileiro na região Sudeste, com cerca de 81,0% das indústrias produtoras de insumos²⁰. A cidade de Anápolis, localizada no estado de Goiás (região Centro-Oeste) constitui o segundo maior polo farmacológico do Brasil²¹.

Recolhimento de insumos ao longo dos anos

No período analisado foram recolhidos 95 insumos. Observa-se na Figura 3 uma redução gradual de insumos irregulares entre os anos 2011 a 2014. O ano 2019 foi o que apresentou maior número de recolhimento.



Fonte: Portal eletrônico da Anvisa, 2020.

Figura 1. Frequência relativa de empresas com insumos farmacêuticos ativos recolhidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária entre 2011 e 2019 em função da nacionalidade do fabricante.

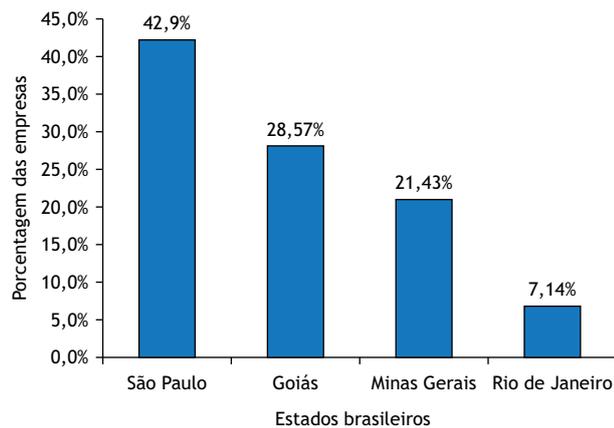
Tabela 1. Valores absolutos e relativos das empresas identificadas e não identificadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária entre 2011 e 2019.

Empresas	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Não descrita no portal da Anvisa*	5	6,5
Todas as empresas**	1	1,3
Identificadas	71	92,2
Total	77	100,0

Fonte: Portal eletrônico da Anvisa, 2020.

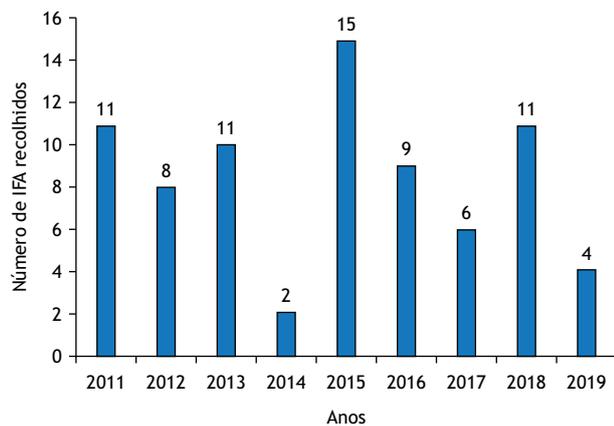
* O termo se refere àquelas descritas pela Anvisa como “desconhecida” ou “não se aplica”.

** Todas as empresas fabricantes da somatomedina C (IGF-I) tiveram produção suspensa.



Fonte: Portal eletrônico da Anvisa, 2020.

Figura 2. Frequência relativa de empresas com insumos farmacêuticos ativos recolhidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária entre 2011 e 2019 em função do estado do fabricante.



Fonte: Portal eletrônico da Anvisa, 2020.

Figura 3. Frequência absoluta dos recolhimentos de insumos farmacêuticos ativos entre 2011 a 2019 no Brasil.

De acordo com a Figura 3, o ano de 2014 apresentou queda de 80,0% na notificação de IFA em relação ao ano anterior. Embora a exportação no país não seja muito significativa, o setor farmacêutico em 2014 arrecadou US\$ 561,4 milhões, valor inferior se comparado ao de 2013, quando o lucro foi de US\$ 642,6 milhões⁵. Isto representa uma queda de 12,7%, que pode ser atribuída a menor produção de insumos adequados ou não ao consumo.

Em 2015 foram recolhidos 12 IFA a mais do que no ano anterior. Esse acréscimo pode estar relacionado ao maior número de inspeções em indústrias farmacêuticas, o qual permitiu detectar uma maior quantidade de IFA irregulares. Nos relatórios disponibilizados pela Anvisa observou-se que, em 2015, 63 empresas foram inspecionadas, ao passo que em 2014 foram 34 empresas^{22,23}.

O aumento de 2015 também pode ser associado à normativa Instrução Normativa (IN) nº 3, de 3 de junho de 2013²⁴, que dispõe o ano de 2014 como o prazo final para efetuar a petição do registro obrigatório dos novos insumos. Algumas empresas podem não

ter se adequado à legislação em tempo hábil, o que resultou no recolhimento de insumos que foram fabricados em desacordo com a legislação no ano de 2015. Outro fator que pode explicar tal volume de recolhimento é o não atendimento à RDC nº 69, de 8 de dezembro de 2014⁷, que dispõe sobre o regulamento de BPF específica para IFA.

Nos anos de 2016 e 2017, as importações de insumos farmacêuticos e medicamentos reduziram-se para US\$ 8,4 bilhões e, em 2018, esse valor atingiu US\$ 9,8 bilhões⁵. O aumento de importações sugere que maiores quantidades de insumos foram fabricadas por nossos parceiros comerciais, o que pode estar associado à produção com desvios de qualidade pelos motivos já relacionados, e culminou no aumento de IFA recolhidos em 2018 (Figura 3).

Foi estimado um crescimento de 10% no mercado farmacêutico global em 2019, sendo considerado o ano de maior crescimento em relação aos últimos cinco anos²⁵. Paralelamente a este cenário econômico favorável, observou-se um aumento no número de inspeções da Anvisa em empresas no setor farmacêutico. Em 2018 e 2019 foram constatadas, respectivamente, 52 e 61 inspeções^{26,27}. Além disso, almejando aumentar o rigor e eficácia de suas ações, por meio da consulta pública (CP) nº 688, de 12 de agosto de 2019, a Anvisa tem discutido novos critérios de certificação de BPF para estabelecimentos internacionais fabricantes de IFA²⁸. Em conjunto, estes fatores podem ser a causa do aumento expressivo do recolhimento de IFA em 2019.

Considerando os resultados obtidos para os anos 2014, 2015, 2018 e 2019, foi determinada uma forte correlação linear ($r = 0,89$) entre o número de inspeções realizadas pela Anvisa e o número de produtos recolhidos do mercado, ou seja, quanto maior o número de empresas inspecionadas, maior o número de produtos irregulares identificados.

Perfil dos insumos irregulares

As classes terapêuticas dos IFA recolhidos pela Anvisa entre 2011 e 2019 no Brasil são apresentadas na Tabela 2. Foram identificados 81 (85,3%) insumos e 14 (14,7%) não foram identificados pelos seus respectivos nomes. Nesses casos, a Anvisa descreveu os IFA não identificados como “todos os insumos”. Dos insumos antimicrobianos foram contabilizados 17 cefalosporinas, três penicilinas, quatro licosaminas, uma quinolona e nove rifampicinas. Os anti-hipertensivos recolhidos são representados somente pela classe dos antagonistas do receptor de angiotensina, sendo 11 valsartanas, cinco losartanas e uma ibersatana. Dentre os anticonvulsivantes foram citadas quatro vezes a fenitoína, uma vez a carbamazepina. Os antagonistas do receptor H_2 corresponderam somente à ranitidina. Os antivirais corresponderam a duas lamivudinas e dois aciclovir, totalizando quatro insumos.

A alta ocorrência de recolhimento de antimicrobianos, além da demanda clínica, também pode ser atribuída à IN nº 3/2013²⁴. Essa normativa declara o registro obrigatório de mais dez insumos, sendo a maioria pertencente à classe dos antimicrobianos e com prazo máximo de petição até 2014. Outro fator a ser considerado é a IN nº 35, 21 de agosto de 2019²⁹, relacionada a BPF de



Tabela 2. Principais classes terapêuticas de insumos farmacêuticos ativos recolhidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária entre 2011 a 2019 no Brasil.

Classe terapêutica	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Antimicrobianos	34	35,8
Anti-hipertensivos	17	17,9
Anticonvulsivantes	5	5,3
Antagonistas do receptor H ₂	5	5,3
Antivirais	4	4,2
Outras classes	30	31,5
Total	95	100,0

Fonte: Portal eletrônico da Anvisa, 2020.

medicamentos estéreis, uma vez que seis cefalosporinas foram recolhidas por estarem em desacordo com essa normativa.

Os anti-hipertensivos foram a segunda classe mais citada. Sabe-se que a transição demográfica provoca crescimento de doenças cardiovasculares, por isso, a demanda por IFA anti-hipertensivos tem aumentado consideravelmente³⁰. A venda dos medicamentos para doenças cardiovasculares liderou o mercado no Brasil em 2016, quando o faturamento das empresas farmacêuticas com a venda destes produtos atingiu R\$ 5,7 bilhões³¹.

Agências fiscalizadoras como a FDA e a *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* (EDQM) têm recolhido do mercado anti-hipertensivos por constatar a presença de nitrosaminas carcinogênicas, principalmente em amostras de valsartana³². Diante da grande ocorrência de contaminação nos antagonistas de receptor de angiotensina II, a Anvisa decretou a RDC n° 283, de 17 de maio de 2019³³ para assegurar o controle de nitrosaminas em insumos comercializados no Brasil.

Em 2019, a contaminação por nitrosaminas foi significativa no insumo ranitidina. A Anvisa, ao acompanhar a contaminação de novos insumos, tem recomendado por nota informativa que todos os fabricantes revisem a rota sintética dos IFA e realizem testes que detectem a presença desse tipo de impureza³⁴.

Os anticonvulsivantes são utilizados para comorbidades psiquiátricas, principalmente as epilepsias. Estima-se que as epilepsias atinjam entre 0,5 a 1,0% da população³⁵. Ainda que utilizados em menor escala do que as classes terapêuticas citadas anteriormente, estes fármacos são fabricados regularmente, devido ao uso contínuo pelo consumidor. As causas mais comuns que culminaram nos recolhimentos de anticonvulsivantes foram a ausência de Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) por parte dos fabricantes ou irregularidade nas BPF¹⁹.

Motivos de recolhimento

Os principais motivos de recolhimento de IFA pela Anvisa de 2011 a 2019 no Brasil são apresentados na Tabela 3. Dos 68 motivos encontrados, 60 (88,2%) se repetiram e oito (11,3%) foram citados só uma vez. O não cumprimento das BPF é o principal motivo para o recolhimento de IFA, seguido da identificação de impurezas potencialmente tóxicas. Um estudo analisou 255 relatórios

de inspeção da Anvisa de empresas produtoras de medicamentos entre 2015 e 2016. Destes, 12,5% foram considerados insatisfatórios por inconformidade com as BPF³⁶. Esses precedentes corroboram com os resultados aqui apresentados.

Durante o processo de inspeção, os estudos de estabilidade deficientes, os controles de qualidades dos IFA inadequados e os relatórios de produções insatisfatórios são as principais causas para inviabilizar a admissão do CBPF. Normalmente, quando a Anvisa encontra deficiências consideradas de menor criticidade e passíveis de resolução, como desvios leves nas BPF, a empresa ganha o prazo de 120 dias para reparar as irregularidades. Entretanto, se for encontrado um total de seis deficiências consideradas graves, o CBPF é recusado de imediato³⁶.

O registro permite o maior rastreamento do insumo e controle sanitário, por isso é obrigatório registrar os IFA junto à Anvisa^{9,37}. A implantação dos registros iniciou-se com a IN n° 15, de 26 de maio de 2009³⁸, e, posteriormente, com a IN n° 3/2013²⁴, e ambas definem prazos para registrar insumos prioritários. Há relatos de que 28,6% das indústrias farmacêuticas inspecionadas apresentam alguma não conformidade com a documentação, incluindo, principalmente, o registro³⁶.

A Anvisa adota elevado rigor quanto às práticas regulatórias para os produtos farmacêuticos, dentre as quais destaca-se, o registro de IFA, o controle de qualidade dos insumos, estudo de estabilidade, detecção de impurezas e relatório completo de produção^{24,36}. Além disso, a agência exige o Estudo de Degradação Forçada (EDF) dos IFA, fundamental para a concessão do registro do produto final, ou seja, o medicamento. O objetivo do EDF é minimizar o risco sanitário por contribuir na garantia da qualidade, da segurança e da eficácia dos produtos^{39,40,41}. Assim, a literatura mostra que a Anvisa notificou, durante inspeções, maior número de resultados insatisfatórios para o mercado de medicamentos do que outras autoridades regulatórias, como a Agência Europeia de Medicamentos (EMA)³⁶.

As nitrosaminas são sintetizadas a partir do ácido nítrico, originando amins secundárias e terciárias, devido à variedade de amins

Tabela 3. Principais motivos para o recolhimento de insumos farmacêuticos ativos com qualidade considerada insatisfatória no Brasil entre 2011 e 2019 de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Motivos	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Não atendimento às BPF	19	27,9
Não atendimento às exigências regulamentares da Anvisa ou não apresenta registro	10	14,7
Suspensão do certificado de adequabilidade pela <i>European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare</i>	10	14,7
Impurezas - nitrosaminas	13	19,1
Outros motivos	16	23,6
Total	68	100,0

Fonte: Portal eletrônico da Anvisa, 2020.

BPF: Boas Práticas de Fabricação; Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.



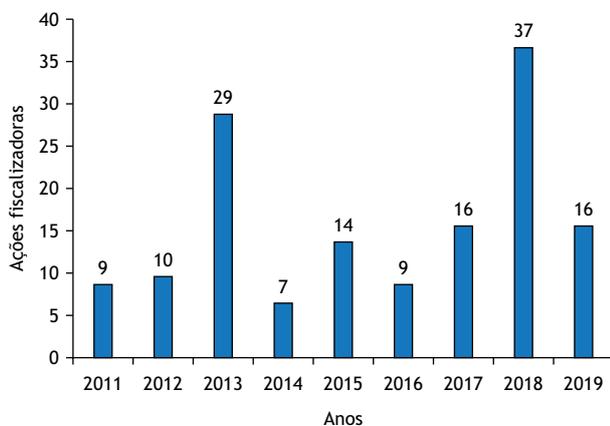
contidas nas matérias-primas. A presença desse agente é comum de ocorrer após períodos extensos de armazenamento, levando à contaminação do insumo⁴². Nos registros avaliados, foram relatados dez casos de identificações de N-nitrosodimetilamina (NDMA) e dois casos de N-nitrosodietilamina (NDEA), as quais apresentam potenciais carcinogênicos quando consumidas a longo prazo.

Estima-se que uma em cada 6 mil pessoas que fazem uso diário e contínuo de medicamento contaminado com nitrosamina por cinco anos poderá desenvolver câncer, principalmente hepático⁴³. Nesse contexto, a Anvisa em conjunto com a FDA e EMA têm instruído a realização de testes de quantificação, além de recomendar a reavaliação das rotas sintéticas de todos os insumos que pertencem a produção da indústria³⁴.

Ações fiscalizadoras da Anvisa

Verificou-se o total de 187 ações fiscalizadoras distribuídas em 17 categorias. Os anos que apresentaram maiores números de ações foram o de 2019 e 2018, seguidos por 2013, conforme demonstra a Figura 4.

As ações de fiscalizações que apresentaram maiores frequências ao longo de nove anos foram: a suspensão de importação e a suspensão de uso. Já uma das que apresentou menor ocorrência foi a suspensão de exportação (Tabela 4).



Fonte: Portal eletrônico da Anvisa, 2020.

Figura 4. Frequência absoluta de ações fiscalizadoras da Agência Nacional de Vigilância Sanitária entre 2011 a 2019 no Brasil.

Tabela 4. Frequências absoluta e relativa das principais ações fiscalizadoras para insumos farmacêuticos ativos realizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária entre 2011 a 2019 no Brasil.

Ação fiscalizadora	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Suspensão de importação	50	26,7
Suspensão de uso	35	18,7
Suspensão de distribuição	33	17,7
Suspensão de exportação	1	0,5
Outras ações	68	36,4
Total	187	100,0

Fonte: Portal eletrônico da Anvisa, 2020.

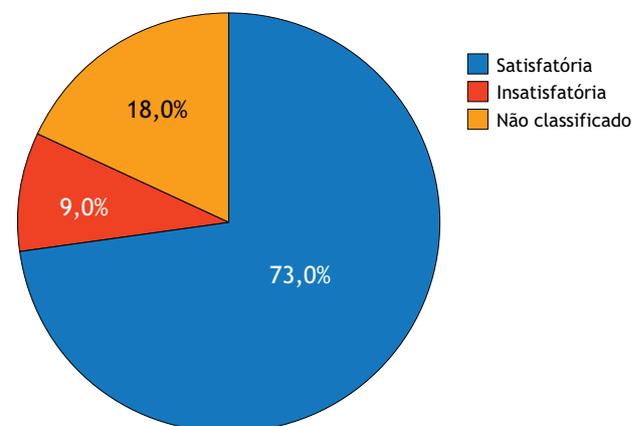
As ações de fiscalização são medidas sanitárias que visam prevenir a população de usar fármacos que trazem riscos à saúde, assegurado pela Lei N° 6.437, de 20 de agosto de 1977⁴⁴. As empresas com regulamentações incoerentes tornam-se passíveis as aplicações das ações fiscais. No geral, são ações preventivas classificadas como suspensão, as quais são adotadas até a empresa regularizar as pendências. No entanto, nos casos de irregularidades graves, como produtos ilegais, a Anvisa pode aplicar ações corretivas que abrangem apreensão e inutilização, proibição de: distribuição, comércio, uso ou divulgação⁴⁵.

Dentre as ações, a suspensão de importação é a mais recorrente (26,5%), o que é compreensível, uma vez que a maioria dos IFA utilizados no Brasil é de origem estrangeira⁴. Em contrapartida, a suspensão da exportação ocorreu apenas uma vez (0,7%), a qual pode ser explicada pela baixa produção de farmoquímicos no Brasil.

No geral, observou-se que o ano que apresentou maior quantidade de empresas advertidas foi também o ano com maior número de ações fiscais citadas. Em 2019, 16 empresas foram notificadas. Em 2018, foram 14 empresas e 12 empresas em 2013. O ano de 2019, apesar de apresentar duas empresas a mais do que 2018, apresentou o dobro de ações, o que pode representar maior rigor. A fabricação de IFA tem atraído cada vez mais atenção das agências regulatórias, sendo objeto de discussão em consultas públicas sobre as BPF e a qualificação de fornecedor^{28,46}.

Foram identificadas 11 revogações, sendo que oito delas resultaram em satisfatórias, por apresentarem adequação correta as exigências da Anvisa e, em duas, não foram encontradas informações a respeito das suas respectivas classificações, conforme apresentado na Figura 5. Em 2016, foi verificado o maior número de revogações, ou seja, quatro (36,0%). Em 2014 e 2019, não foram verificadas revogações. Em contrapartida, foi observada uma revogação para cada ano restante.

A revogação é um processo que permite anular a ação fiscal desde que a empresa retifique as inconformidades notificadas pela Anvisa. Ainda que a maioria das revogações tenha sido satisfatória, apenas 11



Fonte: Portal eletrônico da Anvisa, 2020.

Figura 5. Frequência relativa das revogações relacionadas ao recolhimento de insumos farmacêuticos ativos apresentadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária nos anos de 2011 a 2019, no Brasil.



(14,3%) do total das 77 empresas advertidas passaram pelo processo de revogação. Os dados sugerem que a maioria das empresas não passou por nova inspeção para verificar a readequação à regulamentação.

O ano 2016 foi destaque em quantidade de ações de revogação, cerca de 36,0%. Entretanto, não foi encontrado nenhum embasamento técnico/científico que justifique o predomínio nesse ano. Por outro lado, a ausência de revogação em 2014 pode ser associada à baixa quantidade de empresas notificadas, ou seja, três. Já no ano de 2019, apesar de ter havido o maior número de empresas advertidas, nenhuma delas foram citadas para a ação de revogação.

O presente estudo apresenta limitações relacionadas à ausência de informações ou de estudos comparativos referentes a insumos, ocorrendo um predomínio de estudos sobre os medicamentos. Os dados mostram que a predominância de IFA irregulares ocorre por inconformidades nas BPF. Entretanto, na maioria das ocorrências, a Anvisa não aponta qual(is) item(ns) específico(s) da legislação vigente relativa às BPF não foram cumpridos no ato das inspeções. Para preencher esta lacuna, seria oportuna a disponibilização integral do relatório de inspeção na plataforma digital da Anvisa, visto que estas informações são relevantes e de interesse público. Embora as ações fiscalizadoras sejam citadas, há insuficiência de informações a respeito dos parâmetros utilizados para aplicar determinadas ações, o que limitou a discussão.

CONCLUSÕES

A maior parte dos insumos presentes no Brasil foi de origem estrangeira, uma vez que a importação no setor farmoquímico é mais evidente e ocorre uma predominância dos fabricantes

localizados na China e na Índia. A maioria das empresas advertidas nessa análise foram identificadas, o que demonstra transparência e eficiência por parte da Anvisa.

A frequência de inspeções foi fundamental para detectar irregularidades na produção, já que o maior número de inspeções influenciou a quantidade de IFA irregulares encontrados. As classes terapêuticas com maior predomínio de insumos recolhidos foram os antimicrobianos e anti-hipertensivos.

O principal motivo para o recolhimento de IFA é a deficiência nas BPF. Entretanto, a Anvisa não publicou quais itens específicos da legislação vigente as empresas deixaram de cumprir. Por outro lado, a Anvisa apresenta credibilidade ao elaborar normas regulatórias, as quais são bem ilustradas. Além disso, as ações de fiscalização adotadas estão alinhadas aos padrões de agências internacionais como FDA e EMA.

E notório que a Anvisa tem se mobilizado para atingir excelência no controle sanitário nacional, com destaque para as atualizações de resoluções, condução de debates em consultas públicas e aumento da frequência e rigor das inspeções nas indústrias farmoquímicas.

Em função de seu ineditismo, espera-se que esse estudo contribua para publicações futuras e possa servir como material didático na seara da gestão da qualidade aplicada à produção de IFA. Ademais, é digno de nota que trabalhos acadêmicos como este, contemplando ensino, pesquisa e extensão, contribuem para a formação de profissionais farmacêuticos com visão crítica e multidisciplinar, bem como para o empoderamento da população quanto à qualidade dos IFA utilizados na fabricação de medicamentos no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Silva CCP. Caracterização de estado sólido de insumos farmacêuticos ativos: clorpropamida, nevirapina e dietilcarbamazepina [dissertação]. São Carlos: Universidade de São Paulo; 2010.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Insumos farmacêuticos. *Rev Saude Publica*. 2006;40(2):359-60. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000200027>
3. Pontes AT, Xavier LS, Futuro DO, Peixoto JAS. Uma reflexão da qualidade dos insumos farmacêuticos presentes no mercado brasileiro e seu impacto na produção de medicamentos. In: *Anais do 29º Encontro Nacional de Engenharia de Produção*; Salvador, Brasil. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Engenharia de Produção; 2009[acesso 16 fev 2019]. Disponível em: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:xJxqF___LmC4J:www.abepro.org.br/biblioteca/enegep2009_tn_stp_091_621_13065.pdf&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br
4. Mitidieri TL, Pimentel VP, Braga CA, Pieroni JP. Há espaços competitivos para a indústria farmoquímica brasileira? Reflexões e propostas para políticas públicas. *BNDES Setor* 41. 16 abr 2015[acesso 3 fev 2019]. Disponível em: https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/4286/1/BS%2041%20H%3a1%20espa%3a7os%20competitivos%20para%20a%20ind%3%bastria%20farmoqu%3admica_P.pdf
5. Associação Brasileira da Indústria de Insumo Farmacêutico - Abiquif. Cadeia produtiva farmoquímica-farmacêutica: retomada das exportações perde fôlego. São Paulo: Associação Brasileira da Indústria de Insumo Farmacêutico; 2019[acesso 15 abr 2019]. Disponível em: <http://abiquif.org.br/mercado>
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 359, de 27 de março de 2020. Institui o dossiê de insumo farmacêutico ativo (DIFA) e a carta de adequação de dossiê de insumo farmacêutico ativo (Cadifa). *Diário Oficial União*. 1 abr 2020.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 69, de 8 de dezembro de 2014. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos. *Diário Oficial União*. 9 ago 2014.
8. Abdellah A, Noordin MI, Ismail WAW. Importance and globalization status of good manufacturing practice (GMP) requirements for pharmaceutical excipients. *Saud Phar J*. 2015;23(1):9-13. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.06.003>



9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 57, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências. Diário Oficial União. 18 nov 2009.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 45, de 9 de agosto de 2012. Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos. Diário Oficial União. 10 ago 2012.
11. Macedo I, Reis S, Garrafa V. Vigilância sanitária: recolhimento de medicamentos na legislação brasileira. Rev Bio. 2010;18(3):623-35.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Produtos irregulares. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020[acesso 20 jun 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/produtos-irregulares#/>
13. Brasil. Lei Nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Regula o acesso a informações previsto no inciso 33 do artigo 5, no inciso 2 do parágrafo 3 do artigo 37 e no parágrafo 2 do artigo 216 da constituição federal; altera a lei no 8.112, de 11 de dezembro de 1990; revoga a lei no 11.111, de 5 de maio de 2005, e dispositivos da lei no 8.159, de 8 de janeiro de 1991; e dá outras providências. Diário Oficial União. 19 nov 2011.
14. Ministério da Saúde (BR). Resolução Nº 510, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em ciências humanas e sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana, na forma definida nesta resolução. Diário Oficial União. 24 maio 2016.
15. Ascom. Anvisa suspende a manipulação do insumo somatomedina C. Anvisa Medicamentos. 20 jan 2016[acesso 15 jun 2020]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-suspende-a-manipulacao-do-insumo-somatomedinac/219201?inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp_id%3D101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-2%26p_p_col_count%3D1%26p_r_p_564233524_tag%3Dsomatomedina%2B
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 30, de 15 de maio de 2008. Dispõe sobre a obrigatoriedade de todas as empresas estabelecidas no país, que exerçam as atividades de fabricar, importar, exportar, fracionar, armazenar, expedir e distribuir insumos farmacêuticos ativos, cadastrarem junto à Anvisa todos os insumos farmacêuticos ativos com os quais trabalham. Diário Oficial União. 16 maio 2008.
17. Rodrigues PHA, Costa RDF, Kiss C. A evolução recente da indústria farmacêutica brasileira nos limites da subordinação econômica. Physis. 2018;28(1):1-22. <https://doi.org/10.1590/s0103-73312018280104>
18. Mendes MB. Avaliação da dependência econômica relativa à importação de insumos farmacêuticos ativos para a produção de medicamentos antirretrovirais pelos laboratórios farmacêuticos oficiais do Brasil [monografia]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2013[acesso 16 jun 2020]. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/11129>
19. Arrepia DB. Registro de insumos farmacêuticos ativos: impactos e reflexos sobre as indústrias farmoquímica e farmacêutica instaladas no país [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2013[acesso 16 jun 2020]. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/11628>
20. Costa JCS, Pagotto MC, Casas CNPR, Vargas MA, Barros JC, Bermudez JAZ. Avaliação do setor produtivo farmacoquímico no Brasil: capacitação tecnológica e produtiva. Rev Eletronica Comun Inf Inov Saude. 2014;8(4):443-630. <https://doi.org/10.3395/reciis.v8i4.432>
21. Elias CO, Cunha MF. Avaliação de empresas farmacoquímicas: um estudo de caso goiano sobre percepção de valor. Rev Adm UEG. 2015;6(2):60-71.
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Relatório do exercício da gestão 2014. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2015[acesso 4 maio 2019]. Disponível: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/281258/308532/Relat%25C3%25B3rio%2Bde%2BGest%25C3%25A3o%2B2014.pdf/9cdb3b74-43f4-435c-92d1-221bfe003101>
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Relatório do exercício da gestão 2015. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2016[acesso 4 maio 2019]. Disponível: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33776/2941986/Relat%C3%B3rio+Gest%C3%A3o+-+Exerc%C3%ADcio+2015/3f68f524-6619-4ad1-9f0b-1d93bb52d9eb>
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Instrução normativa Nº 3, de 3 de junho de 2013. Dispõe sobre os prazos e o cronograma para a segunda etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA), definido na resolução da diretoria colegiada Nº 57, de 17 de novembro de 2009, ao quais as empresas estabelecidas no país que exerçam as atividades de fabricar ou importar insumos farmacêuticos ativos e os medicamentos e seus intermediários que os contenham devem ajustar-se. Diário Oficial União. 4 jun 2013.
25. Revista Analytica Online. Indústria farmacêutica segue crescendo em ritmo acelerado. Interfarma Noticias. 24 abr 2020[acesso 16 jun 2020]. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/noticias/2219>
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Relatório de atividades 2018. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019[acesso 16 jun 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/281258/2941545/Relat%C3%B3rio+de+Gest%C3%A3o+Anvisa+2018/08bada09-d3a3-47b7-80fb-ebe08f7fae3>



27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Relatório de atividades 2019. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020[acesso 16 jun 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/281258/2941545/Relatorio+de+Gestao+Anvisa+2019/9a19aaa7-96ae-42fd-93d3-9d9c065271ee>
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Consulta pública N° 688, de 12 agosto de 2019. Critérios para certificação de boas práticas de fabricação para estabelecimentos internacionais fabricantes de insumos farmacêuticos ativos. Diário Oficial da União. 15 ago 2019.
29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Instrução normativa N° 35, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação complementares a medicamentos estéreis. Diário Oficial União. 21 ago 2019.
30. Massa KHC, Antunes JLF, Lebrão ML, Duarte YAO, Chiavegatto Filho ADP. Fatores associados ao uso de anti-hipertensivos em idosos. Rev Saude Publica. 2016;50:1-11. <https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2016050006458>
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Anuário estatístico. medicamento para o coração está entre os mais vendidos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2017[acesso 17 jun 2020]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/medicamento-para-o-coracao-esta-entre-os-mais-vendidos/219201/pop-up?inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp_id%3D101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dpop-up%26p_p_mode%3Dview%26p_r_p_564233524_tag%3Danu%25C3%25A1rio%2Bestat%25C3%25ADstico
32. Secretaria de Salud del Atlántico. Boletín de información de medicamentos del Atlántico. Barranquilla: Secretaria de Salud del Atlántico; 2018[acesso 4 abr 2019]. Disponível em: http://www.atlantico.gov.co/images/stories/salud/farmacovigilancia/BIMA_V6_2_20_18.pdf
33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 283, de 17 de maio de 2019. Dispõe sobre investigação, controle e eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em antagonistas de receptor de angiotensina II. Diário Oficial União. 25 maio 2019.
34. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Anvisa recomenda controle de nitrosaminas por parte dos fabricantes de medicamentos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020[acesso 18 jun 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/2857848/5680794/Nota+informativa+-+Nitrosaminas.pdf/fb31c36a-d205-4613-bef9-668eb7f19538>
35. Maranhão MVM, Gomes EA, Carvalho PED. Epilepsia y anestesia. Rev Bras Anesthesiol. 2011;61(2):242-54. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942011000200013>
36. Geyer ARC, Sousa VD, Silveira D. Quality of medicines: deficiencies found by brazilian health regulatory agency (Anvisa) on good manufacturing practices international inspections. PLoS One. 2018;13(8):1-17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202084>
37. Braga SL. Análise crítica do abastecimento de insumos farmacêuticos importados sob vigilância sanitária [dissertação]. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2017[acesso 16 jun 2020]. Disponível: <https://app.uff.br/riuff/bitstream/1/5967/1/STEF%C3%82NIA%20LEIRIAS%20BRAGA.pdf>
38. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Instrução normativa N° 15, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre os prazos, o cronograma e as prioridades para a primeira etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA), definido na resolução da diretoria colegiada N° 57, de 17 de novembro de 2009, ao qual as empresas estabelecidas no país que exerçam as atividades de fabricar ou importar insumos farmacêuticos ativos devem ajustar-se. Diário Oficial União. 18 nov 2009.
39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 53, de 4 de dezembro de 2015. Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Diário Oficial União. 8 dez 2015.
40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2015[acesso 30 jul 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2738062/Perfil+e+produtos+de+degrada%C3%A7%C3%A3o+em+medicamentos.pdf/c18a4857-9a5c-4292-a1bf-07af6cad6902?version=1.0>
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 171, de 22 de agosto de 2017. Revisa a aplicabilidade da resolução da diretoria colegiada N° 53, de 4 de dezembro de 2015, para alterações pós-registro e os prazos desta resolução para produtos já registrados. Diário Oficial União. 24 ago 2017[acesso 20 jul 28]. Disponível em: http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/KujrW0TZC2Mb/content/id/19254973/do1-2017-08-24-resolucao-rdc-n-171-de-22-de-agosto-de-2017-19254925
42. Galetta A, Schawarz C. Desarrollo y validación de metodología analítica para la cuantificación simultánea de NDMA y NDEA em compuestos sartanes. Montevideo: Megalab; 2019[acesso 18 jun 2020]. Disponível em: <https://d11.com.uy/web/megalabs/plantilla-modelo-01/wp-content/uploads/2019/10/Validaci%C3%B3n-NDMA-y-NDEA-AGENCIA.pdf>
43. Sociedade Brasileira de Hipertensão - SBH. Esclarecimento quanto a presença de impurezas em medicamentos para hipertensão arterial. Notícias.1 ago 2019[acesso 18 jun 2020]. Disponível em: <https://www.sbh.org.br/arquivos/noticias/esclarecimento-quanto-a-presenca-de-impurezas-em-medicamentos-para-hipertensao-arterial/>



44. Brasil. Lei Nº 6.437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Diário Oficial União. 21 ago 1977.
45. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Medicamentos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019[acesso 22 abr 2019]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=284126&_101_type=content&_101_groupId=33864&_101_urlTitle=conheca-a-fiscalizacao-medidas-sanitarias&inheritRedirect=true
46. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Consulta pública Nº 689, de 12 agosto de 2019. Proposta de diretrizes de qualificação de fornecedores relacionados ao regulamento técnico de boas práticas de distribuição e fracionamento de insumos farmacêuticos, aprovado pela resolução da diretoria colegiada Nº 204, de 14 de novembro de 2006. Diário Oficial União. 13 ago 2019.

Agradecimentos

À Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), em Divinópolis, Minas Gerais, Brasil, pela estrutura disponibilizada, e à CAPES, pelo apoio financeiro (Código 001) concedido ao programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFSJ.

Financiamento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Contribuição dos Autores

Pinto NN, Resende KA - Aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Couto RO - 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.



Licença CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (download), copiar, imprimir, compartilhar, reutilizar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à Visa em Debate. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.

Registro e perfil ecotoxicológico de produtos para controle de *Aedes aegypti*

Registry and ecotoxicological data of *Aedes aegypti* control products

Natália Mendes Gomes Magalhães^{1,*} 

Raquel Lima e Silva^{II} 

Laila Salmen Espindola^I 

RESUMO

Introdução: Arboviroses transmitidas pelo *Aedes aegypti* têm grande relevância para a saúde pública, sendo o controle químico do vetor uma importante estratégia de mitigação. Entretanto, o uso intensivo de pesticidas está associado a seleção de insetos resistentes e impacto ambiental. Por isso, é essencial desenvolver e regulamentar novos produtos, eficazes e sustentáveis. **Objetivo:** Descrever os requisitos para regulação de inseticidas e repelentes no Brasil, à luz de orientações internacionais. Comparar os ativos regulamentados no país com os disponíveis nos Estados Unidos (EUA) e União Europeia (UE). Por fim, realizar um levantamento de estudos ecotoxicológicos dos ativos empregados no controle vetorial. **Método:** Revisão narrativa de instrumentos regulatórios nacionais e internacionais, literatura científica, consulta a agências regulatórias e ao ECOTOX Knowledgebase. **Resultados:** As normas brasileiras trazem exigências consoantes com as internacionais. Todos os ativos disponíveis nos EUA têm monografia aprovada pela Anvisa; já a UE mostrou-se mais restritiva. Há menos repelentes tópicos disponíveis no Brasil e na UE, comparando-se com EUA. Muitos dos inseticidas aprovados para controle vetorial representam risco para organismos não alvo. Ainda assim, não identificamos quaisquer estudos para alguns dos produtos no banco de dados pesquisado. **Conclusões:** A UE mostrou-se a agência mais restritiva com relação ao registro de inseticidas. Existe a necessidade de guias com orientações específicas sobre o desenvolvimento de produtos inovadores para o controle do mosquito, bem como de ferramentas de busca com maior transparência na página da agência brasileira. Finalmente, esta revisão reitera a importância de análises ecotoxicológicas mais abrangentes para os produtos em questão, considerando seu potencial dano ambiental.

PALAVRAS-CHAVE: Arboviroses; *Aedes aegypti*; Registro; Inseticidas; Toxicidade

ABSTRACT

Introduction: Arboviruses transmitted by *Aedes aegypti* have big relevance for public health worldwide, with chemical vector control being an important mitigation strategy. Nevertheless, the intensive use of insecticides is associated with resistance and environmental toxicity. That is why it is essential to develop and regulate new products, effective and sustainable. **Objective:** To describe the requirements for regulation of insecticides and repellents in Brazil, in the light of international guidelines. To present, comparatively, the active ingredients approved in Brazil, United States (USA) and the European Union (EU). Finally, to conduct a survey of ecotoxicological studies from active ingredients used for vector control. **Method:** Narrative review of national and international regulatory instruments, scientific literature, consultation with regulatory agencies and assess to ECOTOX Knowledgebase. **Results:** Brazilian requirements are in line with international standards. All insecticides active ingredients available in the USA have a monograph approved in Brazil by the National Health Surveillance Agency; the EU was more restrictive. There are fewer topical repellents available in Brazil and in the EU, compared to the USA. Many of the insecticides approved for vector control pose a risk to

^I Laboratório da Farmacognosia, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^{II} Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, DF, Brasil

* E-mail: nataliamendesgomes@gmail.com

Recebido: 20 jan 2020

Aprovado: 05 nov 2020



non-target organisms. However, we did not identify studies for some of them in the researched database. **Conclusions:** The EU seems to be the most restrictive agency when it comes to registering insecticides. Specific guides on development of innovative products for vector control are needed, as well as greater transparency in research instruments at the Brazilian agency website. This review also reiterates the necessity of more ecotoxicological analysis regarding insecticides, considering their potential environmental hazard.

KEYWORDS: Arboviruses; *Aedes aegypti*; Registry; Insecticides; Toxicity

INTRODUÇÃO

Arboviroses, como dengue, zika, chikungunya e febre amarela, são doenças infecciosas tropicais significativamente impactantes para a saúde pública e possuem como principal vetor o mosquito *Aedes aegypti*^{1,2}. Nas últimas duas décadas, dengue e chikungunya tornaram-se as arboviroses de maior impacto mundial, devido ao aumento de casos de transmissão. No Brasil, dados de 2016 revelaram que a dengue foi a doença de maior relevância sanitária no período, tendo afetado cerca de 1,5 milhão de pessoas entre 2015 e 2016³. Em 2019, até o mês de agosto, foram registrados mais de 1,4 milhão de casos da doença⁴.

Os tratamentos disponíveis para essas arboviroses ainda são bastante limitados, restringindo-se ao controle dos sintomas. Atualmente, apenas a vacina contra febre amarela é bem estabelecida⁵. Nesse contexto, as formas mais eficazes de mitigação dessas doenças são os controles mecânico, biológico e químico dos insetos vetores⁶.

O controle mecânico tem como principal objetivo eliminar criadouros, principalmente por ações de saneamento básico. Já o controle biológico pode ser implementado utilizando-se predadores ou patógenos capazes de reduzir a população vetorial ou a transmissão dos agentes etiológicos dessas doenças. Um destaque de controle biológico é o uso da bactéria *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti), que apresenta relevante atividade larvicida⁶. Uma forma inovadora de controle é a infecção de *Ae. aegypti* com bactérias do gênero *Wolbachia*, que proporcionam redução na transmissão dos arbovírus pelo mosquito⁷.

Outra técnica de controle biológico envolve modificações genéticas do mosquito macho. A alteração é capaz de reduzir a população de mosquitos selvagens, ao gerar proles que não atingem a fase adulta. Apesar de promissora, a iniciativa ainda é incipiente e deve ser praticada de forma complementar a outras vertentes de controle do vetor⁸.

O controle químico é realizado por meio do uso de inseticidas para as diferentes fases de desenvolvimento do *Ae. aegypti*, sendo a maior parte piretroides⁹. Compostos repelentes de ambiente e tópicos também são aplicados para evitar contato com o mosquito vetor¹.

Dentre as alternativas supracitadas, a mais utilizada é o controle químico, portanto, inseticidas merecem destaque quanto aos aspectos relacionados à sua regulação e ao impacto ambiental.

O uso intensivo de pesticidas permite a seleção, ao longo do tempo, de insetos resistentes^{9,10,11}. Um exemplo está na aplicação

de temefós, organofosforado que foi utilizado como única forma de controle de larvas de *Ae. aegypti* durante mais de três décadas no Brasil, e hoje não apresenta efetividade contra o vetor⁹. A recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) para se reduzir o desenvolvimento de resistência aos inseticidas disponíveis é a combinação de produtos com diferentes mecanismos de ação, e que possuam, como alvo, diferentes fases de desenvolvimento do mosquito¹².

Inseticidas são poluentes terrestres, comumente detectados no meio ambiente, devido ao uso extensivo não só para controle de vetores envolvendo saúde pública, como também na produção agrícola. Organoclorados, como o dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), apesar de terem sido banidos em muitos países, são os pesticidas encontrados em maior concentração no solo e na água em virtude de sua lenta biodegradabilidade^{13,14}. Outro prejuízo ambiental referente ao uso de inseticidas está relacionado aos efeitos em organismos não alvo, como animais aquáticos, répteis, anfíbios, plantas e polinizadores¹⁵. Não só os inseticidas ambientais, mas aqueles aplicados na pele apresentam risco ao meio ambiente¹⁶. Avaliar os potenciais prejuízos para os organismos não alvo, bem como a persistência no ambiente, faz parte do processo de registro de um produto para que este seja seguro para seres humanos, e para os ecossistemas onde serão inseridos¹⁷. Neste contexto, é importante promover o desenvolvimento e a regulação de novas formulações, eficazes, seguras e sustentáveis.

Tendo em vista que as normas aplicadas ao registro e à análise de inseticidas no país estão esparsas em diferentes órgãos públicos, este artigo traz, de maneira didática, os aspectos regulatórios necessários à submissão de registro de inseticidas e repelentes no Brasil, à luz das orientações da OMS.

Adicionalmente, foi realizado um levantamento comparativo dos ingredientes ativos para controle do *Ae. aegypti* aprovados nos Estados Unidos da América - EUA (pela *United States Environmental Protection Agency* - EPA), na União Europeia - UE (pela *European Chemicals Agency* - ECHA) e no Brasil (pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa). Assim, objetivou-se entender se possíveis divergências regulatórias frente às orientações internacionais podem impactar no registro de produtos. Por fim, considerando o potencial impacto ambiental do uso de inseticidas, apresentamos um panorama geral dos estudos ecotoxicológicos dos ingredientes ativos comercializados nos três países, com levantamento quantitativo no banco de dados ECOTOX Knowledgebase.



MÉTODO

Foi realizada uma análise de documentos sobre os requisitos necessários para o registro de inseticidas e repelentes para controle do *Ae. aegypti* no Brasil, incluindo-se a legislação brasileira vigente e as recomendações da OMS. Foi avaliado, ainda, o panorama geral dos ingredientes ativos registrados nos EUA e no Brasil, uma vez que os marcos regulatórios estabelecidos pela Anvisa orientam que sejam adotadas as recomendações da OMS ou EPA para o desenvolvimento dos produtos. Foram também consultados os ingredientes ativos disponíveis na UE para controle do vetor, de forma comparativa entre os três países.

Tendo em vista que a EPA é a única agência regulatória, das três discutidas neste trabalho, que disponibiliza um sistema de busca de produtos aprovados para controle específico de *Aedes*, tomou-se como base os ingredientes ativos obtidos em sua base de dados *National Pesticide Information Center* (NPRO). Ao resultado dessa pesquisa, foram somados outros ingredientes orientados pela OMS e pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) para controle do mosquito. A partir daí, verificou-se a autorização destes ingredientes pela Anvisa e pela ECHA.

As informações relacionadas aos produtos utilizados no Brasil foram obtidas por meio de notas oficiais do Portal da Anvisa, bem como da Ouvidoria da Agência e documentos do Ministério da Saúde (MS). Aqueles utilizados nos EUA foram disponibilizados pelo NPRO (inseticidas ambientais), EPA e CDC (repelentes tópicos). Os ingredientes ativos disponíveis na UE foram obtidos a partir de dados da ECHA (grupos PT18 e PT19 que incluem inseticidas de ambiente e repelentes) e *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC).

Um panorama quantitativo de estudos ecotoxicológicos dos ingredientes ativos em organismos aquáticos e terrestres foi obtido a partir de consulta ao banco de dados ecotoxicológicos *ECOTOX Knowledgebase*¹⁸. Os ativos de inseticidas foram pesquisados pelo *Chemical Abstract Service* (CAS) ou nome científico, em caso de organismos. Adicionalmente, foram abordados estudos ecotoxicológicos de inseticidas disponíveis na literatura.

RESULTADOS

Recomendações da OMS para o registro de inseticidas

De acordo com a OMS, inseticidas devem ser submetidos a análises de eficácia no organismo-alvo e a análises toxicológicas para investigar se o produto é seguro para a saúde humana, os animais e o meio ambiente. Garantir que os produtos registrados sejam eficazes e seguros são o principal objetivo das agências reguladoras em todo o mundo. Desse modo, a empresa interessada em registrar o pesticida deve apresentar os documentos que comprovem a sua eficácia e proporcionem instrumentos para que a agência reguladora faça uma análise de risco e proponha exigências de manejo do produto e seus resíduos. Após análise, a depender dos critérios de cada agência, a solicitação de registro pode ser deferida de forma total ou provisória, com restrições ou condições, ou ser indeferida, quando o produto não se apresentar eficaz ou seguro¹⁷.

Os estudos apresentados no dossiê de registro devem ser de alta qualidade, confiabilidade e, sempre que possível, baseados em padrões e protocolos de organizações internacionais, como Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO), OMS e Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE). Informações importantes que devem constar no dossiê são: (A) identidade e características físico-químicas do ingrediente ativo e sua respectiva formulação; (B) métodos analíticos; (C) toxicidade humana e ambiental; (D) uso e rotulagem proposta; (E) ficha de segurança do produto; (F) comprovação de eficácia para o uso pretendido (avaliada contra o vetor e, adicionalmente, sob as condições ecológicas do meio em que se pretende aplicar o produto); (G) resíduos gerados pelo uso e aplicação do produto; (H) manejo das embalagens; (I) disposição de resíduos. Todavia, as exigências podem variar de acordo com as características do produto, como a natureza do pesticida e sua escala de uso¹⁷.

Existem guias internacionais que estabelecem critérios para os estudos de eficácia de pesticidas. No caso de produtos para controle de vetores de doenças com impacto na saúde pública, utilizam-se os critérios estabelecidos pelo Esquema de Avaliação de Pesticidas da OMS (*Pesticide Evaluation Scheme* - WHOPES)¹⁹. Além de comprovar eficácia, a empresa deve apresentar informações de toxicidade humana e ambiental de acordo com a exposição decorrente da forma de aplicação e do uso do produto. Os estudos de segurança em humanos podem englobar toxicidade oral aguda, dérmica, por inalação; irritação dérmica e ocular; sensibilização dérmica; toxicidade por administração repetida (subaguda à crônica); toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento; além de estudos de carcinogenicidade, genotoxicidade e relacionados ao metabolismo de plantas e animais¹⁷.

O perfil de ecotoxicidade deve ser baseado em estudos de toxicidade em organismos não alvo aquáticos e terrestres também apropriados ao modo de uso pretendido para o pesticida. Informações sobre persistência e bioacumulação do ingrediente ativo e da formulação no meio ambiente também são necessárias¹⁷. Existem diversos protocolos disponibilizados pela OCDE em diferentes organismos não alvo para os experimentos citados²⁰.

Tendo em vista a grande relevância associada ao desenvolvimento de resistência dos vetores, a autoridade competente deve avaliar o risco potencial de desenvolvimento de resistência no momento do registro. Para isso, a empresa interessada deve disponibilizar, por exemplo: casos de resistência já relatados para compostos semelhantes¹⁷.

Panorama geral do uso e registro de inseticidas e repelentes no Brasil

O registro de inseticidas no Brasil está amparado principalmente por três instituições federais: o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA); o Ministério do Meio Ambiente (MMA) e o MS. Segundo o Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002²¹, cabe ao MAPA, ao MMA e ao MS conceder o registro de agrotóxicos, produtos técnicos, pré-misturas e afins. Contudo, cada uma dessas instituições fica responsável pela análise técnica das solicitações de registro dos produtos de acordo com a



sua expertise de atuação. O MS, representado pela Anvisa, conforme Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999²², que aprova seu regulamento, é responsável por conceder o registro de produtos destinados ao uso em ambientes urbanos, industriais, domiciliares, públicos ou coletivos, ao tratamento de água e ao uso em campanhas de saúde pública, como é o caso de inseticidas utilizados para o controle do *Ae. aegypti*²¹. O MMA fica incumbido de fazer a avaliação ambiental dos produtos destinados à saúde pública registrados e estabelecer sua periculosidade. Neste caso, não há participação do MAPA no registro²¹. Está, ainda, entre as atribuições da Anvisa, o registro de repelentes de insetos para aplicação na pele, que são classificados como produtos cosméticos pela instituição²³.

Registro de inseticidas de ambiente no Brasil

Produtos saneantes destinados ao controle de vetores relacionados à saúde pública devem ser registrados em concordância com as exigências das Resoluções de Diretoria Colegiada (RDC) nº 34, de 16 de agosto de 2010²⁴ e nº 59, de 17 de dezembro de 2010²⁵, da Anvisa. Nessa categoria, estão englobados produtos inseticidas de ambiente, também denominados repelentes ambientais pela agência²⁶.

Os produtos saneantes podem ter três funções, segundo definições da RDC nº 59/2010, que estabelece os procedimentos e requisitos técnicos para a notificação e o registro de produtos saneantes: (I) desinfecção, (II) desinfestação ou (III) desodorização. Com base nas definições, inseticidas são classificados como desinfestantes - que matam, inativam ou repelem organismos indesejáveis no ambiente, sobre objetos, superfícies inanimadas ou em plantas²⁵.

De acordo com a resolução supracitada, desinfestantes são classificados como de risco II e, por isso, devem ser registrados na Anvisa. O relatório técnico do produto, submetido para o registro, deve conter: categoria (inseticida ou repelente), destino/aplicação, composição qualitativa e quantitativa, denominação e características químicas, modo de ação, embalagens, sistema de identificação de lote, metodologia de análise do ingrediente ativo, grau de pureza dos ingredientes, identidade/concentração/toxicidade das impurezas, modo e restrições de uso, forma de apresentação, incompatibilidades físico-químicas, pragas contra as quais é indicado, dados toxicológicos, avaliação de risco, estudos de eficácia, estudos de estabilidade bem como de destinação final do produto²⁵. Os limites de toxicidade aceitáveis estão descritos na Resolução nº 34/2010²⁴, de acordo com o estipulado pela OMS²⁷.

De acordo com a Anvisa, em produtos desinfestantes, apenas é permitido o uso de ativos que possuem monografias aprovadas pela agência. Em se tratando de ingrediente ativo não autorizado previamente, ou seja, de caráter inovador no país, uma das medidas iniciais para o registro é a apresentação de dados toxicológicos dispostos no apêndice IV da Resolução nº 34/2010²⁴ que, mediante aprovação, culminarão na publicação da monografia no portal da agência²⁸. A monografia apresenta, além dos dados toxicológicos, o nome comum e químico do ingrediente ativo, classe, indicação de uso e limites máximos de resíduo²⁹.

A OMS recomenda seis inseticidas, aprovados no âmbito da saúde pública, para serem utilizados no controle de mosquitos vetores adultos. Desses, cinco pertencem à classe dos piretroides - deltametrina, lambda-cialotrina, permetrina, aletrina, cifenotrina - e o outro é a malationa (organofosforado)³⁰. A maior parte dos inseticidas registrados é à base de piretrinas ou piretroides²⁶. Porém, a malationa tem sido o inseticida adotado para controle dos adultos, em razão da resistência apresentada pelo vetor a piretroides no país^{31,32}. Dentre os larvicidas utilizados, têm-se: piriproxifem³³, metopreno²⁹, óleo de neem (azadiractina)^{29,34}, diflubenzurom³³, novalurom³⁵, Bti³² e espinosade³⁶.

Registro de repelentes tópicos no Brasil

Os repelentes de insetos aplicados topicamente são enquadrados, para fins de registro, como produtos cosméticos e devem observar requisitos técnicos da RDC nº 19, de 10 de abril de 2013²³. De acordo com essa resolução, para registro de repelentes de insetos, deve-se comprovar sua segurança e eficácia. Os dados devem incluir irritação cutânea primária e acumulada, sensibilização cutânea e fotossensibilização. Para eficácia, devem ser utilizadas as diretrizes estipuladas pela EPA, pela OMS, ou por outras metodologias reconhecidas internacionalmente^{22,37}.

O protocolo da OMS sobre avaliação da eficácia de repelentes utilizados na pele estabelece que sejam determinados, inicialmente em testes laboratoriais, a dose efetiva e o tempo de proteção fornecido pelo produto em avaliação. Nesse estágio, determina-se a curva dose-resposta, além das doses responsáveis por 50,00% e 99,90% do efeito. Como controle positivo, utiliza-se o N,N-dietil-meta-toluamida (DEET)³⁸.

No Brasil, existem repelentes comercializados com os ativos DEET, icaridina, IR3535 e óleo de citronela eficazes contra o *Ae. aegypti*, segundo alerta da Anvisa nº 3.032 sobre o uso de repelentes e aplicação de inseticidas²⁶ e questionamento via Ouvidoria da Agência³⁹. DEET é o repelente mais utilizado no mundo todo, com excelente perfil de segurança. Nos guias de proteção contra o zika vírus, o DEET tem sido o repelente de escolha, inclusive por gestantes^{40,41}.

Panorama geral do registro de inseticidas de ambiente e repelentes tópicos nos EUA

Segundo a EPA, até o momento, existem oito diferentes ingredientes ativos registrados nos EUA como repelentes de aplicação tópica contra mosquitos. Dentre eles, estão o óleo de *Nepeta cataria* - catmint (quatro produtos); óleo de citronela (quatro produtos); DEET (mais de 500 produtos); IR3535 (45 produtos); óleo de eucalipto limão (13 produtos); para-mentano-diol (PMD) (oito produtos); icaridina (40 produtos); e a 2-undecanona (um produto)^{41,42,43}. A recomendação do CDC é de que sejam utilizados os ativos DEET, icaridina, IR3535, óleo de eucalipto limão, PMD (forma sintética do óleo de eucalipto limão) ou 2-undecanona para proteção específica contra o *Ae. aegypti*⁴⁴.

Como larvicidas, são utilizados Bti, diflubenzurom, espinosade, metopreno, novalurom e piriproxifem além de filmes e óleos colocados na superfície da água, capazes de evitar trocas gasosas



entre atmosfera e o ambiente aquático³⁷. Contudo, no NPRO foram encontrados apenas os ativos Bti, metopreno e piriproxifem com indicação específica para controle de *Ae. aegypti*⁴⁵, apesar de todos os demais ingredientes citados pelo CDC⁴⁶ serem registrados na agência americana⁴⁵.

Em pesquisa por pesticidas utilizados para controle de *Ae. aegypti* no NPRO, foram encontrados 80 produtos ativos, em sua maioria constituídos por piretrinas e piretroides. Dentre os ingredientes ativos listados estão: permetrina, praletrina, fenotrina, metoflutrina, esfenvalerato, piriproxifem, lambda-cialotrina, metopreno e o fungo *Beauveria bassiana*³⁸. Os piretroides aletrina e cifenotrina, e o organofosforado malationa, indicados pela OMS para controle de adultos³⁰, são registrados pela EPA, porém não com indicação específica para *Ae. aegypti*, em consulta ao NPRO⁴⁵.

Panorama geral do registro de inseticidas de ambiente e repelentes tópicos na UE

Produtos destinados à proteção de seres humanos, animais, materiais ou artigos contra organismos como pestes ou bactérias são denominados como biocidas pela UE. O registro destes produtos é descrito pela regulação *Biocidal Products Regulation* (BPR, Regulation (EU) 528/2012). As substâncias ativas presentes em biocidas devem estar, como regra geral, previamente aprovadas pela ECHA⁴⁷. As substâncias ativas aprovadas pela agência para controle do mosquito podem estar enquadradas como (PT18) inseticidas, acaricidas e produtos para controle de outros artrópodes, ou (PT19) repelentes e atrativos. Considerando estes dois grupos, existem 88 substâncias ativas aprovadas pela EU⁴⁸. Contudo, destes ativos, não se pode mensurar pelo sistema de busca quantos são indicados para o controle especificamente de mosquitos.

Dos inseticidas utilizados para controle de *Ae. aegypti* (Quadro), quatro não são aprovados pela UE (ECHA): esfenvalerato, que teve sua autorização descontinuada, novalurom, malationa e *Beauveria bassiana*. Aletrina está sob análise pela agência⁴⁹.

No que se refere a repelentes tópicos, a ECDC indica que sejam seguidas as orientações do CDC acerca de repelentes para proteção contra picadas pelo *Ae. aegypti*⁴⁹. DEET, IR3535 e 2-undecanona estão aprovados na UE, enquanto PMD, óleo de eucalipto limão e icaridina estão sob avaliação pela ECHA⁴⁸.

Estudos ecotoxicológicos dos ingredientes ativos presentes em produtos para controle de *Ae. aegypti*

Os pesticidas são desenvolvidos para proteger alimentos e/ou a saúde. Contudo, seus mecanismos de ação envolvem matar, repelir, prevenir ou ameaçar insetos, o que, inevitavelmente, apresenta certa toxicidade para o meio ambiente⁵⁰. Os ecossistemas aquáticos, por serem depósito final de resíduos, são diretamente contaminados. Modelos de avaliação de toxicidade aguda e crônica de pesticidas nesses ecossistemas envolvem organismos de diferentes níveis tróficos, envolvendo microcrustáceos, como *Daphnia magna*, *Ceriodaphnia dubia*, *Artemia salina* e *Dendrocephalus brasiliensis*; peixes, como *Xiphophorus maculatus* e *Danio rerio* (zebrafish); e crustáceos, como *Eurytemora affinis* e *Leander tenuicornis*^{51,52,53,54}.

Os efeitos ecotoxicológicos podem ser avaliados também em plantas, por meio de estudos de fitotoxicidade, e em animais que interagem diretamente com plantas, como por exemplo os polinizadores⁵⁰. Esse conjunto de estudos é utilizado tanto para avaliar o risco ecotoxicológico de determinado produto, quanto para redefinir doses efetivas e ambientalmente seguras a serem aplicadas⁵¹.

Quadro. Inseticidas de ambiente utilizados no controle de *Ae. aegypti* (Brasil, EUA, UE).

Chemical Abstract Service	Ingrediente ativo	States Environmental Protection Agency	Agência Nacional de Vigilância Sanitária	European Chemicals Agency
584-79-2	aletrina ^a	autorizado	autorizado	em análise
63428-82-0	<i>Beauveria bassiana</i> ^b	autorizado	autorizado	não há registro
NA ^c	Bti ^{c,d}	autorizado	autorizado	autorizado
39515-40-7	cifenotrina ^a	autorizado	autorizado	autorizado
35367-38-5	diflubenzurom ^{c,d}	autorizado	autorizado	autorizado
66230-04-4	esfenvalerato ^b	autorizado	autorizado	descontinuado
168316-95-8	espinosade ^c	autorizado	autorizado	autorizado
26002-80-2	fenotrina ^b	autorizado	autorizado	autorizado
91465-08-6	lambda-cialotrina ^{a,b}	autorizado	autorizado	autorizado
121-75-5	malationa ^a	autorizado	autorizado	não há registro
240494-70-6	metoflutrina ^b	autorizado	autorizado	autorizado
40596-69-8	metopreno ^{b,c}	autorizado	autorizado	autorizado
116714-46-6	novalurom ^{c,d}	autorizado	autorizado	não há registro
11141-17-6	óleo de neem (azadiractina) ^d	autorizado	autorizado	autorizado
52645-53-1	permetrina ^{a,b}	autorizado	autorizado	autorizado
8003-34-7	piretrinas e piretroides ^b	autorizado	autorizado	autorizado
95737-68-1	piriproxifem ^{b,c,d}	autorizado	autorizado	autorizado
23031-36-9	praletrina ^{a,b}	autorizado	autorizado	autorizado

Fonte: Organização Mundial da Saúde²⁶; *Environmental Protection Agency* (EPA)⁴¹; *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)⁴²; *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC)⁴⁹; Agência Nacional de Vigilância Sanitária^{28,29,30,31}.

^a Indicado pela Organização Mundial da Saúde²⁶; ^b Registrado na *Environmental Protection Agency* (EPA)⁴¹; ^c Indicado pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)⁴²; ^d Indicado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária^{28,29,30,31}; NA: não se aplica; Bti: *Bacillus thuringiensis israelensis*.



A presença de resíduos de inseticidas já foi detectada em solos e sedimentos em diversas regiões do mundo⁵⁰, bem como em ambientes aquáticos, onde já se observou inclusive que variações no pH da água podem influenciar diretamente a dissipação dos inseticidas⁵⁵.

Estudos com o piriproxifem, ativo comumente utilizado em produtos para controle de larvas de *Ae. aegypti*, apontam efeitos tóxicos para alguns microcrustáceos⁵¹, peixes e crustáceos^{52,56}. Diflubenzurom, amplamente utilizado em substituição ao temefós devido à resistência deste, apresentou alta toxicidade para *Daphnia magna*⁵⁷. Ambos, diflubenzurom e temefós, foram considerados tóxicos para os peixes *Oreochromis niloticus* e *Hyphessobrycon eques*⁵⁸. Outro estudo observou que temefós e diflubenzurom reduziram populações de insetos aquáticos⁵⁹. Piretroides sintéticos, utilizados para controle de mosquitos adultos, apesar de serem considerados de baixa toxicidade para mamíferos, apresentaram alta toxicidade para peixes, camarões e lagosta^{60,61}. Organofosforados e carbamatos, tidos como menos persistentes no ambiente e menos tóxicos para mamíferos que organoclorados, afetam a reprodução de *D. magna*, bem como o comportamento de répteis⁶².

Apesar de estudos em anfíbios serem bastante escassos, observou-se que o DDT é acumulado em *Xenopus* sp. Contudo, o potencial de acumulação de outros pesticidas em sapos é desconhecido. Detectou-se que malationa e alguns piretroides apresentaram toxicidade para este modelo¹⁵. Um estudo considerou metopreno e Bti como inseticidas de baixo risco para organismos não alvo com base nas concentrações detectadas no ambiente⁶³. Porém, um alerta da UE apontou riscos para pássaros após aplicação repetida de Bti⁶⁴.

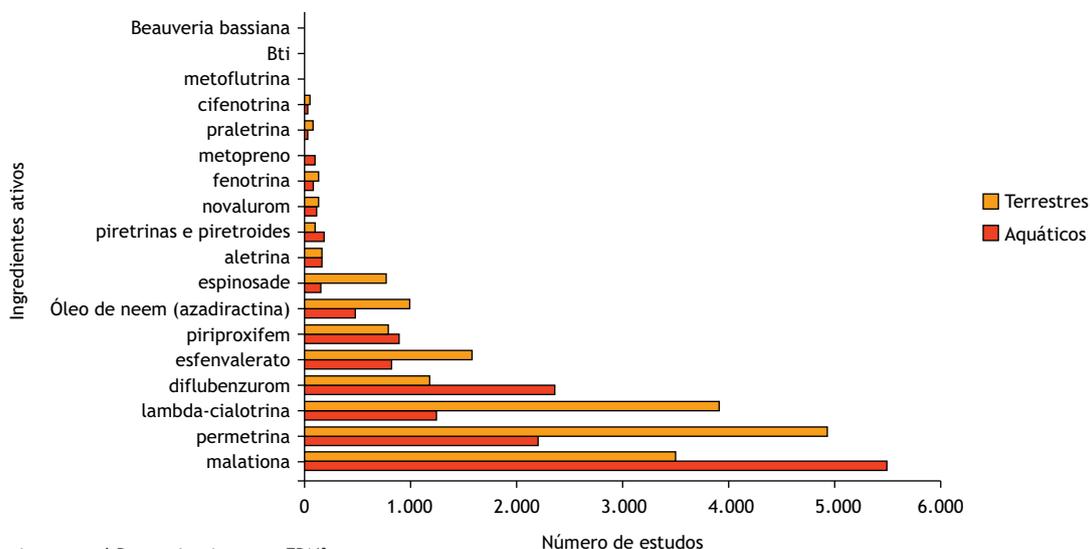
DEET, repelente tópico utilizado por mais de 30 anos e considerado seguro para a população em geral, já foi reportado em estações de tratamento de água e no mar. Apesar disso, a toxicidade

aguda e crônica em organismos aquáticos é improvável, baseando-se nas concentrações encontradas no ambiente⁶⁵.

Mamíferos também são afetados secundariamente pelos inseticidas, devido a sua semelhança fisiológica com insetos. Considerando que o mecanismo de ação desses produtos afeta em geral o sistema nervoso de insetos, como receptores nicotínicos de acetilcolina, acetilcolinesterase, receptores de ácido gama-aminobutírico (GABA) e canais de sódio voltagem-dependentes, o sistema nervoso de mamíferos também pode ser afetado⁶⁶.

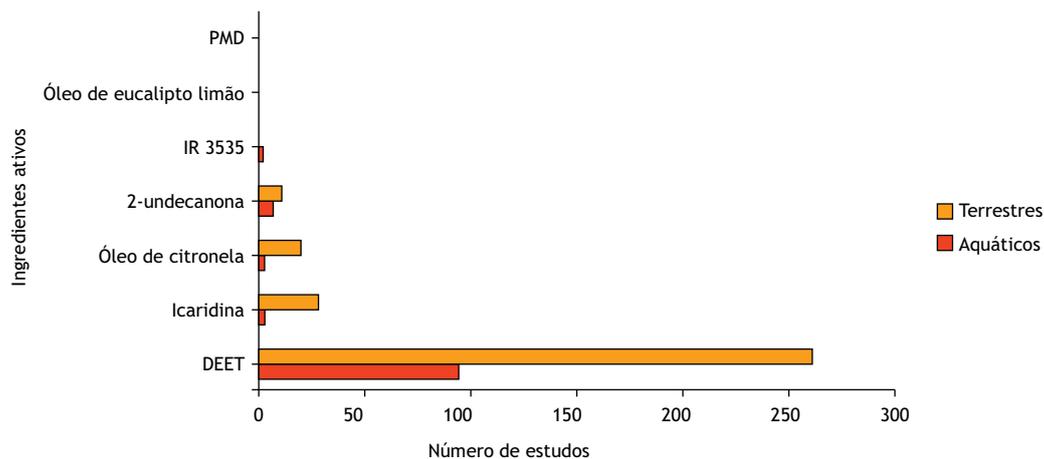
Considerando que os dados expostos ratificam a necessidade de se avaliar o risco ambiental em organismos não alvo associado ao uso de inseticidas, realizou-se um levantamento quantitativo dos estudos ecotoxicológicos disponíveis no banco de dados ECOTOX Knowledgebase para estes produtos. Foram encontrados 32.717 estudos para ingredientes de inseticidas de ambiente (Figura 1), sendo 14.354 em organismos aquáticos e 18.363 em organismos terrestres. Dos 18 ingredientes pesquisados, oito são piretrinas ou piretroides (aletrina, cifenotrina, fenotrina, lambda-cialotrina, metoflutrina, permetrina, praletrina, piretrinas e piretroides). Cerca de 41,00% dos estudos ecotoxicológicos encontrados são referentes a estas classes de produtos, sendo a metoflutrina o ativo com o menor número de estudos disponíveis da classe, aproximadamente 0,01% do total de estudos. Dois ingredientes, Bti e *Beauveria bassiana*, não têm nenhum estudo ecotoxicológico na base de dados. A proporção de estudos em organismos aquáticos e terrestres mostrou-se equilibrada, 44,00% e 56,00%, respectivamente¹⁸.

O número de estudos toxicológicos para repelentes tópicos é significativamente menor (Figura 2), com no máximo 357 por ingrediente ativo, nesse caso o DEET. Foi encontrado um total de 438 estudos para sete compostos utilizados como repelentes tópicos, considerando investigações em organismos não alvo terrestres e aquáticos¹⁸.



Fonte: US Environmental Protection Agency - EPA¹⁸.
Bti: *Bacillus thuringiensis israelensis*.

Figura 1. Estudos ecotoxicológicos em organismos não alvo disponíveis no ECOTOX Knowledgebase por ingrediente ativo de inseticidas de ambiente.



Fonte: US Environmental Protection Agency - EPA¹⁸.
PMD: para-mentano-diol; DEET: N,N-dietil-meta-toluamida.

Figura 2. Estudos ecotoxicológicos em organismos não alvo disponíveis no ECOTOX Knowledgebase por ingrediente ativo de repelentes tópicos.

DISCUSSÃO

O registro de inseticidas de ambiente e de repelentes tópicos está a cargo da Anvisa no Brasil, com análise de periculosidade ambiental realizada pelo Ibama^{21,23,24,25}. As resoluções estabelecidas pela Anvisa estão de acordo com as orientações para registro de pesticidas da OMS¹⁷, inclusive os limites de toxicidade aceitáveis^{17,24}.

A grande maioria dos produtos inseticidas de ambiente registrados nos EUA é a base de piretroides, assim como no Brasil. Como consequência dessa limitação de ingredientes ativos disponíveis para controle vetorial, observa-se o rápido e esparsa desenvolvimento de resistência pelos insetos. O Quadro traz um panorama geral comparativo dos inseticidas de ambiente para controle de *Ae. aegypti* utilizados nas regiões em destaque neste trabalho. Todos os ingredientes ativos presentes em produtos aprovados pela EPA para controle ambiental de *Ae. aegypti*, assim como os indicados pela OMS³⁰ e pelo CDC⁴⁶, possuem monografia aprovada pela Anvisa. Infere-se, portanto, que os critérios de avaliação para registro desses ingredientes ativos nos dois países, EUA e Brasil, estejam alinhados. O óleo de neem (azadiractina) é indicado pela Anvisa para controle do vetor, apesar de não estar nas recomendações desses órgãos internacionais^{30,46}. Há, contudo, registro desse ingrediente nas agências EPA⁴⁵ e ECHA⁴⁸; na EPA sem indicação explícita contra *Ae. aegypti*. A UE, por sua vez, mostrou-se mais restritiva quanto à autorização de inseticidas. Quatro ativos autorizados nos EUA e no Brasil não o são pela ECHA.

Apesar de os ingredientes ativos de inseticidas terem monografias aprovadas pela Anvisa, isso não garante que existam produtos comercializados com eles. Para o registro de novos produtos no Brasil, é necessário que as empresas protocolam as solicitações na Anvisa, visto que a agência não desempenha um papel ativo neste aspecto. Com a monografia aprovada para o ativo, a empresa pode protocolar a solicitação de registro para o produto contendo aquele ativo, juntamente com os demais requisitos exigidos pela legislação.

Com relação a repelentes tópicos, todos os indicados pelo CDC⁴⁴ são autorizados pela agência americana⁴³, ao passo que no Brasil, três não constam em indicações da Anvisa e, na UE, três ainda estão sob análise para registro⁴⁸. O óleo de citronela, apesar de indicado no alerta da Anvisa²⁶, não é orientado pelo CDC como forma de proteção contra o *Ae. aegypti*⁴⁴. O CDC indica outros três ingredientes para proteção contra picadas do vetor, que não constam nas orientações da Anvisa: óleo de eucalipto limão, PMD e 2-undecanona⁴⁴. Foi observada uma maior divergência quanto à indicação de repelentes tópicos pelas agências e CDC, comparando-se com dados obtidos para os inseticidas ambientais.

Considerando-se os ingredientes ativos aprovados pelas três agências, tanto de uso ambiental quanto tópico, a estadunidense tem o maior número de ativos registrados, seguido pela Anvisa e ECHA. Essa diferença sugere que a agência europeia disponha de critérios mais rígidos de registro.

É importante ressaltar que as diferenças entre os sistemas de busca das páginas eletrônicas das agências reguladoras resultaram em limitações para o presente estudo. O portal da Anvisa não dispõe de mecanismos de pesquisa por produtos (inseticidas e repelentes) registrados por ingrediente ativo ou indicação de uso. Logo, infere-se que o número de ingredientes ativos registrados dispostos neste estudo pode estar subestimado, tendo em vista que foi baseado em informações oficiais na página eletrônica da agência e questionamentos via ouvidoria. A ECHA, apesar de disponibilizar busca por ingredientes ativos e indicação de uso, não informa o organismo contra o qual a substância foi aprovada.

Com relação à toxicidade ambiental de inseticidas utilizados para controle de *Ae. aegypti*, observou-se que a disponibilidade de estudos na literatura, em geral, refere-se aos produtos de aplicação ambiental, como larvicidas e adulticidas. Esse achado foi reforçado pelos dados obtidos no ECOTOX Knowledgebase, em que o número absoluto de estudos para repelentes tópicos é expressivamente menor que os disponíveis para inseticidas ambientais. É importante reforçar que os produtos aplicados



na pele alcançam diretamente efluentes, por meio da água do banho ou de resíduos espaciais da aplicação que atingem o solo, podendo afetar diversos organismos não alvo nesse percurso. O DEET, que é o mais utilizado dos produtos tópicos, foi considerado de baixo risco ambiental, devido a sua biodegradabilidade e aos baixos níveis encontrados em ambientes aquáticos. Contudo, esses são produtos passíveis de biotransformação e bioacumulação, podendo causar toxicidade para organismos não alvo¹⁶.

Observou-se que muitos dos inseticidas ambientais empregados no controle vetorial foram detectados em solos e água, além de estarem relacionados à toxicidade aguda e crônica em diferentes organismos não alvo. Existem poucas avaliações de ecotoxicidade que envolvam animais de diferentes níveis tróficos para um mesmo ativo. Estudos recentes apontam preocupação com a residualidade de produtos larvicidas em fase de desenvolvimento⁶⁷, fator este que deve ser analisado em paralelo com a exposição crônica dos organismos presentes nos locais de aplicação.

Existe a necessidade de avaliações mais complexas para determinar o risco ambiental desses produtos, para que seja possível chegar a conclusões que culminem, por exemplo, na alteração dos padrões de uso quando os ativos ameaçarem o meio ambiente. Porém, não há uma clara definição nas normas nacionais e internacionais consultadas de quais estudos seriam suficientes para comprovação da segurança ambiental. Sugere-se que os tipos de teste exigidos para registro não sejam especificados em virtude da existência de diferentes classes de inseticidas, com mecanismos de ação e modo de utilização próprios. Assim, a agência que recebe a solicitação de registro é responsável por avaliar se os estudos apresentados são suficientes para garantir o uso seguro do produto.

Os riscos ambientais apresentados por alguns dos ingredientes ativos enfatizam a necessidade de mais avaliações ecotoxicológicas, principalmente para os ingredientes ativos que não apresentam quaisquer estudos na base de dados pesquisada, como, por exemplo, o Bti. Este larvicida apresenta inclusive posicionamentos sobre segurança ambiental divergentes na literatura. Metopreno e novalurum também chamaram atenção pelo baixo

número de estudos, 114 (0,30%) e 244 (0,70%), respectivamente (Figura 1), apesar de já terem sido associados a riscos para alguns organismos não alvo.

CONCLUSÕES

Este trabalho apresenta uma revisão das exigências para registro de inseticidas e repelentes no Brasil, abordando orientações da OMS para tal. Nesse aspecto, concluiu-se que as normas brasileiras estão condizentes com os requisitos internacionais. Contudo, observou-se a falta de guias pontuais sobre o registro de inseticidas inovadores no país, visto que há necessidade de que sejam elaboradas monografias de novos ingredientes ativos, com exigências específicas, previamente ao registro de produtos que os contenham.

Com relação à análise comparativa dos ingredientes ativos disponíveis no Brasil, EUA e UE, a ECHA (UE) mostrou-se a agência mais restritiva quanto à autorização de inseticidas e repelentes. A forma de obtenção dos dados variou de acordo com as ferramentas de busca disponibilizadas pelas agências, sendo essa uma limitação do estudo.

Por fim, o artigo mostra a necessidade de estudos ecotoxicológicos mais abrangentes, que incluam diferentes organismos não alvo para todos os inseticidas utilizados no controle vetorial. Observou-se que a maioria dos inseticidas apresenta certa toxicidade para os ecossistemas em que são inseridos. Ainda assim, alguns dos ingredientes ativos comercializados não têm estudos ecotoxicológicos ou há poucos disponíveis na base de dados pesquisada (ECOTOX Knowledgebase). Ressalta-se que, apesar de abrangente, a ECOTOX Knowledgebase possui algumas limitações. É provável que nem todos os estudos realizados estejam disponíveis nessa base de dados. Portanto, a não identificação de estudos ecotoxicológicos não significa que esses não foram realizados, apesar desse achado alertar para a necessidade de maior acesso à informação ou de realização de estudos. Em acréscimo, não foram identificadas ferramentas de busca para esse tipo de informação na página eletrônica da Anvisa. O acesso aos dados de impacto ambiental pode dar autonomia para o consumidor optar por produtos menos prejudiciais ao meio ambiente.

REFERÊNCIAS

1. Tabanca N, Bernier RU, Agramonte NM, Tsikolia M, Bloomquist JR. Discovery of repellents from natural products. *Curr Org Chem*. 2016;20(25):2690-702. <https://doi.org/10.2174/1385272820666160421151503>
2. Figueiredo R, Paiva C, Morato M. Arboviroses. *Canal Saúde Fiocruz*. 18 dez 2017.
3. Ministério da Saúde (BR). Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus zika até a semana epidemiológica 49. *Bol Epidemiol*. 2016;47(38):1-10.
4. Ministério da Saúde (BR). Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo *Aedes* (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 34. *Bol Epidemiol*. 2019;50(22):1-11.
5. Lindsay SW, Wilson A, Golding N, Scott TW, Takken W. Improving the built environment in urban areas to control *Aedes aegypti*-borne diseases. *Bull World Health Organ*. 2017;95(8):607-8. <https://doi.org/10.2471/BLT.16.189688>
6. Zara ALDSA, Santos SMD, Fernandes-Oliveira ES, Carvalho RG, Coelho GE. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. *Epidemiol Serv Saude*. 2016;25(2):391-404. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742016000200017>
7. World Mosquito Program - WMP. WMP Brasil. Melbourne: World Mosquito Program; 2019[acesso 25 jul 2019]. Disponível em: <http://www.eliminatedengue.com/brasil>



8. Seidlein L, Kekulé AS, Strickman D. Novel vector control approaches: the future for prevention of zika virus transmission? *PLoS Med.* 2017;14(1):1-3. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002219>
9. Bellinato DF, Viana-Medeiros PF, Araújo SC, Martins AJ, Lima JBP, Valle D. Resistance status to the insecticides temephos, deltamethrin, and diflubenzuron in Brazilian *Aedes aegypti* populations. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1-13. <https://doi.org/10.1155/2016/8603263>
10. Liu N, Li M, Gong Y, Liu F, Li T. Cytochrome p450s: their expression, regulation, and role in insecticide resistance. *Pestic Biochem Physiol.* 2015;120:77-81. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2015.01.006>
11. Vieira TB. Suscetibilidade e reversão da resistência a inseticidas em população de *Aedes (stegomyia) aegypti* (linnaeus, 1762) (diptera: culicidae) [dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2015.
12. World Health Organization - WHO. Monitoring and managing insecticide resistance in *Aedes* mosquito populations. Geneva: World Health Organization; 2016[acesso 12 ago 2019]. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204588/WHO_ZIKV_VC_16.1_eng.pdf?sequence=2
13. World Health Organization - WHO. The use of DDT in malaria vector control: WHO position statement. Geneva: World Health Organization; 2011[acesso 6 out 2019]. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69945/WHO_HTM_GMP_2011_eng.pdf
14. Berg H, Manuweera G, Konradsen F. Global trends in the production and use of DDT for control of malaria and other vector-borne diseases. *Malar J.* 2017;16:1-8. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-2050-2>
15. Wolmarans NJ, Bervoets L, Meire PWV. Current status and future prognosis of malaria vector control pesticide ecotoxicology and *Xenopus* sp. In: Voogt P, editor. *Reviews of environmental contamination and toxicology volume 252*. Cham: Springer; 2019. p. 131-71.
16. Roy DN, Goswami R, Pal A. The insect repellents: a silent environmental chemical toxicant to the health. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2017;50:91-102. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.01.019>
17. World Health Organization - WHO. Guidelines for the registration of pesticides. Geneva: World Health Organization; 2010[acesso 5 jul 2019]. Disponível em: https://www.who.int/whopes/resources/who_htm_ntd_whopes_2010.7/en/
18. US Environmental Protection Agency - EPA. Ecotox knowledgebase. Washington: United States Environmental Protection Agency; 2019[acesso 17 out 2019]. Disponível em: <https://cfpub.epa.gov/ecotox/search.cfm>
19. World Health Organization - WHO. Pesticides evaluation scheme. Geneva: World Health Organization; 2017[acesso 8 ago 2019]. Disponível em: https://www.who.int/neglected_diseases/resources/WHOPES/en/
20. Organization for Economic Co-operation and Development - OECD. Test guidelines for the chemicals. Paris: Organization for Economic Co-operation and Development; 2019[acesso 8 ago 2019]. Disponível em: <http://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm>
21. Brasil. Decreto Nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002. Regulamenta a lei Nº 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. *Diário Oficial União.* 8 jan 2002.
22. Brasil. Decreto Nº 3.029, de 16 de abril de 1999. Aprova o regulamento da agência nacional de vigilância sanitária, e dá outras providência. *Diário Oficial União.* 19 abr 1999.
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 19, de 10 de abril de 2013. Dispõe sobre os requisitos técnicos para a concessão de registro de produtos cosméticos repelentes de insetos e dá outras providências. *Diário Oficial União.* 11 abr 2013.
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 34, de 16 de agosto de 2010. Dispõe sobre o regulamento técnico para produtos saneantes desinfestantes. *Diário Oficial União.* 18 ago 2010.
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 59, de 17 de dezembro de 2010. Dispõe sobre os procedimentos e requisitos técnicos para a notificação e o registro de produtos saneantes e dá outras providências. *Diário Oficial União.* 22 dez 2010.
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Alertas e informes 3032: uso de repelentes e aplicação de inseticidas. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019[acesso 20 set 2019]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/anvisa-esclarece>
27. World Health Organization - WHO. The WHO recommended classification of pesticides by Hazard. Geneva: World Health Organization; 2009[acesso 20 set 2019]. Disponível em: https://www.who.int/ipcs/publications/pesticides_hazard_2009.pdf
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Anvisa esclarece 2964: componentes proibidos e permitidos em saneantes. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2017[acesso 4 ago 2019]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/anvisa-esclarece>.
29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Monografias autorizadas. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019[acesso 15 jul 2019]. Disponível em : <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/agrotoxicos/produtos/monografia-de-agrotoxicos/autorizadas>
30. World Health Organization - WHO. WHO recommended insecticides for space spraying against mosquitoes. Geneva: World Health Organization; 2012[acesso 15 jul 2019]. Disponível em: http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/recommandations_oms_adulticides_moustiques_space_spraying_2012.pdf



31. Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz. Recomendação técnica sobre a interrupção do uso de inseticidas piretroides no controle do *Aedes aegypti* no Brasil. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2011[acesso 10 ago 2019]. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/ioc/media/NotaTecnica%20%20IOC%20v1%20dengue%206%20set%202011.pdf>
32. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes nacionais para a prevenção e controle de epidemias de dengue. Brasília: Ministério da Saúde; 2009[acesso 15 jul 2019]. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_nacionais_prevencao_controle_dengue.pdf
33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Recomendações técnicas ao sistema nacional de vigilância sanitária para colaborar no combate ao *Aedes aegypti* e prevenção e controle da dengue, chikungunya e infecção pelo vírus zika. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2016[acesso 22 ago 2019]. Disponível em: <http://aprv.com.br/wp-content/uploads/2016/04/Cartilha-ANVISA-aedes-1.pdf>
34. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Produtos saneantes para o combate ao *Aedes aegypti*. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019[acesso 22 out 2019]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/produtos-aedes>
35. Ministério da Saúde (BR). Recomendações para uso do larvicida novaluron para controle de *Aedes aegypti*. Brasília: Ministério da Saúde; 2019[acesso 22 jul 2019]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/28/Instru---es-para-emprego-no-Novaluron.pdf>
36. Prefeitura Municipal de Macaé. Prefeitura utiliza novo larvicida contra mosquito. Central de Notícias. 5 jun 2019[acesso 24 ago 2019]. Disponível em: <http://www.macaer.rj.gov.br/index.php/noticias/leitura/noticia/prefeitura-utiliza-novo-larvicida-contra-mosquito>
37. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Esclarecimento para o registro de repelentes de insetos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2018.
38. World Health Organization - WHO. Guidelines for efficacy testing of mosquito repellents for human skin. Geneva: World Health Organization; 2009[acesso 24 jul 2019]. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70072/WHO_HTM_NTD_WHOPEPES_2009.4_eng.pdf?sequence=1
39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Ouvidoria: protocolo 2019003473. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019.
40. Hilton L. Zika virus: top mosquito repellent recommendations. *Contemp Pediatr*. 2016;33(6):14-6.
41. Nguyen QBD, Vu MAN, Hebert AA. Insect repellents: an updated review for the clinician. *J Am Acad Dermatol*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.10.053>
42. US Environmental Protection Agency - EPA. Find the repellent that is right for you. Washington: US Environmental Protection Agency; 2019[acesso 27 out 2019]. Disponível em: <https://www.epa.gov/insect-repellents/find-repellent-right-you#search%20tool>
43. US Environmental Protection Agency - EPA. Skin-applied repellent ingredients. Washington: US Environmental Protection Agency; 2019[acesso 27 out 2019]. Disponível em: <https://www.epa.gov/insect-repellents/skin-applied-repellent-ingredients>
44. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Dengue: prevent mosquito bites. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2019[acesso 6 ago 2019]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dengue/prevention/prevent-mosquito-bites.html>
45. NPIC Product Research Online - NPRO. Home. Washington: National Pesticide Information Center; 2019[acesso 30 set 2019]. Disponível em: <http://npic.orst.edu/NPRO/>
46. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Surveillance and control of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in the United States. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2017[acesso 13 set 2019]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/chikungunya/pdfs/Surveillance-and-Control-of-Aedes-aegypti-and-Aedes-albopictus-US.pdf>
47. European Chemicals Agency - ECHA. Understanding BPR. Helsinki: European Chemicals Agency; 2019[acesso 13 out 2019]. Disponível em: <https://echa.europa.eu/regulations/biocidal-products-regulation/understanding-bpr>
48. European Chemicals Agency - ECHA. Information on biocides: biocidal active substances. Helsinki: European Chemicals Agency; 2019[acesso 30 out 2019]. Disponível em: <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/biocidal-active-substances>
49. European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC. *Aedes aegypti*: factsheet for experts. Solna: European Centre for Disease Prevention and Control; 2016[acesso 30 out 2019]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-aegypti>
50. Bragança I, Grosso C, Rede D, Sousa SR, Lemos PC, Domingues VF et al. Ecotoxicological effects of insecticides in plants assessed by germination and other phytotoxicity tools. In: Vats S, editor. Biotic and abiotic stress tolerance in plants. Cham: Springer; 2018. p. 47-76.
51. Santos VSV, Caixeta ES, Campos Júnior EO, Pereira BB. Ecotoxicological effects of larvicide used in the control of *Aedes aegypti* on nontarget organisms: redefining the use of pyriproxyfen. *J Toxicol Environ Health A*. 2017;80(3):155-60. <https://doi.org/10.1080/15287394.2016.1266721>
52. Moura JAS. Avaliação da ecotoxicidade em organismos aquáticos de dois larvicidas para controle do *Aedes aegypti*: dodecanol (natural) x Piriproxifeno (sintético) [dissertação]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2019.
53. Busquet F, Strecker R, Rawlings JM, Belanger SE, Braunbeck T, Carr GJ et al. OECD validation study to assess intra- and inter-laboratory reproducibility of the zebrafish embryo toxicity test for acute aquatic toxicity testing. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2014;69(3):496-511. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.05.018>



54. Santos VSV, Campos CF, Campos Júnior EO, Pereira BB. Acute ecotoxicity bioassay using *Dendrocephalus brasiliensis*: alternative test species for monitoring of contaminants in tropical and subtropical freshwaters. *Ecotoxicology*. 2018;27(6):635-40. <https://doi.org/10.1007/s10646-018-1951-3>
55. Carvalho ACC, Quevedo CMG, Machado AA, Machado Neto JG, Paganini WS. Dissipação do malathion da formulação comercial Fyfanon® 96,5% em águas com diferentes valores de pH. In: Anais do Simpósio Internacional de Microbacias Hidrográficas; Botucatu, Brasil. Botucatu: Universidade de São Paulo; 2017.
56. Moura JAS, Souza-Santos LP. Environmental risk assessment (ERA) of pyriproxyfen in non-target aquatic organisms. *Aquat Toxicol*. 2020;222. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2020.105448>
57. Abe FR, Coleone AC, Machado AA, Machado Neto JG. Ecotoxicity and environmental risk assessment of larvicides used in the control of *Aedes aegypti* to *Daphnia magna* (crustacea, cladocera). *J Toxicol Environ Health A*. 2014;77(1/3):37-45. <https://doi.org/10.1080/15287394.2014.865581>
58. Abe FR, Machado AA, Coleone AC, Cruz C, Machado Neto JG. Toxicity of diflubenzuron and temephos on freshwater fishes: ecotoxicological assays with *Oreochromis niloticus* and *Hyphessobrycon eques*. *Water Air Soil Pollut*. 2019;230(3). <https://doi.org/10.1007/s11270-019-4128-7>
59. Marina CF, Bond JG, Muñoz J, Valle J, Novelo-Gutiérrez R, Williams T. Efficacy and non-target impact of spinosad, bti and temephos larvicides for control of *Anopheles* spp. in an endemic malaria region of southern Mexico. *Parasit Vectors*. 2014;7(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-55>
60. Haya K. Toxicity of pyrethroid insecticides to fish. *Environ Toxicol Chem*. 1989;8(5):381-91. <https://doi.org/10.1002/etc.5620080504>
61. Ullah S, Li Z, Zuberi A, Arifeen MZU, Baig MMFA. Biomarkers of pyrethroid toxicity in fish. *Environ Chem Lett*. 2019;17(2):945-73. <https://doi.org/10.1007/s10311-018-00852-y>
62. Scholz NL, Hopkins WA. Ecotoxicology of anticholinesterase pesticides: data gaps and research challenges. *Environ Toxicol Chem*. 2006;25(5):1185-6. <https://doi.org/10.1897/05-699.1>
63. Lawler SP. Environmental safety review of methoprene and bacterially-derived pesticides commonly used for sustained mosquito control. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2017;139:335-43. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.12.038>
64. European Commission - EC. Mosquito pesticide causes knock on problems for birds. News Alert Issue 212. 7 out 2010[acesso 3 out 2019]. Disponível em: https://ec.europa.eu/environment/integration/research/newsalert/pdf/212na5_en.pdf
65. Aronson D, Weeks J, Meylan B, Guiney PD, Howard PH. Environmental release, environmental concentrations, and ecological risk of N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). *Integr Environ Assess Manag*. 2012;8(1):135-66. <https://doi.org/10.1002/ieam.271>
66. Lapied B. Editorial: insecticide mode of action: from insect to mammalian toxicity. *Curr Med Chem*. 2017;24(27):2910-1. <https://doi.org/10.2174/092986732427170921163124>
67. Silva RL, Demarque DP, Dusi RG, Sousa JPB, Albernaz LC, Espindola LS. Residual larvicidal activity of quinones against *Aedes aegypti*. *Molecules*. 2020 Sep;25(17):3978. <https://doi.org/10.3390/molecules25173978>

Agradecimentos

Os autores agradecem o Projeto ArboControl Brasil, Processo TED nº 74/2016 - Acordo de cooperação entre o Ministério da Saúde e a Universidade de Brasília, por fornecer as bolsas de pesquisa.

Contribuição dos Autores

Magalhães NMG - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Silva RL - Planejamento (desenho do estudo), interpretação dos dados e redação do trabalho. Espindola LS - 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.



Licença CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (download), copiar, imprimir, compartilhar, reutilizar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à Visa em Debate. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.

Avaliação dos testes rápidos para diagnóstico da dengue no Brasil

Evaluation of rapid diagnostic tests for dengue in Brazil

RESUMO

Helena Cristina Balthazar
Guedes Borges^{1,*} 

Marisa Coelho Adati¹ 

Danielle Copello Vigo¹ 

Valeria Furtado de Mendonça¹ 

Marlon Akio Issobe¹ 

Flavia Barreto dos Santos^{II} 

Helena Pereira da Silva Zamith^{III} 

Introdução: O aumento do número de casos de dengue no mundo estimulou o desenvolvimento e a disponibilização no mercado nacional e internacional de testes de execução rápida e simples para o diagnóstico da doença. **Objetivo:** Avaliar a sensibilidade e especificidade diagnóstica de Testes Rápidos (TR) imunocromatográficos para detecção de antígeno (Ag) NS1 e de anticorpos (Ac) das classes G (IgG) e M (IgM) e detecção combinada de Ag e Ac (NS1/ IgG/IgM) do vírus da dengue (DENV), encaminhados para análise prévia no INCQS/Fiocruz, no período de maio de 2016 a dezembro de 2018 para obtenção de registro junto à Anvisa do Brasil. **Método:** A sensibilidade e a especificidade foram avaliadas frente a painéis de amostras verdadeiramente positivas e verdadeiramente negativas para Ag NS1, Ac IgM e IgG do DENV, painéis de desempenho e padrão internacional do *National Institute for Biological Standards and Control/Organização Mundial da Saúde (NIBSC/OMS)*. Os TR que apresentaram valores de sensibilidade e especificidade superiores ou iguais aos declarados pelos fabricantes foram considerados satisfatórios e os com valores inferiores, insatisfatórios. **Resultados:** Do total de 32 TR avaliados, 23 (71,9%) foram satisfatórios para sensibilidade e especificidade, destes, nove (39,1%), para NS1, 11 (47,8%) para IgG/IgM e três (13,0%), para os testes combinados NS1/IgG/IgM. Dos nove TR insatisfatórios, quatro (44,4%) foram para detecção de NS1; dois (22,2%), para IgG/IgM e três (33,3%), para NS1/IgG/IgM. Os TR considerados insatisfatórios não foram registrados no Brasil. **Conclusões:** A análise prévia como prevista na legislação brasileira é de grande importância para a manutenção da qualidade dos TR ofertados ao mercado nacional.

PALAVRAS-CHAVE: Controle de Qualidade; Testes Rápidos; Diagnóstico; Dengue

ABSTRACT

Introduction: The increasing number of dengue cases worldwide has stimulated the interest to develop products for the diagnosis of this disease in national and international markets. **Objective:** To evaluate the sensitivity and diagnostic specificity of immunochromatographic Rapid Tests (RT) for the detection of NS1 antigen (Ag), antibodies (Ab) IgG and IgM of dengue virus (DENV), and for the detection of combined AgNS1/AbIgG/IgM received from May 2016 to December 2018 at the National Institute for Quality Control in Health from Oswaldo Cruz Foundation for previous analysis and registration by the National Health Surveillance Agency (Anvisa) from Brazil. **Method:** The evaluation was performed using true positive and true negative samples for Ag NS1, Ab IgM and IgG to DENV, commercial performance panels and international standard of the National Institute for Biological Standards and Control/ World Health Organization (NIBSC/WHO). RT that presented sensitivity and/or specificity values higher than or equal to those stated by the manufacturers were considered satisfactory and those with lower values were unsatisfactory. **Results:** A total of 32 RT were evaluated, 23 (71.9%) were satisfactory for sensitivity and specificity, 9 (39.1%) for NS1, 11 (47.8%) for IgG/IgM and 3 (13.0%) for the combined detection NS1/IgG/IgM. From 9 RT considered unsatisfactory, 4 (44.4%) were for the detection of NS1; 2 (22.2%) for IgG/IgM and 3 (33.3%) for NS1/IgG/IgM. Unsatisfactory RT were not registered by Anvisa in Brazil. **Conclusions:** The previous analysis as foreseen in Brazilian regulation is important for the maintenance of RT quality offered to the national market.

KEYWORDS: Quality Control; Rapid Tests; Diagnostic; Dengue

^I Departamento de Imunologia, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Laboratório de Imunologia Viral, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{III} Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* E-mail: helena.guedes@incqs.fiocruz.br



INTRODUÇÃO

A dengue é uma grande preocupação em termos de saúde pública em todas as regiões tropicais e subtropicais do mundo. A doença é endêmica em mais de 125 países e se expandiu globalmente impulsionada pelas mudanças climáticas, pelo aumento da circulação de pessoas e da urbanização, somadas à insuficiência de programas de controle de vetores^{1,2,3}.

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, foram registrados, no período de 29/12/2019 a 27/06/2020, 873.093 casos prováveis da doença cuja transmissão se dá através da picada do mosquito do gênero *Aedes* infectado⁴. *Aedes aegypti* é o principal vetor, com distribuição ampla em regiões intertropicais no mundo e no Brasil^{5,6}. Outras formas de transmissão da doença foram descritas e incluem o transplante de tecidos e órgãos, a transfusão sanguínea e o leite materno^{7,8}. O vírus da dengue (DENV) pertence ao gênero *Flavivirus* e à família *Flaviviridae* e possui quatro sorotipos distintos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) que podem circular concomitantemente nas regiões onde a doença é hiperendêmica⁹. A infecção em humanos por um sorotipo confere imunidade permanente contra reinfecções subsequentes pelo mesmo sorotipo, mas apenas proteção parcial e temporária contra os outros sorotipos^{10,11}.

A doença possui espectro que varia desde a forma assintomática até a ocorrência de quadros graves de hemorragia e choque, podendo evoluir para o óbito. O tratamento é baseado principalmente na sintomatologia, por não existir medicamento antiviral específico, e se limita, portanto, ao uso de analgésicos e/ou reposição de líquidos^{12,13}.

O diagnóstico, quando baseado exclusivamente em sintomas clínicos, pode ser comprometido pela presença das infecções subclínicas ou assintomáticas, que variam de 0,7% a 87% dependendo da população estudada^{14,15,16}. Além disso, a dengue pode ser confundida com outras doenças, tanto na fase febril quanto na fase crítica, dentre elas, as doenças febris acompanhadas ou não de exantema, como as causadas pelo vírus Epstein-Barr, vírus do herpes tipo 6, parvovírus B19, rubéola, sarampo e infecções bacterianas¹⁷ ou pelas doenças de sazonalidade semelhante à dengue, como a leptospirose¹⁸. Há descrição de reações filogenéticas cruzadas nos testes sorológicos, especialmente em áreas endêmicas onde pode ser confundida com a malária, febre amarela, mayaro, febre de Oropouche, zika e chikungunya^{19,20,21}.

O diagnóstico da infecção pelo DENV envolve uma ou mais metodologias que podem incluir o isolamento viral, testes moleculares e sorológicos. Estas permitem a detecção do vírus, do RNA viral, do antígeno (Ag) viral NS1 e de anticorpos (Ac) ao DENV, imunoglobulinas (Ig) das classes G (IgG) e M (IgM), cada qual com aplicabilidade associada às diferentes fases da doença^{22,23}.

Atualmente, testes para detecção do Ag NS1 são amplamente utilizados na fase inicial da doença, que ocorre antes do surgimento de Ac específicos. A proteína NS1 está presente no soro de indivíduos infectados desde o primeiro dia do aparecimento dos

sintomas e permanece detectável até o quinto ou sexto dia de evolução da infecção^{24,25,26}.

Uma pequena porcentagem dos indivíduos apresenta níveis detectáveis de IgM já no primeiro dia da doença (8%), que aumentam rapidamente, atingindo seu pico por volta de duas semanas, permanecendo detectáveis por dois a três meses, o que faz desses Ac indicadores de infecção recente. Na resposta secundária, os níveis de IgM são consideravelmente mais baixos do que na resposta primária²⁷.

Na infecção primária, Ac IgG começam a aparecer alguns dias após os Ac IgM, sendo detectáveis a partir do quinto dia de infecção. Os títulos de IgG aumentam lentamente a partir da primeira semana de infecção e permanecem detectáveis por toda a vida. Indivíduos com imunidade prévia ao DENV ou mesmo a outro *Flavivirus* desenvolvem uma resposta secundária caracterizada pelo rápido aumento no título de IgG quase que imediatamente após o início dos sintomas^{19,28}.

A detecção de Ac IgA presentes na saliva de indivíduos com infecção pelo DENV já foi avaliada, entretanto não são marcadores frequentemente utilizados no diagnóstico da doença. Os testes de diagnóstico combinados que detectam Ag e Ac, (NS1/IgG/IgM e IgA) facilitam o diagnóstico de indivíduos com infecção pelo DENV em qualquer período do curso clínico da doença^{28,29}.

Com o crescimento da demanda por testes mais sensíveis e específicos para detecção precoce, para o diagnóstico e para o acompanhamento do estado clínico da dengue, foi disponibilizada no mercado nacional e internacional uma grande variedade de testes para diagnóstico de uso *in vitro* (kits de diagnóstico)^{30,31}. Dentre os métodos diagnósticos oferecidos, a utilização dos ensaios imunocromatográficos de fluxo lateral conhecidos como testes rápidos (TR) merece destaque³¹. São testes amplamente empregados na detecção do Ag NS1 e de Ac IgM e IgG em muitos serviços públicos e privados de saúde. Caracterizam-se por serem de simples execução e necessitam, na grande maioria, de 15 a 20 min para obtenção do resultado. Possuem baixo custo comparativo quando utilizados em populações numerosas, além de serem convenientes para distribuição nos locais mais distantes dos principais centros de saúde. Entretanto, a sensibilidade e a especificidade dos TR podem variar consideravelmente e dependem do estágio e do tipo de infecção (primária ou secundária) e do sorotipo infectante^{32,33}.

Avaliações de desempenho desses produtos têm demonstrado valores de sensibilidade e especificidade discordantes dos declarados pelos fabricantes^{5,34}, que, em alguns casos, são realizadas frente a padrões de referência inapropriados ou quantitativo de amostras reduzido^{36,36}. Tal fato implica a possibilidade da ocorrência de resultados falso-negativos (FN). Em amostras de indivíduos assintomáticos ou acometidos com a forma mais severa da doença, resultados FN podem acarretar a ausência de tratamento adequado e risco à saúde. Por outro lado, resultados falso-positivos (FP) implicam no tratamento incorreto,



possivelmente devido à infecção por outro *Flavivirus*³⁷. Testes diagnósticos sensíveis e específicos são necessários para que os indivíduos infectados recebam cuidados apropriados e para que dados epidemiológicos sejam fidedignos na implementação eficiente de políticas públicas de saúde³⁸.

Registro de kits de diagnóstico no Brasil

O registro de kits de diagnóstico no Brasil junto ao Ministério da Saúde é um ato legal que reconhece a adequação de um produto à legislação sanitária. O comércio desses produtos está condicionado ao registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), sendo regulamentado pela Lei n° 5.991, de 17 de dezembro de 1973³⁹, e seu Decreto n° 74.170, de 10 de junho de 1974⁴⁰. Atualmente, está em vigência, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 36, de 26 de agosto de 2015⁴¹, que estabelece a classificação de risco, os regimes de controle de cadastro e registro, além dos requisitos de rotulagem e instruções de uso de kits de diagnóstico produzidos no país e dos importados. Os kits de diagnóstico pertencentes à classe de risco I (baixo risco ao indivíduo e à saúde pública) são sujeitos à notificação e classe II (médio risco ao indivíduo e baixo risco à saúde pública) a cadastrado. Estão sujeitos a registro junto à Anvisa, os kits de diagnóstico da dengue (classe III) e os de detecção de patologias transmitidas pelo sangue transfundido (doenças sexualmente transmissíveis pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV), doença de Chagas, sífilis e hepatites B e C pertencentes à classe IV de risco^{41,42}.

Na concessão do registro são avaliadas as informações relativas à fabricação, à composição, ao desempenho, à funcionalidade, à sensibilidade e à especificidade clínica ou diagnóstica, além da adequação aos requisitos regulamentares da RDC n° 36/2015, visando minimizar eventuais riscos associados aos produtos⁴¹.

Neste contexto, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), pertencente à Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e tecnicamente subordinado à Anvisa, atua como referência para as questões científicas e tecnológicas relativas ao controle da qualidade de produtos, ambientes e serviços vinculados à vigilância sanitária (Visa). O INCQS avalia rotineiramente os kits de diagnóstico pertencentes à classe de risco IV empregados na detecção das patologias transmitidas pelo sangue transfundido, nas diferentes metodologias disponíveis, com vistas ao registro na Anvisa como previsto na RDC n° 36/2015⁴¹.

A partir de maio de 2016, como parte do processo de obtenção ou revalidação do registro, os produtos destinados ao diagnóstico da dengue passaram a ser submetidos à análise prévia pelo INCQS, conforme disposto no inciso IV do Art. 16 da Lei n° 6.360, de 23 de setembro de 1976⁴³, e no item VII do Art. 19 da RDC n° 36/2015⁴¹. O deferimento da petição de registro depende do laudo de análise satisfatório do INCQS e ao cumprimento dos requisitos determinados na legislação vigente.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a sensibilidade e especificidade clínica ou diagnóstica dos TR imunocromatográficos empregados no diagnóstico sorológico da dengue, como parte do

processo de obtenção do registro junto à Anvisa. Os resultados obtidos foram comparados aos declarados nas instruções de uso dos produtos pelos fabricantes.

MÉTODO

Em cumprimento à exigência para realização de análise prévia de produtos emitida pela Anvisa, no período de maio de 2016 a dezembro de 2018 foram encaminhadas ao INCQS pelos respectivos solicitantes (fabricantes, importadores/distribuidores), 500 unidades de cada produto (TR) acompanhadas do dossiê de produção e do controle da qualidade, além do certificado de liberação do lote. Trinta e dois TR de diferentes fabricantes foram avaliados totalizando a execução de 16.000 análises. De forma a eliminar os riscos à garantia da confidencialidade das informações e resultados e à imparcialidade dos processos que culminam nas conclusões institucionais, todas as informações referentes aos TR como nome comercial, fabricante, distribuidor/importador, procedência, bem como os valores individuais de sensibilidade e especificidade diagnóstica constantes nas embalagens e instruções de uso dos produtos, foram omitidas.

Painéis sorológicos

A sensibilidade dos TR foi avaliada frente a painéis sorológicos constituídos por amostras clínicas de soro/plasma verdadeiramente positivas (VP) para Ag NS1 (n = 100), para Ac IgM (n = 100) e para Ac IgG (n = 100). As amostras foram obtidas durante surtos epidêmicos da dengue no estado do Rio de Janeiro no período de março de 2010 a maio de 2013 e caracterizadas por duas ou mais metodologias. Na detecção de Ag NS1, de Ac IgM e IgG foi empregado o ensaio imunoenzimático (ELISA) e TR. A reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) foi empregada na determinação do sorotipo das amostras que apresentaram carga viral detectável. A especificidade foi determinada frente a um painel sorológico constituído de 200 amostras de soro/plasma verdadeiramente negativas (VN) coletadas em regiões não endêmicas de dengue (estados da região sul do país), no período de 2013 a 2014, caracterizadas por duas ou mais metodologias (ELISA, TR e RT-PCR). Além disso, foram incluídos na avaliação, painéis sorológicos de desempenho (PVD 201- *Anti-Dengue Mixed Titer Performance Panel* (n = 21) e 0845-0051 *Anti-Dengue Mixed Titer Accuset Performance Panel Modified* (n = 16), *Sera Care Life Science*) e o padrão internacional da Organização Mundial da Saúde (OMS), *Anti-Dengue Virus Types 1+2+3+4 (Reference Reagent 02/186)*⁴⁴.

Avaliação da sensibilidade e especificidade dos testes rápidos

Os TR foram avaliados seguindo rigorosamente o procedimento descrito nas instruções de uso de cada produto. Nos TR que incluíram a utilização de amostras de sangue total, um número mínimo de 25 amostras de sangue total positivas (*spikes*) e 25 de sangue total negativo foi avaliado. Para confecção dos *spikes*, amostras de sangue venoso coletadas com anticoagulante foram centrifugadas por 10 min/4.200 g, o plasma foi retirado e o concentrado de hemácias obtido diluído 1:2 em plasma/soro



VP para os marcadores sorológicos da dengue avaliados (NS1, IgM e IgG). Um quantitativo aproximado de 50 testes por lote foi reservado para repetição em caso de resultados discordantes. Foram incluídas na avaliação da especificidade, duas amostras interferentes reagentes para cada um dos seguintes agentes etiológicos: HIV-1/2, vírus da hepatite C (HCV), vírus da hepatite B (HBV) e HTLV-1/2.

Os resultados dos testes foram interpretados de acordo com as instruções dos fabricantes e os valores percentuais de sensibilidade e especificidade foram calculados⁴⁵. O valor de sensibilidade de cada produto foi obtido com base no número de amostras VP analisadas e corretamente identificadas pelo teste avaliado, pela razão das VP somadas ao número de amostras FN. A especificidade foi determinada pelo número de amostras VN corretamente identificadas, pela razão das VN somadas ao quantitativo de amostras FP para a infecção pelo DENV. Os valores de sensibilidade e especificidade diagnóstica obtidos foram comparados com os declarados nas instruções de uso dos TR avaliados. Foram considerados satisfatórios, os TR que obtiveram valores de sensibilidade e especificidade iguais ou superiores aos declarados. Os TR com valores de sensibilidade e/ou especificidade inferiores aos declarados pelo fabricante foram considerados insatisfatórios. Após conclusão das análises, como parte do processo de registro de produto, os laudos de análise foram encaminhados à Anvisa, responsável pela conclusão dos processos e concessão dos registros.

Este estudo foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) do Instituto Oswaldo Cruz (IOC)/Fiocruz (CAAE: 55365316.7.0000.5248) sob o parecer nº 1590251.

RESULTADOS

Do total de 32 TR encaminhados para análise prévia no INCQS, 31,3% (10/32) foi recebido em 2016, 53,1% (17/32) em 2017 e 15,6% (5/32) em 2018. Quanto à procedência dos produtos

recebidos, 65,6% (21/32) eram nacionais e 34,4% (11/32) importados da Ásia e Europa.

Um total de 40,6% (13/32) correspondeu aos TR para detecção de Ag NS1, sendo 53,8% (7/13) de procedência nacional e 46,2% (6/13), importados. Dos 13 testes (40,6%) para detecção de Ac IgG/IgM, 84,6% (11/13) eram de fabricação nacional e 15,4% (2/13), importados. Os testes para detecção de Ag/Ac NS1/IgG/IgM corresponderam a 18,8% (6/32) dos produtos avaliados, sendo 50,0% fabricados no país e 50,0% de origem importada.

Após avaliação dos parâmetros de sensibilidade e especificidade frente a amostras VP e VN, 71,9% (23/32) dos produtos foram considerados satisfatórios e 28,1% (9/32) insatisfatórios para um ou ambos parâmetros de desempenho. Dos TR satisfatórios, 65,2% (15/23) eram de procedência nacional e 34,8% (8/23) importados. Dos testes considerados insatisfatórios, 66,7% (6/9) eram nacionais e 33,3% (3/9) importados. Dos 23 produtos satisfatórios, 39,1% (9/23) corresponderam a TR para detecção do Ag NS1, cuja maioria, 62,5% (5/8) era de produtos importados. Um total de 47,8% (11/23) correspondeu aos testes para detecção de Ac IgG/IgM, destes 66,7% (10/15) eram nacionais e 12,5% (1/8) importados. Testes para detecção de Ag/Ac (NS1/IgG/IgM) corresponderam a 13,1% (3/23) dos produtos analisados dos quais, 6,7% (1/15) eram nacionais e 25,0% (2/8), importados.

Nos TR para detecção de Ag NS1 satisfatórios, os valores de sensibilidade variaram de 88,3% a 100,0%, sendo superiores aos 82,0% a 99,1% declarados pelos fabricantes. Os TR para detecção de Ac IgG/IgM mostraram valores de sensibilidade para Ac IgG que variaram de 97,5% a 100,0%, iguais ou superiores aos 88,0% a 99,1% declarados. Para a detecção de Ac IgM, a sensibilidade variou de 99,0% a 100,0%, obtendo-se valores iguais ou superiores aos 88,0% a 100,0% declarados pelos fabricantes (Tabela 1).

Nos TR para detecção de Ag/Ac combinados (NS1/IgG/IgM), os valores de sensibilidade para NS1 foram de 85,7% a 100,0%,

Tabela 1. Valores de sensibilidade e especificidade (%) obtidos através da análise prévia e os valores declarados pelos fabricantes para os testes rápidos satisfatórios para detecção de Ag (NS1), Ac (IgG/IgM) e Ag/Ac NS1/IgG/IgM da dengue.

Testes Rápidos	Marcadores	Satisfatórios (n = 23)			
		Sensibilidade		Especificidade	
		Obtida	Declarada	Obtida	Declarada
Ag NS1	NS1	88,3% - 100,0%	82,0% - 99,1%	99,0% - 100,0%	95,0% - 100,0%
9/23 (39,1%)					
Ac IgG/IgM	IgG	97,5% - 100,0%	88,0% - 99,1%	96,7% - 100,0%	96,2% - 100,0%
11/23 (47,8%)	IgM	99,0% - 100,0%	88,0% - 100,0%	98,1% - 100,0%	96,2% - 100,0%
Ag/Ac NS1/IgG/IgM	NS1	85,7% - 100,0%	82,0% - 99,1%	98,5% - 100,0%	81,0% - 100,0%
3/23 (13,1%)	IgG	100,0%	88,0% - 99,1%	97,1% - 99,3%	96,2% - 100,0%
	IgM	100,0%	88,0% - 99,1%	98,6% - 100,0%	98,6% - 100,0%

Fonte: Laboratório de Sangue e Hemoderivados, 2019.

Ag: antígeno; Ac: anticorpos; IgG: imunoglobulina G; IgM: imunoglobulina M.



e de 100,0% para Ac IgG e IgM, sendo superiores ou iguais aos valores esperados de 82,0% a 99,1% para NS1 e de 88,0% a 99,1% para IgG/IgM considerados portanto, satisfatórios (Tabela 1).

Os valores de especificidade apresentados nos TR satisfatórios para detecção de Ag NS1 variaram de 99,0% a 100,0% e foram superiores ou iguais aos declarados pelos fabricantes. Nos TR para detecção de Ac IgG/IgM, a especificidade para Ac IgG foi de 96,7% a 100,0%, sendo igual ou superior aos 96,2% a 100,0% declarados. Para a detecção de Ac IgM, a sensibilidade variou de 98,1% a 100,0%, valor superior ou igual aos 96,2%-100,0% declarados pelos fabricantes. Nos testes combinados AgNS1/AcIgG/IgM, os valores de sensibilidade obtidos para NS1 foram de 98,5% a 100,0%, superiores aos declarados de 81,0% a 100,0%. A especificidade alcançada para Ac IgG foi de 97,1% a 99,3% e a declarada, de 96,2% a 100,0%. A especificidade obtida para Ac IgM variou de 98,6% a 100,0% (Tabela 1).

Do total de nove TR insatisfatórios, 44,0% (4/9) corresponderam aos TR para detecção de NS1, cuja sensibilidade obtida variou de 62,9% a 82,0% frente aos 88,3%-99,5% declarados pelos fabricantes e a especificidade de 97,8%-100,0% frente aos valores de 98,3% a > 99,9% declarados (Tabela 2).

Os TR insatisfatórios para detecção de Ac IgG/IgM corresponderam a 22,2% (2/9), sendo 50,0% (1/2) insatisfatório para sensibilidade para Ac IgM e 50,0% (1/2), para sensibilidade e especificidade para Ac IgM e IgG (Tabela 2).

Os TR para detecção de Ag/Ac NS1/IgG/IgM representaram 33,3% (3/9) dos resultados insatisfatórios, sendo 66,7% (2/3) insatisfatórios em sensibilidade para Ag NS1 e 33,3% (1/3) insatisfatórios em sensibilidade e especificidade para NS1/IgM/IgG (Tabela 2).

Do total de 33,3% (3/9) que correspondiam aos TR insatisfatórios para detecção do Ag NS1 e Ac IgG/IgM, a sensibilidade para Ag NS1 variou de 80,6% a 99,0%, sendo inferior à declarada pelos fabricantes de 90,8% a 100,0%. A sensibilidade para Ac IgG e IgM foi de

99,0% a 100,0% e a declarada, de 99,5% a 100,0%. Os valores de especificidade para os TR empregados na pesquisa de Ag e Ac NS1/IgG/IgM da dengue foram inferiores aos declarados (Tabela 2).

Os produtos que apresentaram resultados de sensibilidade e/ou especificidade clínica insatisfatórios nas análises realizadas pelo INCQS, de acordo com as normas vigentes, não obtiveram registro do produto junto à Anvisa e, conseqüentemente, não foram comercializados no país.

DISCUSSÃO

O diagnóstico precoce dos casos de dengue é de vital importância no tratamento e na implementação de ações de saúde pública efetivas no combate à doença. O aumento do número de casos no mundo estimulou o interesse do setor privado no desenvolvimento e lançamento de novos produtos no mercado nacional e internacional. São características ideais de um teste diagnóstico, definido pelos critérios Assurance, nas quais se incluem os TR imunocromatográficos: a acessibilidade, a produção de poucos resultados FN (sensibilidade) e resultados FP (especificidade), a simplicidade na execução e o requerimento de treinamento mínimo, não necessitando de refrigeração para o armazenamento e de equipamentos para execução, além de fácil distribuição a aqueles que necessitam de diagnóstico em áreas de acesso restrito⁴⁶.

Dentre os métodos disponíveis para o diagnóstico da dengue, os TR são amplamente utilizados tanto para detecção de Ag NS1 quanto para a detecção de Ac IgM e IgG individualmente ou combinados (NS1/IgG/IgM). São testes de execução simples, não necessitam de equipamento e podem ser realizados em tempo máximo de 20 min. Por sua aplicabilidade e abrangência, os TR foram objeto de estudo, embora todas as metodologias empregadas no diagnóstico da dengue no país sejam rotineiramente avaliadas pelo INCQS. A análise prévia dos kits de diagnóstico da dengue constitui uma etapa

Tabela 2. Valores de sensibilidade e especificidade (%) obtidos através da análise prévia e os valores declarados pelos fabricantes para os testes rápidos insatisfatórios para detecção de Ag (NS1), Ac (IgG/IgM) e Ag/Ac NS1/IgG/IgM da dengue.

Testes Rápidos	Marcadores	Insatisfatórios (n = 9)			
		Sensibilidade		Especificidade	
		Obtida	Declarada	Obtida	Declarada
Ag NS1					
4/9 (44,0%)	NS1	62,9%-82,0%	88,3%-99,5%	97,8%-100,0%	98,3 ->99,9%
Ac IgG/IgM	IgG	100,0%	98,6% - 100,0%	80,4% - 88,5%	97,76% - 99,0%
2/9 (22,2%)	IgM	88,4% - 94,1%	97,4% - 97,9%	80,4% - 96,8%	98,29% - 99,0%
Ag/Ac NS1/IgG/IgM	NS1	80,6% - 99,0%	90,8% -100,0%	91,5% - 98,7%	92,1% - 100,0%
3/9 (33,3%)	IgG	99,0% -100,0%	99,5% -100,0%	91,5% - 98,7%	98,5% - 100,0%
	IgM	99,0% -100,0%	99,5% -100,0%	91,5% - 98,7%	98,5% - 100,0%

Fonte: Laboratório de Sangue e Hemoderivados, 2019.

Ag: antígeno; Ac: anticorpos; IgG: imunoglobulina G; IgM: imunoglobulina M.



importante no processo de registro e, conseqüentemente, na disponibilização no mercado nacional de produtos sensíveis e específicos. Como verificado em avaliações de desempenho realizadas por organizações internacionais independentes, como a OMS, na tentativa de determinar os melhores testes diagnósticos comercialmente disponíveis, tem sido constatado o baixo desempenho desses produtos^{46,47,48}. Os estudos realizados demonstraram valores de sensibilidade e especificidade abaixo dos declarados pelos produtores nas instruções de uso, desafiando os fabricantes na busca de melhoria no desempenho destes produtos²³.

Segundo Blacksell⁴⁹, até que as avaliações em grande escala sejam realizadas, muitos produtos de diferentes continentes são comercializados no mundo com pouca ou nenhuma verificação independentemente do desempenho. A qualidade das validações muitas vezes é questionada pela realização incorreta com ocorrência de falhas relacionadas ao quantitativo de amostras avaliadas, inconsistências nas metodologias, erros de interpretação, falhas na execução dos ensaios ou ainda o título de Ac empregados^{23,50}. Cabe ressaltar que os valores de sensibilidade e especificidade declarados pelos fabricantes, nas instruções de uso até o presente, nortearam o mercado nacional e internacional para a aquisição e a utilização destes produtos, o que reforça a necessidade de avaliação constante.

Objetivando controlar a qualidade dos produtos oferecidos no mercado nacional, foram avaliados os parâmetros de sensibilidade diagnóstica de TR para detecção de Ag NS1, Ac IgG/IgM e AgNS1/AcIgG/IgM, frente a painéis sorológicos de amostras clínicas coletadas no período de epidemia da doença (2010 a 2013) no Rio de Janeiro. A especificidade foi verificada frente a amostras de soro/plasma não reagentes caracterizadas como VN e a painéis comerciais, padrão de referência da OMS para dengue e amostras interferentes.

Em cumprimento à exigência de análise prévia emitida pela Anvisa desde a sua implementação, 32 diferentes TR foram analisados no período avaliado, sendo o maior quantitativo recebido em 2017, ano subsequente à implementação da análise prévia realizada em maio de 2016. O quantitativo de TR disponibilizados no mercado nacional é reflexo dos surtos da doença ocorridos nas últimas décadas e nas quatro grandes epidemias ocorridas no Brasil, associadas à alternância do sorotipo viral predominante: DENV-1, DENV-3, DENV-2, e DENV-4, atingindo um número total acumulado de 12.171.009 casos prováveis da doença nos anos de 1998, 2002, 2008 e 2010, 2013, 2014, 2017⁴⁴.

O maior percentual de TR considerados insatisfatórios correspondeu aos produtos nacionais destinados à detecção do Ag NS1. No que diz respeito à procedência, se uma ou mais etapas críticas do processo de fabricação do produto forem realizadas no Brasil, o produto é registrado como nacional, conforme legislação vigente, ainda que sejam utilizados na fabricação Ag e/ou Ac e componentes importados⁵⁰.

A proteína NS1, identificada como um marcador precoce da dengue aguda, está presente entre o primeiro e o nono dia após o

início da doença, entretanto, após a soroconversão, pode ser difícil detectá-la no soro. Diferentes grupos em vários países relataram baixa sensibilidade nos ensaios NS1 em comparação com os métodos moleculares, principalmente em populações que sofreram surtos sequenciais desta doença. Como esse achado é definitivamente mais pronunciado em infecções secundárias, já foi sugerido que o Ag NS1 poderia ser sequestrado em imunocomplexos com IgG. Em estudo realizado na população brasileira, pelo menos 68% dos pacientes tinham infecção secundária por dengue, o que poderia explicar um menor desempenho (menos de 40% de positividade) do teste^{26,28,51,52}.

O desempenho dos TR para detecção do Ag NS1, isoladamente ou combinado com a detecção de Ac IgM ou IgG, tem sido avaliado^{26,28}. Embora os resultados nem sempre sejam consistentes entre diferentes coortes e testes, vários comentários gerais podem ser feitos. A sensibilidade é mais alta nas infecções primárias, quando o teste ocorre logo após o início dos sintomas e quando a IgG não é detectável. Variações na sensibilidade dependem do sorotipo das amostras avaliadas e da sensibilização por Ac ou Ag empregados nas tiras do teste utilizado.

Os TR para detecção de Ac IgG/IgM apresentaram o melhor desempenho de sensibilidade dentre os produtos avaliados. Testes para detecção de Ac IgM e IgG são rotineiramente utilizados em laboratórios clínicos e podem diferenciar entre infecções primárias e secundárias. O uso combinado de IgM e IgG mostrou aumentar a sensibilidade na detecção da infecção pelo DENV. Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), 80% de todos os casos de dengue têm Ac IgM detectáveis no quinto dia e em 93% a 99% dos casos entre o sexto e o décimo dias. Os níveis de IgM aumentam rapidamente e atingem seu pico por volta de duas semanas, permanecendo detectáveis por dois a três meses, o que faz desses Ac indicadores de infecções recentes^{27,49}. Os Ac IgG começam a ser detectados na resposta primária, alguns dias após os Ac IgM, sendo detectáveis a partir do quinto dia de doença e permanecendo por toda a vida. A resposta secundária é caracterizada pelo rápido aumento de IgG quase que imediatamente após o início dos sintomas³¹. Os níveis de IgM na resposta secundária são consideravelmente mais baixos do que na resposta primária. Sabe-se que os valores divergentes de sensibilidade e especificidade obtidos podem estar associados às diferentes populações analisadas, ao quantitativo de amostras, estágio da infecção ou ainda nas infecções prévias por diferentes sorotipos⁵³.

Nas Américas, a existência de transmissão local de múltiplas arboviroses e a reatividade cruzada entre flavoviroses, em particular a dengue e a zika, são conhecidas, sendo um desafio a identificação dos agentes infectantes. Embora a reatividade cruzada entre os *Flavivirus* seja descrita, não foram incluídas na avaliação amostras reagentes para zika (IgM ou IgG), pois, no período de análise proposto (2016-2018), ainda não se encontravam comercialmente disponíveis painéis sorológicos de desempenho ou padrões internacionais para zika, sendo, portanto, uma limitação do estudo¹⁹.



16. Chatchen S, Sabchareon A, Sirivichayakul C. Serodiagnosis of asymptomatic dengue infection. *Asian Pac J Trop Med.* 2017;10(1):111-4. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.12.002>
17. Oliveira MJC, Cordeiro MT, Costa FM, Murakami G, Silva AMS, Travassos RC et al. Frequência de sarampo, rubéola, dengue e eritema infeccioso entre casos suspeitos de sarampo e rubéola no estado de Pernambuco, no período de 2001-2004. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(4):338-44. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000400004>
18. Dircio MSA, González FE, María SVG, Elizabeth SH, Beatriz RS, Altuzar AVM et al. Leptospirosis prevalence in patients with initial diagnosis of dengue. *J Trop Med.* 2012;(2012):1-5. <https://doi.org/10.1155/2012/519701>
19. Felix AC, Souza NCS, Figueiredo WM, Costa AA, Inenami M, Silva RMG. Cross reactivity of commercial anti-dengue immunoassays in patients with acute zika virus infection. *J Med Virol.* 2017;89(8):1477-9. <https://doi.org/10.1002/jmv.24789>
20. Moreli ML, Costa VG. A systematic review of molecular diagnostic methods for the detection of arboviruses in clinical specimens in Brazil and the importance of a differential diagnosis. *Virol Discov.* 2013; 1:1. <https://doi.org/10.7243/2052-6202-1-1>
21. Mota MTO, Terzian AC, Silva MLCR, Estofolete C, Nogueira ML. Mosquito-transmitted viruses: the great brazilian challenge. *Braz J Microbiol.* 2016;47(Supl 1):38-50. <https://doi.org/10.1016/j.bjbm.2016.10.008>
22. Mungrue K. The laboratory diagnosis of dengue virus infection, a review. *Adv Lab Med Int.* 2014;4(1):1-8.
23. Peeling RW, Smith PG, Bossuyt PMM. A guide for diagnostic evaluations. *Nat Rev Microbiol.* 2006;4(12 Supl):S2-S6. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1568>
24. Alcon S, Talarmin A, Debruyne M, Falconar A, Deubel V, Flamand M. Enzyme-linked immunosorbent assay specific to dengue virus type 1 nonstructural protein NS1 reveals circulation of the antigen in the blood during the acute phase of disease in patients experiencing primary or secondary infections. *J Clin Microbiol.* 2002;40(2):376-81. <https://doi.org/10.1128/jcm.40.02.376-381.2002>
25. Kassim FM, Izati MN, TgRogayah TA, Apandi YM, Saat Z. Use of dengue NS1 antigen for early diagnosis of dengue virus infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2011;42(3):562-9.
26. Zhang H, Li W, Wang J, Peng H, Che X, Chen X et al. NS1-based tests with diagnostic utility for confirming dengue infection: a meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2014;(26):57-66. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.02.002>
27. Nogueira RM, Miagostovich MP, Cavalcanti SMB, Marzochi KBF, Schatzmayr HG. Levels of IgM antibodies against dengue virus in Rio de Janeiro, Brazil. *Res Virol.* 1992;143(6):423-7. [https://doi.org/10.1016/s0923-2516\(06\)80136-6](https://doi.org/10.1016/s0923-2516(06)80136-6)
28. Andries AC, Duong V, Ong S, Ros S, Sakuntabhai A, Horwood P et al. Evaluation of the performances of six commercial kits designed for dengue NS1 and anti-dengue IgM, IgG and IgA detection in urine and saliva clinical specimens. *BMC Infect Dis.* 2016;16:1-9. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1551-x>
29. Balmaseda A, Guzmán MG, Hammond S, Robleto G, Flores C, Téllez Y et al. Diagnosis of dengue virus infection by detection of specific immunoglobulin M (IgM) and IgA antibodies in serum and saliva. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10(2):317-22. <https://doi.org/10.1128/cdli.10.2.317-322.2003>
30. Muller DA, Depelsenaire ACI, Young PR. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. *J Infect Dis.* 2017;215(Supl 2):S89-S95. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw649>
31. Zhang B, Salieb-Beugelaar GB, Nigo MM, Weidmann M, Hunziker P. Diagnosing dengue virus infection: rapid tests and the role of micro/nanotechnologies. *Nanomedicine.* 2015;11(7):1745-61. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.05.009>
32. Felix AC, Romano CM, Centrone CC, Rodrigues CL, Villas-Boas L, Araújo ES et al. Low sensitivity of NS1 protein tests evidenced during a dengue type 2 virus outbreak in Santos, Brazil, in 2010. *Clin Vac Immunol.* 2012;19(12):1972-6. <https://doi.org/10.1128/CDVI.00535-12>
33. Sea VRF, Cruz ACR, Gurgel RQ, Nunes BTD, Silva EVP, Dolabella SS et al. Underreporting of dengue 4 in Brazil due to low sensitivity of the NS1 Ag test in routine control programs. *PLoS One.* 2013;8(5):1-3. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064056>
34. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, Nguyen VC, Sekaran SD, Enria DA et al. Evaluation of commercially available diagnostic tests for the detection of dengue virus NS1 antigen and anti-dengue virus IgM antibody. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(10):1-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003171>
35. Pal S, Dauner AL, Mitra I, Forshey BM, Garcia P, Morrison AC et al. Evaluation of dengue NS1 antigen rapid tests and Elisa kits using clinical samples. *PLoS One.* 2014;9(11):1-8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113411>
36. Peeling RW, Artsob H, Pelegrino JL, Buchy P, Cardoso MJ, Devi S et al. Evaluation of diagnostic tests: dengue. *Nature Rev Microbiol.* 2010;8(12 Supl):S30-8. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2459>
37. Blacksell SD, Bell D, Kelley J, Mammen Jr MP, Gibbons RV, Jarman RG et al. Prospective study to determine accuracy of rapid serological assays for diagnosis of acute dengue virus infection in Laos. *Clin Vac Immunol.* 2007;14(11):1458-64. <https://doi.org/10.1128/CDVI.00482-06>
38. Lima, MRQ. Antígeno NS1 dos vírus dengue: desempenho de testes disponíveis comercialmente e aplicações alternativas para o diagnóstico precoce das infecções por dengue [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2014.
39. Brasil. Lei Nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. *Diário Oficial União.* 18 dez 1973.
40. Brasil. Decreto Nº 74.170, de 10 de junho de 1974. Regulamenta a lei Nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos. *Diário Oficial União.* 11 jun 1973.



41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 36, de 26 de agosto de 2015. Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de controle de cadastro e registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de produtos para diagnóstico *in vitro*, inclusive seus instrumentos e dá outras providências. Diário Oficial União. 27 ago 2015.
42. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 270, de 28 de fevereiro de 2019. Dispõe sobre a migração do regime de cadastro para o regime de notificação dos dispositivos médicos de classe de risco I. Diário Oficial União. 1 mar 2019.
43. Brasil. Lei Nº 6.360 de 23 de setembro de 1976. 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. Diário Oficial União. 24 mar 1976.
44. Borges HCBG. Avaliação dos conjuntos diagnósticos (*kits*) empregados no diagnóstico da dengue no Brasil [tese]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2017.
45. Guimarães MCS. Exames de laboratório: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo. Rev Soc Bras Med Trop. 1985;18(2):117-20. <https://doi.org/10.1590/S0037-86821985000200009>
46. Kosack CS, Page AL, Klatser PR. A guide to aid the selection of diagnostic tests. Bull World Health Organ. 2017;95(9):639-45. <https://doi.org/10.2471/BLT.16.187468>
47. Fry SR, Meyer M, Semple MG, Simmons CP, Sekaran SD, Huang JX et al. The diagnostic sensitivity of dengue rapid test assays is significantly enhanced by using a combined antigen and antibody testing approach. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5(6):1-8. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001199>
48. Centers of Disease Control and Prevention - CDC. Testing for dengue virus. Atlanta: Centers of Disease Control and Prevention; 2017[acesso 2 fev 2017]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dengue/clinlab/laboratory.html>
49. Blacksell SD. Commercial dengue rapid diagnostic tests for point-of-care application: recent evaluations and future needs? J Biomed Biotechnol. 2012; ID 151967. <https://doi.org/10.1155/2012/151967>
50. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 185 de 22 de outubro de 2001. Trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial União. 24 out 2001.
51. Guzman MG, Jaenisch T, Gaczkowski R, Hang VTT, Sekaran SD, Kroeger A et al. Multi-country evaluation of the sensitivity and specificity of two commercially-available NS1 Elisa assays for dengue diagnosis. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4(8):1-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000811>
52. Lima MRQ, Nogueira RMR, Schatzmayr HG, Santos FB. Comparison of three commercially available dengue NS1 antigen capture assays for acute diagnosis of dengue in Brazil. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4(7):1-8. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000738>
53. Innis BL, Nisalak A, Nimmannitya S, Kusalerdchariya S, Chongswasdi V, Suntayakorn S et al. An enzyme-linked immunosorbent assay to characterize dengue infections where dengue and Japanese encephalitis co-circulate. Am J Trop Med Hyg. 1989;40(4):418-27. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1989.40.418>
54. Liu LT, Dalipanda T, Jagilly R, Wang YH, Lin PC, Tsai CY et al. Comparison of two rapid diagnostic tests during a large dengue virus serotype 3 outbreak in the Solomon Islands in 2013. PLoS One. 2018;13(8):1-12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202304>
55. Sengvilaipaseuth O, Phommason K, Lamballerie X, Vongsouvath M, Phonemixay O, Blacksell SD et al. Temperature stability of a dengue rapid diagnostic test under tropical climatic conditions: a follow up study. PLoS One 2017;12(1):1-7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170359>

Agradecimentos

O presente trabalho foi fomentado através do projeto denominado “Avaliação dos conjuntos diagnósticos empregados no diagnóstico sorológico da dengue no Brasil”, em parceria com a Anvisa e o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), tendo sido aprovado por meio da Carta Acordo nº 27429/2013, publicada em 7 de março de 2014, no Diário Oficial da União (D.O.U.) nº 45, seção 3, às páginas 179 e 180, Processo nº 25351.602897/2013-13, e realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Contribuição dos Autores

Borges HCBG - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Adati MC - Concepção, planejamento (desenho do estudo), interpretação dos dados e redação do trabalho. Vigo DC, Mendonça VF, Issobe MA - Análise e interpretação dos resultados. Santos FB, Zamith HPS - 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.



Licença CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (download), copiar, imprimir, compartilhar, reutilizar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à *Visa em Debate*. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.

O dilema do reúso de dispositivos médicos de uso único: aspectos históricos e atuais

The dilemma of reusing single use medical devices: historical and current aspects

Eliana Auxiliadora Magalhães Costa^I 

Ediná Alves Costa^{II} 

RESUMO

Introdução: O reúso de dispositivos de uso único é emblemático e envolve questões técnica, regulatória, econômica, e ambiental, além de segurança do paciente. **Objetivo:** Descrever aspectos históricos e atuais do reúso de dispositivos médicos de uso único, de modo a subsidiar uma análise dos dilemas que envolvem essa prática. **Método:** Ensaio acadêmico, utilizando dados de revisão narrativa da literatura e expertise dos autores. **Resultados:** O reúso desses dispositivos é controverso, apesar de disseminado mundialmente. Embora haja risco teórico envolvido no reúso desses produtos, dados publicados não identificam uma relação causal entre evento adverso e reúso desses dispositivos. Existem argumentos favoráveis e contrários a essa prática, além de distintas questões implicadas, como consentimento do paciente, responsabilidade técnica, justiça distributiva e social com disseminação de risco e benefício para os pacientes, podendo ser analisadas à luz do utilitarismo, do contratualismo e da ética da terra. A declaração de que o produto é de uso único ou de multiuso é da competência do fabricante e órgãos reguladores não solicitam provas atestando que o produto de uso único não pode ser reusado, apontando inconsistências na definição do rótulo de uso único. **Conclusões:** Faz-se necessário rever a classificação dos produtos no momento do registro nas agências reguladoras, a fim de clarificar o rótulo desses produtos, se de multiuso ou de uso único, o ponto chave do dilema do reúso de produtos médicos. Adicionalmente, há que se munir o Estado não apenas com a capacidade de regular processos e serviços de saúde, mas de realizar o controle sanitário dessas atividades, a fim de minimizar riscos à saúde coletiva.

PALAVRAS-CHAVE: Reutilização de Equipamentos; Reciclagem; Regulação; Risco; Saúde Coletiva

ABSTRACT

Introduction: The reuse of single-use devices is emblematic and involves technical, regulatory, economic, and environmental issues, as well as issues related to patient safety. **Objective:** To describe historical and current aspects of the reuse of single-use medical devices, in order to support an analysis of the dilemmas that involve this practice. **Method:** Academic essay, using narrative review data of the literature and expertise of the authors. **Results:** The reuse of these devices is controversial, although disseminated worldwide. Although there is a theoretical risk involved in the reuse of these products, published data do not identify a causal relationship between adverse event and reuse of these devices. There are favorable and contrary arguments to this practice, in addition to different issues involved, such as patient consent, technical responsibility, distributive and social justice with dissemination of risk and benefit to patients, and can be analyzed in the light of utilitarianism, contractualism and ethics of land. The declaration that the product is single-use or multipurpose is the responsibility of the manufacturer and regulatory bodies do not request evidence attesting that the single-use product cannot be reused, pointing out inconsistencies in the definition of the single-use label. **Conclusions:** It is necessary to review the classification of products at the time of registration with

^I Universidade do Estado da Bahia (Uneb), Salvador, BA, Brasil

^{II} Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil

* E-mail: costaeliana2003@hotmail.com

Recebido: 16 out 2019

Aprovado: 16 set 2020



regulatory agencies, in order to clarify the label of these products, whether multipurpose or single-use, the key point of the dilemma of the reuse of medical products. In addition, the State must be equipped not only with the ability to regulate health processes and services, but also to perform the sanitary control of these activities, in order to minimize risks to public health.

KEYWORDS: Equipment Reuse; Recycling; Regulation; Risk; Public Health

INTRODUÇÃO

Os produtos médicos têm revolucionado o cuidado assistencial em saúde, possibilitando novas formas de diagnóstico e terapia, como as cirurgias minimamente invasivas. A partir dos anos 1960 e 1970, esse desenvolvimento decorreu do avanço tecnológico dos materiais utilizados, como os novos polímeros que possibilitaram a transformação da indústria médica de produtos multiuso para o paradigma dos produtos de uso único^{1,2,3,4,5}.

Assim, muitos procedimentos cirúrgicos abertos foram gradativamente substituídos por procedimentos laparoscópicos e endovasculares. Nos anos 1980 e 1990, as considerações acerca da transmissão de patógenos veiculados pelo sangue, como o vírus da Hepatite B e C e o vírus da imunodeficiência adquirida, coincidiram com o desenvolvimento dessas novas tecnologias e a confluência desses fatores permitiu a evolução, a expansão e a consolidação dos produtos ditos de uso único^{1,2,3,4}.

Dessa forma, a introdução desses dispositivos foi considerada uma inovação na prestação do cuidado em saúde, uma vez que limpeza, reparo e custos do processamento poderiam ser eliminados, bem como a transmissão de infecção relacionada com o reúso de produtos, uma vez que esses materiais são designados pelo fabricante para serem usados em um único procedimento^{3,6,7,8,9,10,11,12,13,14}.

Entretanto, muitos hospitais começaram a processar e reusar tais dispositivos para economizar custos e reduzir resíduos tóxicos biodegradáveis, gerados pelo descarte desses materiais, afetando favoravelmente o meio ambiente. Assim, o processamento e o reúso de produtos de uso único são considerados algumas das melhores práticas de proteção ambiental^{3,6,7,8,9,10,11,12,13,14}.

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 denotando interesses distintos por parte dos atores políticos envolvidos: Estado, fabricantes de produtos, serviços de saúde, academia, profissionais de saúde, associações de classe e usuários^{3,4}.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é o órgão responsável pela regulação do processamento de produtos médicos e, em 2006, editou três normativas ainda em vigor: i) Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 156, de 11 de agosto¹⁵, que dispõe sobre o registro, rotulagem e processamento de produtos médicos; ii) Resolução Especial (RE) nº 2.605, de 11 de agosto¹⁶, que estabelece uma relação de 66 produtos de uso único proibidos de processamento no país; e

iii) RE nº 2.606, de 11 de agosto¹⁷, que define as diretrizes para elaboração, validação e implantação de protocolos de processamento de produtos médicos. Em dezembro de 2018, a Anvisa publicou a Consulta Pública nº 584¹⁸, que trata do enquadramento de dispositivos médicos como de uso único ou reutilizável. Entre outras normatizações, essa consulta propõe no Artigo 15 que “os dispositivos médicos reutilizáveis e de uso único somente poderão ser processados em serviços de saúde ou empresa processadora que atendam aos requisitos de boas práticas para o processamento”.

São muitos os argumentos que advogam a favor e contra o reúso de produtos de uso único. Os favoráveis são justificados pelos impactos positivos nos custos e no meio ambiente, ao reduzir o volume de resíduos gerados oriundo dos cuidados de saúde. Os críticos do reúso desses produtos arguem que esses não são designados para múltiplos usos e que existe risco de transmissão de infecção e de endotoxinas, inconfiabilidade funcional e de quebra da integridade do produto ou bioincompatibilidade^{5,6,7,8,9}.

Nesse sentido, este estudo procurou responder a seguinte questão norteadora: quais os dilemas relacionados com o reúso de dispositivos médicos de uso único? Objetivou-se descrever aspectos históricos e atuais do reúso de dispositivos médicos de uso único, de modo a subsidiar uma análise dos dilemas que envolvem essa prática.

MÉTODO

Trata-se de um ensaio acadêmico a partir de dados de uma revisão narrativa da literatura. Os estudos foram obtidos por meio do portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), do *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e do *Web of Science*.

Os descritores da saúde utilizados foram: reprocessing single use medical device, reuse single use medical device, regulation of reuse single use medical device, regulatory of reuse single use medical device, com auxílio do operador booleano AND.

Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, espanhol e português que abordassem o processamento e o reúso de produtos médicos de uso único, sem restrição de tempo de publicação. Foram excluídos artigos de reúso e processamento de produtos sem a abordagem das questões técnicas, éticas, regulatórias, jurídicas, de segurança em saúde como objeto desse estudo, além de também excluídos os artigos



relacionados a reúso de produtos utilizados em serviços de hemodiálise e em serviços odontológicos, bem como os publicados em outros idiomas.

A busca dos dados foi feita *online*, nos meses de outubro a dezembro de 2017, e foram obtidos 870 artigos. Após leitura do título e resumo, foram excluídos 827 e selecionados 21 artigos, entre os quais alguns citados nas referências dos artigos selecionados, perfazendo 21 estudos que integram esse estudo, especificamente as referências 1 a 14, 21 a 24, 26 a 28.

Após a seleção, os artigos foram lidos integralmente e lidos apenas os resumos dos artigos que não estavam totalmente disponíveis. Após a leitura, os estudos foram analisados conforme um instrumento de coleta de dados que incluiu: nome do artigo, objetivos, material e método, resultados e conclusão.

Neste estudo, utiliza-se o termo dispositivo médico como sinônimo de produto para saúde, artigo, equipamento e material, em conformidade com a Anvisa. Usa-se também como sinônimo o termo reprocessamento ou processamento de produtos, a despeito de considerações sobre as diferenças entre esses.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apresentamos a seguir os resultados desse ensaio, segundo revisão narrativa da literatura. Dos 21 artigos selecionados nesse estudo, dois (9,5%) são de órgão normativos norte-americanos, um (4,7%) de autores brasileiros e 18 (85,7%), artigos de periódicos estrangeiros.

Dilema e questões acerca do reúso de dispositivos médicos de uso único

Em países em desenvolvimento, dados os escassos recursos, o reúso de produtos de uso único é uma abordagem pragmática que não pode ser ignorada, mas que requer políticas regulatórias, para a garantia da segurança do paciente usuário desses produtos e o controle de riscos^{19,20}. Exemplos típicos de produtos de uso único de baixo custo e frequentemente reusados em países em desenvolvimento são luvas, cateteres urinários, sondas retais e estomacais, drenos, seringas e agulhas, lancetas e cateteres venosos centrais de demora²¹. Em países desenvolvidos, o processamento desses dispositivos é restrito a produtos mais caros e as razões do reúso são a economia de custo e as considerações de desenvolvimento sustentável^{2,21}.

O custo da garantia da qualidade, a complexidade do processamento dos produtos e as considerações sobre responsabilidade tiveram como consequência a terceirização dessas atividades, favorecendo o crescimento de empresas privadas que processam mais de um milhão de produtos de uso único somente nos EUA, com um lucro anual de quase 40 milhões de dólares. Em 2016, a receita global das empresas processadoras de produtos médicos de uso único foi estimada em 1.054 bilhão de dólares^{1,3,22,23}.

Segundo a indústria de processamento, a economia com o reúso desses produtos é de aproximadamente 1,8 bilhão de dólares por

ano. Um estudo conduzido nos EUA em 3 mil hospitais utilizando produtos de uso único processados reportou economia de mais de 150 milhões de dólares a cada ano²³. A economia de custos pode ser de 36% a 40%²⁴, ou mais que 50% para certos dispositivos, a exemplo dos cateteres de ablação e de eletrofisiologia, cuja economia pode ultrapassar acima de 90% quando o processamento é realizado na própria instituição²¹. Estudo alemão reportou economizar acima de 20 milhões de euros por ano com a utilização de cateteres balão de angioplastia processados²⁵.

O processamento de um produto médico, independentemente se é de uso único ou de uso múltiplo, 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 (área centralizada para coleta, limpeza, descontaminação, esterilização e suprimento de água); 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 pirogênios, além de procedimentos de validação^{1,3,4,9,21,23}.

A validação do processamento de produtos é necessária, para assegurar: 1) Segurança física (prevenção de mau funcionamento, alteração da dimensão do produto, alteração da rigidez do material e da força de tensão, fragilidade ou rachadura, amolecimento da adesividade, enfraquecimento dos componentes); 2) Segurança química (ausência de absorção de agentes de limpeza, desinfetantes e esterilizantes, enxágue inadequado, reações tóxicas ou pirogênicas) e 3) Segurança biológica (ausência de *debris* que permanecem fixados nas superfícies, inadequada limpeza ou desinfecção de todas as superfícies)²¹.

O reúso de produtos médicos comercializados como de uso único envolve controvérsias, por mais de duas décadas é questão fortemente complexa, apesar de ser uma prática disseminada nos serviços de saúde no mundo. Suscita inúmeras questões de natureza técnica, médica, regulatória, ética, econômica, jurídica, ambiental e legal, além de considerações teóricas de qualidade dos processos e efetividade. Requer também considerações de segurança do paciente, alocação adequada de recursos de saúde e de consentimento informado pelo paciente^{3,4,12,23}. Adicionalmente, muitas instituições não possuem protocolos escritos acerca do processamento e do reúso de produtos descartáveis, ficando os protocolos a cargo dos profissionais de saúde que, muitas vezes, são onerados em tomar decisões baseadas em experiências passadas e pressão organizacional mesmo na ausência de informações relevantes⁶.

São muitos os argumentos que advogam a favor e contra o reúso de produtos de uso único²⁶. Os favoráveis se justificam pelos impactos positivos nos custos e no meio ambiente, ao reduzir o volume de resíduos gerados oriundo dos cuidados de saúde. Os críticos do reúso desses produtos arguem que esses não são designados para múltiplos usos e que existe risco de transmissão de infecção



e de endotoxinas, confiabilidade funcional e de quebra da integridade do produto ou bioincompatibilidade^{4,5,12,14,23,25,26}.

Embora o processamento e reuso de produtos de uso único possam trazer riscos teóricos para a saúde, evidências clínicas afirmam que certos produtos podem ser seguramente processados. Todavia, isto não significa que o processamento desses produtos seja sempre seguro^{3,21,27}.

A prática do processamento e o reuso de produtos de uso único têm sido essencialmente estudados do ponto de vista ético (“deveria ser feito?”) e do ponto de vista técnico (“como deveria ser feito?”)². Nesse sentido, existe um amplo número de publicações sugerindo segurança e eficácia do reuso de produtos descartáveis, principalmente na área dos procedimentos de intervenção cardíaca. Entretanto, esses estudos variam em metodologia e qualidade, o que dificulta um consenso sobre o reuso desses produtos. Adicionalmente, informações sobre eventos adversos relacionados com produtos médicos são frequentemente voluntárias e, conseqüentemente, sub-reportadas e podem não representar a totalidade dos casos^{1,12,23,27}.

Em 1990, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA empreendeu um estudo acerca da segurança do reuso de produtos médicos de uso único e concluiu que o padrão de eventos adversos de pacientes expostos a reuso de produtos médicos independe de serem produtos de uso único ou de uso múltiplo^{1,9}. O *United States Government Accountability Office* (U.S. GAO) afirmou, em 2008, não haver relação causal entre injúrias e mortes de pacientes e reuso de produtos de uso único^{22,23,27}.

Desse modo, não existem dados suficientes nem do FDA, nem de outros estudos acerca da segurança de produtos de uso único processados quando comparados com produtos originais^{12,27}. Para tal comparação, seria necessário identificar os tipos de produtos médicos e de eventos adversos, o número do produto de uso único original e processado, número de vezes que cada produto de uso único foi reusado e taxa de evento adverso associado com o produto original²⁷. O FDA tem analisado dados de eventos adversos relacionados a produtos de uso único processados e não tem identificado uma associação causal entre o evento adverso e o fato de o produto de uso único ser processado²⁷.

Alguns organismos internacionais têm se posicionado acerca do reuso de produtos de uso único:

O *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) dos EUA posiciona-se favoravelmente pelo reuso de produtos de uso único e afirma que esses produtos não possuem risco se puderem ser adequadamente limpos e esterilizados²³.

A *European Medical Technology Industry Association* posiciona-se contrária ao reuso de produtos de uso único e afirma que a segurança do paciente é ameaçada quando esses produtos são reusados, devido ao risco de transmissão de infecção cruzada, inabilidade da limpeza desses dispositivos, presença de resíduos, alteração dos componentes dos materiais, falência mecânica, entre outros argumentos^{3,5,24}.

Na comunidade europeia, o *European Association of Medical Devices Reprocessors* (EAMDR) conclama os estados membros para analisarem como as regulações europeias estão implementando o reuso desses produtos e afirma que a “alta qualidade do processamento de produtos em todos os estados membros somente pode ser garantida se realizada independente do rótulo escolhido pelo fabricante”^{3,5}, declaração essa que prioriza a qualidade do processo independente do produto, se de uso único ou não.

Para a *Joint Commission International*, se um hospital decide reusar produtos de uso único, deve avaliar criticamente as condições do departamento de limpeza, desinfecção e esterilização dos produtos, bem como os procedimentos e pessoal¹².

A Organização Mundial de Saúde declara que o reuso de produtos de uso único requer políticas escritas e que produtos críticos e semicríticos só deveriam ser reusados por processador licenciado¹².

Para *experts* como os professores Axel Kramer e Marc Kraft, do departamento de tecnologia médica de Berlim, o “critério crucial é que exista um procedimento validado para o processamento de um produto médico. Se o produto é de multiuso ou de uso único, é irrelevante”. Para Marc Kraft, a “validação do processamento tende a diminuir a intensidade do risco”. Nesse caso, há ausência de ameaças relacionadas ao processo de limpeza e técnico-funcional³.

Inquéritos recentes identificaram que o reuso de produtos de uso único é prática crescente e significativa: 45% dos hospitais de grande e médio porte dos EUA, 86% dos hospitais de grande e médio porte do Canadá e mais de 90% dos hospitais do Japão reusam algum tipo desses produtos².

Na prática assistencial, muitos produtos de uso único de várias especialidades médicas são processados e reusados mundialmente, a exemplo dos cateteres cardíacos de ablação e eletrofisiologia que são processados e reusados há mais de 25 anos na maioria dos serviços de hemodinâmica de EUA, Europa, Índia, América Latina e Brasil, devido à incidência aumentada de doenças cardíacas que requerem cateterização cardíaca e dos altos custos relacionados com a aquisição desses produtos²⁸. Estudos com o reuso de cateteres de eletrofisiologia têm atestado segurança e efetividade dessas práticas e os resultados terapêuticos são similares àqueles cateteres de primeiro uso¹¹.

No Brasil, o processamento e o reuso de cateteres de eletrofisiologia são permitidos e regulados pela Anvisa^{15,28}. Esses produtos constituem o segundo item, entre os mais caros, nos serviços de saúde e esse reuso representa uma oportunidade viável de potencial economia de custos (economia de 41,2% para cateteres diagnósticos e de 32,9% para cateteres de ablação)^{6,11,25,29}.

Na área da endoscopia, o reuso de produtos de uso único iniciou-se na década de 1990, quando do lançamento das agulhas de biópsia, que também por motivos de custo elevado, passaram a ser reusadas várias vezes^{8,27}.

A despeito desse dilema há um consenso de que o reuso e o processamento de um produto médico deve ter o mesmo padrão de



segurança, uma vez que a transmissão de infecção é sempre um perigo potencial quando qualquer dispositivo reusado entra em contato com sangue e fluidos do corpo do paciente, independente se esse produto é rotulado como de uso único ou de multiuso²⁶.

Para a Federação Internacional de Controle de Infecção cinco questões devem ser respondidas positivamente pelos processadores para que o reúso de produtos descartáveis seja considerado: 1) O produto se mantém íntegro e funcional?; 2) É passível de limpeza?; 3) Pode ser esterilizado?; 4) O reúso é custo-efetivo?; 5) Quem poderá ser responsável caso ocorra um evento adverso^{12,21}?

É recomendado que um produto de uso único não seja reusado e reprocessado se: 1) não pode ser adequadamente limpo; 2) se a esterilidade do produto processado não pode ser seguramente demonstrada e 3) se a integridade, funcionalidade e segurança do produto de uso único processado difere do produto original. A segurança e a efetividade do processamento de produtos de uso único devem ser conduzidas segundo processos padronizados e monitorados, com a mesma garantia de qualidade dos produtos originais^{1,5,9,10,12}.

Existem três práticas acerca de produtos de uso único que envolvem discussões e distintas condutas adotadas por muitos serviços: 1) produtos de uso único abertos, mas não usados; 2) produtos de uso único colocados numa mesa cirúrgica, mas não usados e 3) produtos de uso único abertos e usados num paciente. Autores defendem que produtos de uso único abertos e não utilizados deveriam ser elegíveis para reúso sem discussões. Outros arguem que cada prática requer consideração cuidadosa⁶.

O número de vezes que o dispositivo de uso único pode ser reusado é também uma situação desafiadora para os serviços que reusam esses materiais. Autores afirmam que o número máximo de reusos sustentáveis de um produto descartável é um parâmetro fundamental e deve ser avaliado por uma análise física, química, microbiológica e testes funcionais^{1,21}. Essa situação pode ser aplicada igualmente para os produtos de uso múltiplo, uma vez que esses também não podem ser indefinidamente processados²¹.

Outras questões complexas são igualmente importantes e merecedoras de discussão quando do debate acerca do reúso de produtos de uso único: 1) a questão do consentimento informado, que diz respeito à autonomia do paciente em escolher o que é melhor para ele; 2) a responsabilidade fiscal em promover o descarte de um produto que pode ser seguramente reusado e 3) o comportamento ético em relação ao ambiente e comunidades nas quais vivemos. Um questionamento se impõe: estamos nos comportando eticamente em relação ao ambiente e comunidades onde vivemos, ao promover uso único de um produto que seguramente pode ser reusado^{6,22}?

A análise dessas questões pode ser feita à luz do utilitarismo (que se orienta para a maximização da utilidade tanto quanto possível para beneficiar todas as partes afetadas), do contratualismo (que foca nos direitos e liberdades individuais) e da ética da terra, que se direciona não somente para a responsabilidade individual, mas também para a bioética da comunidade e

ambiente como um todo. O planeta certamente não comporta a quantidade de resíduos lançados ininterruptamente⁶.

Como é de amplo conhecimento, a ética médica é fundada no princípio da beneficência (dever de promover o bem e agir para o melhor interesse para o paciente e para a coletividade) e não maleficência (dever de não causar dano ao paciente)⁵. Depreende-se que as questões éticas relacionadas ao reúso de produtos de uso único são também emblemáticas: qual paciente deverá receber um produto de uso único que nunca foi usado e qual deverá receber um produto reusado? Quem é o responsável pela decisão? Pode o paciente escolher ou simplesmente o paciente deverá ser informado^{5,8}?

As responsabilidades legais são óbvias: a instituição de saúde assume a responsabilidade para o reúso de produtos de uso único, uma vez que contraria a orientação do fabricante, quando esse é responsável pela qualidade e eficácia do produto somente segundo sua proposta de uso^{5,8,12}?

Em relação ao rótulo dos produtos médicos, a declaração de que o produto é de uso único ou de multiuso é baseada somente na decisão do fabricante, que qualifica um produto como de uso único por duas razões: porque acredita que o produto não é seguro nem confiável para ser usado mais de uma vez ou porque o fabricante escolhe não conduzir estudos necessários para demonstrar que o produto pode ser rotulado como reusável e, nesse sentido, há ausência de considerações consistentes acerca da definição de uso único pelo fabricante^{1,5,8,12,23,23,24}.

Quando um produto médico é registrado como de uso único, isto somente significa que esse produto pode ser usado segura e confiavelmente uma vez. Contudo, não implica que não pode ser usado seguramente mais de uma vez, se apropriadamente processado. Importante ressaltar que fabricantes frequentemente mudam rótulos de produtos médicos reusáveis para uso único, algumas vezes sem qualquer mudança significativa de desenho, desempenho ou de material que poderia impossibilitar o reúso seguro²².

Ademais, produtos podem ser construídos de modo similar e classificados diferentemente por alternativa dos fabricantes que se beneficiam grandemente com o rótulo de uso único, uma vez que produtos assim definidos não requerem o mesmo grau de documentação e de validação para seu registro junto aos órgãos reguladores, ao contrário de produtos classificados como de uso múltiplo. Além disso, os órgãos reguladores não solicitam que os fabricantes apresentem provas de que o produto de uso único não pode ser processado e de que o reúso pode ser inapropriado ou perigoso^{1,8,21,22,24,27}.

Na prática, a maioria dos produtos de uso único são tecnologicamente reusáveis. Estima-se que 10% a 20% dos produtos classificados pelo fabricante como de uso único podem ser processados por um número limitado de vezes²¹. Pesquisadores independentes dos fabricantes defendem que muitos produtos de uso único podem ser seguramente processados e reutilizados nos hospitais^{8,21,23,24}.

Para um autor¹, a estipulação de que produtos de uso único não podem ser reusados coloca os sistemas de saúde e a sociedade em posição de reféns financeiros do que dizem os fabricantes.



Outros autores estão atualmente desafiando as premissas anteriormente mantidas de que produtos de uso único são estritamente de uso único, não apenas por considerações financeiras, mas também ambientais^{1,6}.

No Brasil, um estudo realizado pela Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas acerca dos rótulos de produtos de uso único registrados pelos fabricantes junto à Anvisa, identificou que, dos 121 produtos médicos utilizados em procedimentos de eletrofisiologia registrados como de uso único, 86 (71,7%) rótulos estavam em conformidade com a normativa em vigor¹⁵ e 34 (28,9%), em desacordo. Os autores concluíram que as inconsistências nos rótulos desses produtos podem gerar erros de interpretação e decisões impróprias em relação a esses produtos¹¹.

Outro aspecto do reúso desses produtos diz respeito à justiça distributiva e social, que requer a distribuição de risco e benefício para todos os pacientes¹⁴. A literatura reporta muitos riscos relacionados também ao reúso de produtos de multiuso e, nesse sentido, o foco apenas no reúso de produtos descartáveis desvia a atenção para o processo de descontaminação dos produtos ditos reusáveis, que, *a priori*, requer os mesmos padrões de qualidade e segurança. Nesse sentido, o reúso seguro de produtos médicos de uso único com o objetivo de melhorar o acesso à saúde parece ser justificado eticamente, como uma tentativa de criar condições de igualdade de oportunidade, acesso à saúde e ao bem-estar.

Este estudo aponta várias questões emblemáticas relacionadas com o reúso de dispositivos médicos de uso único, tanto do ponto de vista técnico-operacional, como questões de natureza ética, legal, jurídica e ambiental.

Os dados publicados questionam esse reúso principalmente a partir de considerações técnicas, entretanto, vários estudos sugerem segurança e eficácia do reúso para muitos produtos rotulados como de uso único, bem como ausência de associação causal entre dano ao paciente e o fato do produto de uso único ser processado^{1,2,3,4,6,8,9,11,13,21,27}.

É também claro que, dada a impossibilidade de limpeza de alguns produtos de uso único e, conseqüentemente, de esterilização, alguns desses dispositivos não são seguros para processamento e reúso, condição também aplicada ao reúso de produtos classificados como reusáveis ou de multiuso.

Nesse sentido, a decisão para usar um produto médico, independentemente se de uso único ou múltiplo, requer processos padronizados, validados e monitorados para a garantia da qualidade e a minimização de riscos para os pacientes usuários de produtos reprocessados.

Para além das questões acima descritas, o rótulo dos produtos de uso único representa um nó crítico e elemento fomentador dos dilemas que permeiam o reúso desses produtos. A ausência de estudos no ato do registro de um produto que comprovem que um produto registrado como de uso único não pode ser processado e que o reúso pode ser inapropriado ou perigoso para o paciente não apenas torna inconsistente a definição de uso único, como cria uma situação de conflito para os órgãos reguladores e serviços de saúde que se subordinam às declarações dos fabricantes.

Nesse sentido, desmistificar o rótulo desses produtos é crucial para a tomada de decisão regulatória e seus desdobramentos. Realmente, os produtos registrados como de uso único são inseguros para a reutilização ou apenas o fabricante tem outros motivos para esse rótulo? Essa questão é o ponto-chave do reúso de produtos médicos. A seguir, a política regulatória deveria focar seus sistemas de normatização nos processos desenvolvidos para a reutilização de um dispositivo médico, independentemente da classificação do produto feita pelo fabricante, tendo em vista que mesmo os produtos classificados como reusáveis requerem os mesmos padrões de qualidade para o seu processamento e, como os de uso único, não podem ser reutilizados indefinidamente, a despeito dessa indicação.

CONCLUSÕES

O reúso de produtos designados como de uso único envolve muitas questões, a começar por dúvidas acerca do próprio rótulo. Há motivos para que os fabricantes optem por essa alternativa, e estudos mostram que o reúso desses produtos, quando apropriadamente realizado, pode ser seguro para o paciente usuário desses dispositivos, possibilitar tratamento de saúde efetivo e redução de custos no tocante a produtos médicos.

Ademais, importante considerar a ética em relação ao ambiente - “ética da terra” e, nessa profusão crescente de descarte de resíduos, o reúso de produtos médicos de uso único é considerado como uma das melhores práticas de proteção ambiental.

O tema permanece como um campo aberto a investigações sobre questões de natureza técnica, ética, econômica, ambiental e regulatória. Também se faz necessário compreender que alguns produtos ditos de uso único podem ser seguramente reusados, mas essa prática requer condições organoestruturais dos serviços de saúde, além de *expertise*, adoção de protocolos e supervisão dessas atividades. Ademais, é necessário não apenas fortalecer a capacidade institucional em regulamentar processos e serviços de saúde, mas também realizar o controle sanitário dessas atividades para minimizar riscos à saúde coletiva.

REFERÊNCIAS

1. 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>
2. Sloan T. First, do not harm? A framework for evaluation new versus reprocessed medical devices. *J Oper Res Soc*. 2010;61(2):191-201. <https://doi.org/10.2307/40540243>



3. Jacobs P, Akpınar I. Single use medical devices: economics issues. *Heart Asia*. 2018;10(2):4-6. <https://doi.org/10.1136/heartasia-2018-011034>
4. 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.
5. European Medical Technology Industry Association - Eucomed. Eucomed white paper on the reuse of single use devices. Brussels: European Medical Technology Industry Association; 2009[acesso 10 dez 2018]. Disponível em: https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2015/07/15122009_MTE_Eucomed-White-Paper-on-the-reuse-of-single-use-devices_Backgrounder.pdf
6. Moszczynski A. Is once always enough? Revisiting the single use item. *J Med Ethics*. 2009;34(2):87-90. <https://doi.org/10.1136/jme.2008.025643>
7. Shuman EK, Chenoweth CE. Reuse of medical devices: implications for infection control. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26(1):165-72. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2011.09.010>
8. Ponchon T, Pioche M. Reprocessing single-use devices: a new season in a long-running show? A european perspective. *Endoscopy*. 2017;49(12):1195-7. <https://doi.org/10.1055/s-0043-121988>
9. Kapoor A, Vora A, Nataraj G, Mishra S, Kerka P, Manjunath CN. Guidance on reuse of cardio-vascular catheters and devices in India: a consensus document. *India Heart J*. 2017;69(3):357-63. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.04.003>
10. Association of periOperative Registered Nurses - AORN. AORN guidance statement: reuse of single use devices. *AORN J*. 2012;84(5):876-84. [https://doi.org/10.1016/S0001-2092\(06\)63975-6](https://doi.org/10.1016/S0001-2092(06)63975-6)
11. Kuniyoshi RR, Sternick EB, Nadalin E, Hachul DT. Reprocessing of medical products in electrophysiology. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(2):169-72. <https://doi.org/10.5935/abc.20170010>
12. Mansur JM. Reuse of single use devices: understanding risks and strategies for decision-making for healthcare organizations. Joint Commission International. 2017[acesso 18 dez 2018]. Disponível em: https://www.jointcommissioninternational.org/assets/3/7/JCI_White_Paper_Reuse_of_Single_Use_Devices2.pdf
13. Kwakye G, Brat GA, Makary MA. Green surgical practices for health care. *Arch Surg*. 2011;146(2):131-6. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.343>
14. Sehulter LM. Central sterile supply. In: Mayhall CG. *Hospital epidemiology and infection control*. 4a ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2011. p. 1301-10.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 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.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução especial Nº 2.605, de 11 de agosto de 2006. Contém a lista de produtos que não podem ser reprocessados. Diário Oficial União. 12 ago 2006.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução especial Nº 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. 12 ago 2006.
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Consulta pública Nº 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.
19. Costa EAM, Santos QNF, Dantas IS. Risco em processamento de produtos para saúde em unidade básicas de Salvador, BA. *Vigil Sanit Debate*. 2018;6(2):38-43. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.00991>
20. Costa EAM. Panorama internacional do reprocessamento de produtos para saúde de uso único. *Rev Sobecc*. 2016;21(4):203-9. <https://doi.org/10.5327/Z1414-4425201600040005>
21. Popp W, Rasslan O, Unahalekhaka A, Brenner P, Fischnaller E, Fathy M et al. What is the use? An international look at reuse of single use medical devices. *Int J Hyg Environ Health*. 2010;213(4):302-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2010.04.003>
22. Unger S, Landis A. Assessing the environmental, human health, and economic impacts of reprocessed medical devices in a Phoenix hospital's supply chain. *J Cleaner Prod*. 2016;112(part 3):1995-2003. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2015.07.144>
23. American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG. Committee opinion no 537: reprocessed single use devices. *Obstet Gynecol*. 2012;120(4):974-6. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182723b3b>
24. Mues AC, Haramis G, Casazza C, Okhunov Z, Badani KK, Landman J. Prospective randomized single-blinded *in vitro* and *ex vivo* evaluation of new and reprocessed laparoscopic trocars. *J Am Coll Surg*. 2010;211(6):738-43. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.08.003>
25. Srivastava R. Reusing single use devices in hospitals: a case study. *Proc Env Cons Manuf*. 2004;5262:1-5. <https://doi.org/10.1117/12.516139>
26. 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>
27. 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. *GAO Highlights*. jan 2008[acesso 18 jan 2018]. Disponível em: <https://www.gao.gov/new.items/d08147.pdf>



28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 256, de 17 de dezembro de 2018. Dispõe em caráter provisório sobre reprocessamento de cânulas para perfusão de cirurgias cardíacas e cateteres de eletrofisiologia. Diário Oficial União. 20 dez 2018.

29. Raval KV, Chandhari R, Khant SR, Joglekar O, Patel D. Reprocessing and reuse of urological armamentarium: how correct are we. Urol Ann. 2017;9(2):117-24. https://doi.org/10.4103/UA.UA_167_16

Contribuição dos Autores

Costa EAM - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Costa EA - 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.



Licença CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (download), copiar, imprimir, compartilhar, reutilizar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à Visa em Debate. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.

Relatos de intoxicação humana e animal com produtos químicos de uso veterinário em Niterói, RJ

Reports of human and animal poisoning with veterinary chemicals in Niterói, RJ

Jane Silva Maia Castro^I 

Flavio Fernando Batista
Moutinho^{*,II,III} 

RESUMO

Introdução: A segurança química visa prevenir efeitos adversos sobre humanos, animais e ambiente. **Objetivo:** Avaliar o uso de produtos veterinários e os relatos de intoxicação no município de Niterói, RJ. **Método:** Trata-se de estudo quali-quantitativo em que foram aplicados questionários e utilizada a observação participante em dois grupos populacionais, moradores de um condomínio e de uma colônia de pescadores. **Resultados:** Foram entrevistadas 125 pessoas, 50 no condomínio e 75 na colônia. Houve predomínio de indivíduos com nível superior no condomínio e médio na colônia. A proporção de residências com animais domésticos foi superior à brasileira nos dois grupos. O uso de produtos veterinários era menor na colônia e, nessa, esses não eram prescritos pelo veterinário, ao contrário do grupo condomínio. Nos relatos de intoxicações, no condomínio, os animais foram mais expostos e, na colônia, as pessoas. Houve relato de intoxicação por aldicarbe, produto de comércio proibido. **Conclusões:** O uso de produtos veterinários era corriqueiro nos grupos estudados, mesmo sem orientação veterinária. É importante a realização de ações educativas para evitar a medicação de animais sem essa prescrição. A ocorrência de intoxicação por aldicarbe (chumbinho) chama atenção por se tratar de um produto proibido e extremamente tóxico, tornando-se fundamental o poder público aumentar a fiscalização sobre o comércio irregular desse produto.

PALAVRAS-CHAVE: Substâncias Tóxicas; Animais de Companhia; Drogas Veterinárias

ABSTRACT

Introduction: Chemical safety aims at preventing adverse effects on humans, animals and the environment. **Objective:** To assess this essay is aimed at assessing the use of veterinarian products and poisoning reports in the municipality of Niterói, RJ. **Method:** This is a qualitative-quantitative study wherein questionnaires were provided, and two population groups were surveyed: inhabitants from an apartment complex and a fishers' community. **Results:** 125 people were interviewed, 50 of them in the apartment complex and 75 in the community. There was a predominance of individuals with higher education in the apartment complex and high school education in the community. The number of households with pets was higher than the Brazilian average in both groups. The usage of veterinarian products was lower in the community and, there, these products were not prescribed by a vet, contrary to the practice among the group living in the apartment complex. According to the poisoning reports, animals were more exposed to poisoning at the apartment complex, while people were more at risk in the community. **Conclusions:** the use of veterinary products is usual in the studied groups, even without vet's guidance, as noticed in the community. It is important to carry out educational actions to avoid medication for animal without prescription. The occurrence of intoxication by aldicarb (*chumbinho*) draws attention because it is a prohibited and extremely toxic product, making it essential for the public authorities to increase supervision over the irregular trade of this product.

^I Secretaria de Estado de Saúde, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Faculdade de Veterinária, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil

^{III} Fundação Municipal de Saúde de Niterói, Niterói, RJ, Brasil

* E-mail: flaviomoutinho@id.uff.br

Recebido: 15 jan 2020

Aprovado: 22 jun 2020

KEYWORDS: Toxic Substances; Pets; Veterinary Drugs



INTRODUÇÃO

Existe no mercado uma variedade de produtos veterinários usados no ambiente doméstico para combater animais indesejáveis como roedores, carrapatos e pulgas. Esses produtos são vendidos em lojas de produtos agropecuários e *petshops* e podem ser formulados sob a forma de pós, soluções, granulados e aerossóis, apresentando-se com diferentes composições químicas, toxicidade e finalidades. O uso inadequado desses produtos pode causar intoxicações em humanos e animais de companhia. Essas substâncias químicas são capazes de provocar a morte de espécies vivas quando utilizados, inclusive em pequenas quantidades. São “venenos” por conceito, mas o termo foi perdido no trato cotidiano das ações de controle de pragas e foi substituído pela palavra “remédio”, num verdadeiro esvaziamento do significado original. São comuns a naturalização e a banalização dos riscos decorrentes dessas substâncias, refletindo interesses estratégicos de mercado^{1,2,3}.

A segurança química é um importante conceito global, desenvolvido para assegurar a proteção da saúde, da vida e do ambiente, frente aos riscos decorrentes da produção, comercialização, uso, armazenagem, transporte, manuseio e descarte de substâncias químicas, inclusive as de uso doméstico. Assim, a segurança química requer um conjunto de estratégias para o controle e a prevenção dos efeitos adversos para o ser humano e o ambiente decorrentes dos riscos devido a agentes químicos⁴.

Segundo Paumgarten⁵, virtualmente todas as substâncias químicas podem causar efeitos adversos, dependendo da dose e das condições em que os indivíduos são a elas expostos. A toxicologia, isto é, o estudo dos efeitos danosos de substâncias químicas em organismos vivos, fornece a base de dados científicos na qual se apoia a avaliação de riscos de efeitos adversos para a saúde.

Os produtos veterinários são substâncias químicas reguladas pelo Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA), por meio do Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969⁶, que estabelece os critérios para fiscalização, fracionamento, comercialização, armazenamento, manipulação, acondicionamento e utilização desses produtos, e obriga os estabelecimentos que desenvolvem essas atividades a se licenciarem no MAPA.

Já o Decreto nº 8.840, de 24 de agosto de 2016⁷, que regulamenta a legislação sobre a fabricação e a comercialização de produtos veterinários, define produto veterinário como:

toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada cuja administração seja aplicada de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com os alimentos, destinada à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais, incluindo os aditivos, suplementos promotores, melhoradores da produção animal, medicamentos, vacinas, antissépticos, desinfetantes de ambiente e de equipamentos, pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu *habitat*, protejam, restaurem ou modifiquem suas

funções orgânicas e fisiológicas, ou também os produtos destinados ao embelezamento dos animais.

A sociedade brasileira vem passando por mudanças significativas, com redução do tamanho das famílias e novos estilos de vida, o que vem levando ao aumento da procura de cães e gatos de estimação⁸.

A presença de animais de companhia nos lares brasileiros é expressiva. Estima-se que em 44,3% deles haja pelo menos um cachorro, percentual que chega a 65,0% na zona rural. O total de cães de companhia chegaria a 52,2 milhões, ou 1,8 cachorro por domicílio. Já em relação aos gatos, a estimativa é de que 17,7% dos domicílios brasileiros teria ao menos um gato, proporção que também aumenta consideravelmente na zona rural, onde alcança 38,4% dos lares. A população estimada de felinos de companhia seria de 22,1 milhões de animais, ou 1,9 gato por domicílio⁹.

Em face do exposto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar os hábitos de uso de produtos veterinários e os relatos de intoxicação de humanos e animais moradores do município de Niterói, RJ.

MÉTODO

A presente pesquisa foi desenvolvida na Região Oceânica do município de Niterói, que está localizado na região metropolitana do estado do Rio de Janeiro, com uma área territorial de 33.919 km², localizada entre a Baía de Guanabara ao Oeste, o Oceano Atlântico ao Sul, a cidade de Maricá ao Leste e a cidade de São Gonçalo ao Norte. O município possuía população estimada para 2017 de 499.028 habitantes¹⁰. A Região Oceânica de Niterói foi escolhida para a pesquisa devido ao seu crescimento desordenado envolvendo populações de diferentes estratos sociais e degradação ambiental¹¹.

Trata-se de um estudo quali-quantitativo em que foram adotadas as seguintes estratégias: observação participante e aplicação de questionários com perguntas fechadas e abertas. A pesquisa de campo foi realizada em 2010 por intermédio de visitas domiciliares na área de estudo e englobou dois grupos de entrevistados:

1. Condomínio de classe média alta: para a composição da amostragem do “Grupo Condomínio”, foi adotado o procedimento de amostragem sistemática em população aleatória, no qual, a cada quatro casas, foi realizada uma entrevista. Foram investigadas 50 residências das 232 existentes no condomínio.
2. Moradores cadastrados pelo Programa Médico de Família da Colônia de Pescadores de Itaipu: esse cadastramento implica condição econômica de baixa renda. O módulo “Colônia de Pescadores” possuía 371 residências cadastradas e participaram da amostra 75 destas.



O critério de inclusão para participação na pesquisa foi ter ao menos 18 anos e de exclusão ser menor de 18 anos. A aplicação do questionário por domicílio teve duração média de 15 a 20 min.

Os dados foram tabulados com técnicas de estatística descritiva e foram calculadas as frequências relativa e absoluta dos dados quantitativos por meio do programa Microsoft® Office Excel 2003.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/Fiocruz) (CAA 00210031000-09), atendendo às normas do Conselho Nacional de Ética e Pesquisa. Aos entrevistados foi solicitada uma autorização formal, através de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após os esclarecimentos sobre os objetivos da pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Perfil social e econômico dos entrevistados

Foram entrevistadas 125 pessoas, sendo 50 no condomínio de classe média alta (renda média acima de 10 salários mínimos) e 75 em residências cadastradas no módulo médico de família da Colônia de Pescadores de Itaipu (renda média de 1 a 3 salários mínimos).

Do primeiro grupo, denominado ao longo da pesquisa como Grupo Condomínio, 72% dos entrevistados eram do sexo feminino e 28% do sexo masculino. No segundo grupo, denominado Grupo Colônia de Pescadores, 77,3% eram do sexo feminino e 22,7% do sexo masculino.

Quanto ao estado civil, 40,0% eram casados e 26,0% solteiros, no Grupo Condomínio; e 38,7% eram casados e 40,0% solteiros no Grupo Colônia de Pescadores.

Em relação à faixa etária, observou-se que, no Grupo Condomínio, 22,0% estavam entre 50 a 59 anos, e 18,0% na faixa de 40 a 49 anos. No Grupo Colônia de Pescadores, 33,0% se situavam na faixa de 50 a 59 anos, e 26,7% na faixa de 40 a 49 anos.

Em relação à escolaridade, 52,0% do Grupo Condomínio tinham ensino superior completo, e 20,0% possuíam ensino médio completo. No Grupo Colônia de Pescadores, 40,0% possuíam ensino médio completo e 3,06% ensino fundamental incompleto, o que caracterizou as diferenças sociais de renda e escolaridade entre os dois grupos.

Em relação à presença de crianças, observou-se a sua presença em 36,0% das casas do Grupo Colônia de Pescador, enquanto no Grupo Condomínio, elas foram encontradas em 24,0% das residências.

Domicílios com animais de companhia

No tocante a animais de estimação, só 8,0% das casas do Grupo Condomínio não os possuíam, enquanto no Grupo Colônia de Pescadores, 36,0% não residiam com nenhum animal de estimação. Esses dados demonstram uma maior proporção de residências

com presença de animais de estimação do que a estimativa para o Brasil para ambos os grupos, quando comparados com as estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁹. O cão era a espécie mais presente nos dois grupos: 80,0% no Grupo Condomínio e 60,0% no Grupo Colônia de Pescadores, onde, em muitos casos, eram criados soltos. A presença maior do cão nos lares encontra respaldo na pesquisa desenvolvida pelo IBGE⁹ em nível nacional, quando foi encontrado grande predomínio da presença de cães.

Uso de produtos veterinários

Quanto ao uso de produtos veterinários, o Grupo Colônia de Pescadores apresentou uma menor percentagem quando comparado ao Grupo Condomínio, possivelmente por questões econômicas. Outra diferença foi em relação à prescrição dos produtos: para o Grupo Colônia de Pescadores, a aquisição dos produtos ocorria por indicação de pessoa sem conhecimento técnico (balconista da loja); o Grupo Condomínio recebia a prescrição de profissional médico veterinário. Neste aspecto, o grupo pesquisado de maior renda utilizava maior quantidade e variedade de produtos veterinários do que o grupo de menor renda. Esta inferência está de acordo com o estudo realizado por Davis et al.¹², no estado do Missouri, EUA. A motivação para o uso desses produtos ocorria em função do controle de pulgas e carrapatos em animais domésticos como cães e gatos.

Nas Tabelas 1 e 2 foram descritos os produtos veterinários encontrados respectivamente nas residências do Grupo Condomínio e do Grupo Colônia de Pescadores, sua ocorrência, classe toxicológica e seu principal grupo químico. Cabe destacar que foram elencados somente os produtos usados para controlar ectoparasitas e endoparasitas dos animais de companhia.

Relatos de casos de intoxicação

Quando foi perguntado aos entrevistados sobre a existência pregressa de casos de intoxicação por produto químico de uso veterinário, 70,0% (n = 35) dos entrevistados do Grupo Condomínio relataram que não havia, 10,0% (n = 5) não informaram, 18,0% (n = 9) relataram intoxicação em animais e 2,0% (n = 1) em humanos. Os produtos veterinários causadores das intoxicações em animais foram: Butox® (dois casos), Frontline® (dois casos) e Creolina (um caso). Foram relatadas, ainda, quatro intoxicações por “chumbinho” (aldicarbe). A intoxicação em humano aconteceu por Butox® e o entrevistado relatou não ter se protegido adequadamente no momento da aplicação do produto no ambiente.

Já no Grupo Colônia de Pescadores, 93,4% (n = 70) dos entrevistados afirmaram não terem sofrido intoxicação por produto químico de uso veterinário, 4,0% (n = 3) não informaram, 1,3% (n = 1) relataram intoxicação em animal (por coleira impregnada de inseticida) e 1,3% (n = 1) relataram intoxicação humana por Triatox®. Esses dados condizem com a menor quantidade de produtos químicos de uso veterinário encontrados nas residências do Grupo Colônia de Pescadores em relação ao Grupo Condomínio.



Tabela 1. Produtos veterinários encontrados nas residências do Grupo Condomínio, Niterói, RJ, 2010.

Nome comercial	Ocorrência (N°)	Percentual (%)	Principal grupo químico	Tipo classe produto	Classe toxicológica
Frontline®	24	48,0	Fipronil	Ectoparasiticida	IV
Butox®	16	32,0	Piretroide	Ectoparasiticida	IV
Sabonete/ Shampoo uso veterinário	13	26,0	*	*	*
Kiltrix®	11	22,0	Carbamato	Ectoparasiticida	III
Sabonete Assuntol	6	12,0	Organofosforado (coumafós)	Ectoparasiticida	II
K-othrine®	2	4,0	Piretróide	Inseticida	IV
Triatox®	2	4,0	Amitraz	Inseticida Acaricida	III
Advantage®	1	2,0	Imidacloprida	Endoparasiticida	**
Capstar®	1	2,0	Nitenpyran	Endoparasiticida	**
Fiprolex®	1	2,0	Fipronil	Ectoparasiticida	II
Program®	1	2,0	Lufenuron Milbemicina	Endoparasiticida	III
Promeris®	1	2,0	Metaflumizona	Ectoparasiticida	IV
Revolution®	1	2,0	Selamectina	Endoparasiticida	III
Sabonete Tetsarnol®	1	2,0	Monossulfiram	Ectoparasiticida	**
Shampoo Ecovet®	1	2,0	Piretroide	Ectoparasiticida	III
Topline®	1	2,0	Fipronil	Ectoparasiticida	II

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

* Não informou o nome do produto.

** Medicamento veterinário.

Tabela 2. Produtos veterinários utilizados pelo Grupo Colônia de Pescadores, Niterói, RJ, 2010.

Nome comercial	Ocorrência (N°)	Percentual (%)	Principal grupo químico	Tipo classe produto	Classe toxicológica
Sabonete/ Shampoo	12	16,0	*	*	*
K-othrine®	3	4,0	Piretroide	Inseticida	IV
Comprimido antiparasita	2	2,7	*	*	*
Triatox®	2	2,7	Amitraz	Acaricida	III
Talco antiparasita	1	1,3	*	*	*
Spray cicatrizante	1	1,3	*	*	*
Sabonete Assuntol	1	1,3	Organofosforado	Ectoparasiticida	II
Capstar®	1	1,3	Nitenpyran	Endoparasiticid	**
Creolina® no animal	1	1,3	Cresol	Desinfetante	#
Neocid® no animal	1	1,3	Carbamato	Inseticida	II

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

* Não informou o nome do produto.

** Medicamento Veterinário.

Não encontrado.

A regulação dos produtos de uso veterinário é realizada pelo MAPA e muitos produtos possuem componentes químicos na sua formulação que são tóxicos para o ambiente e para várias espécies, inclusive a nossa. A maioria das bulas e rótulos dos produtos de uso veterinário descreve os efeitos colaterais, sua composição química, mas não informa a classe toxicológica e nem o seu grau de risco para o ambiente. Nesta pesquisa foram evidenciados os

relatos de casos de intoxicações por produtos de uso veterinário relatados pelos entrevistados.

Os produtos referidos que causaram intoxicação em humanos foram o Triatox® e o Butox®, corroborando o estudo feito por Silva et al.¹³, no município de Cáceres, Mato Grosso, o qual constatou que há venenos que são indicados no combate de pragas



agrícolas e que, no entanto, são usados no ambiente doméstico como controladores de pragas, com elevado risco de dano à vida dos aplicadores. No trabalho em questão, foi relatado o uso do aldicarbe que, apesar de ser um produto de uso agrícola, é comumente utilizado ilegalmente no controle de roedores no Brasil e, por isso, optou-se por incluir no presente trabalho esse resultado, já que causa intoxicações em animais e pode causar em humanos.

Segundo o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox), em 2017 foram 711 casos de intoxicação humana e 109 casos de intoxicação animal por produtos veterinários¹⁴. Diversos trabalhos vêm mostrando um percentual muito baixo de intoxicação por produtos veterinários no Brasil^{15,16}. Mas a notificação dos casos de intoxicação por produtos veterinários é necessária e habitualmente realizada de modo precário, gerando subnotificação. As causas da subnotificação podem ser muitas, entre elas está o fato de a contaminação por substâncias químicas muitas vezes não ser percebida pela população. Por não serem graves, muitas vezes as intoxicações não exigem internação do indivíduo, ou sequer geram a procura de atendimento médico. A população, de uma forma geral, desconhece a importância desta atitude, que permitiria o nexo associativo entre os sintomas e os agentes químicos¹⁷.

Estudo desenvolvido por Lira et al.¹⁸, em Fortaleza, no Ceará, avaliando a intoxicação de crianças e adolescentes, mostrou que o principal grupo de agentes tóxicos envolvidos foi o dos raticidas (incluindo aí o “chumbinho” - aldicarbe - utilizado ilegalmente no controle de roedores). Mas esse estudo mostrou, também, considerável participação dos produtos veterinários nas intoxicações, variando de 2,5% dos casos na faixa etária de 12 a 16 anos, a 9,1% na de 0 a 4 anos.

Os carbamatos vêm aparecendo em diversos estudos sobre intoxicações de animais domésticos como a principal substância envolvida. Estudo de Medeiros et al.¹⁹, ao analisarem os casos de intoxicação exógena de cães e gatos atendidos na Faculdade de Veterinária da Universidade Federal Fluminense, em Niterói, no período 2002 a 2008, encontrou predomínio das intoxicações medicamentosas, seguidas do uso de “chumbinho” (carbamato). Estudo desenvolvido por Menezes et al.²⁰ encontrou em cães necropsiados mortos por intoxicação predomínio (47,0% ou 8/17) dos carbamatos nos exames toxicológicos desenvolvidos. Estudo desenvolvido por Bulcão et al.²¹, no Rio Grande do Sul, mostrou ser o aldicarbe o principal agente tóxico envolvido, respondendo por 39,7% (n = 27) das intoxicações de animais domésticos.

Esses dados contundentes mostram falha na fiscalização da comercialização do aldicarbe, já que se tratava de produto de uso agrícola cuja venda demanda receituário agrônomo. Além disso, o uso de raticidas agudos é proibido no país, em função do alto risco à saúde²². Desde 2012, é proibida a produção, o comércio e o uso de produtos à base de aldicarbe no Brasil, sendo que a licença do último produto que ainda era produzido em território nacional foi cancelada pelo MAPA naquele ano²³. Apesar disso, o relatório do Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em

Alimentos (2013-2015) ainda mostrava a presença de aldicarbe em goiabas e uvas²⁴, o que indica a possível entrada clandestina do produto no Brasil.

Souza et al.²⁵ chamaram atenção para o risco da intoxicação de animais domésticos pela desinformação dos tutores ao tentarem medicar seus animais ou eliminar roedores ou insetos sem consultar um profissional da área. Como foi visto, isso ocorreu no grupo Colônia de Pescadores. Estudo desenvolvido por Zielke et al.²⁶ reforça essa preocupação ao concluir que o uso indiscriminado e sem prescrição de ectoparasiticidas veterinários é frequente entre os tutores de cães e gatos.

Atualmente, vem sendo observado aumento na quantidade de acidentes envolvendo os produtos químicos de uso veterinário, especialmente na área urbana e, principalmente, envolvendo a população de menor escolaridade, o que pode estar relacionado à dificuldade na compreensão das instruções de manejo dos produtos²⁷. Importante destacar que, a despeito disso, pesquisa desenvolvida por Barboza et al.²⁸ no Rio de Janeiro, mostrou que 33,4% dos entrevistados identificavam os produtos veterinários como substâncias potencialmente intoxicantes.

Vale ressaltar que os produtos veterinários para o controle de ectoparasitas, raticidas, pulgicidas, mesmo de classe toxicológica de risco alto como os carbamatos e os organofosforados são vendidos nos *petshops* e nas lojas de produtos agropecuários sem receituário médico veterinário.

Por fim, cabe destacar a dificuldade que os próprios médicos veterinários têm em conhecer a relação de produtos veterinários licenciados pelo MAPA. Em 2016 o Conselho Federal de Medicina Veterinária oficiou pela segunda vez aquele ministério uma solicitação sobre a divulgação da lista de medicamentos veterinários com registro válido junto ao órgão, dada a dificuldade de os médicos veterinários terem acesso a essa informação²⁹.

CONCLUSÕES

Pode-se concluir que o uso de produtos químicos veterinários é corriqueiro nos grupos estudados e que as pessoas com menor renda os adquirem sem orientação do médico veterinário, logo, eles são vendidos sem prescrição ou receituário.

É importante a realização de ações educativas junto aos tutores de animais visando sensibilizá-los para a importância de não medicar os animais sem consultar um médico veterinário bem como sobre atentar para as informações presentes nas bulas dos produtos de uso veterinário, principalmente daqueles destinados ao controle de ectoparasitas, que foram os principais causadores de intoxicação.

A ocorrência de intoxicação por aldicarbe chama atenção por se tratar de um produto proibido e extremamente tóxico.

Torna-se fundamental que o poder público aumente a fiscalização sobre o comércio irregular desse produto a fim de salvaguardar a saúde coletiva.



REFERÊNCIAS

1. Augusto LGS, Novaes TCP, Furtado A, Abrahão CEC, Souza CA, Pavão AC. Avaliação crítica do programa de erradicação do *Aedes aegypti*: contribuições técnicas para medidas de controle. Rev IMIP. 2000;14(1):90-7.
2. Castro JSM. Práticas de uso de agrotóxicos no município de Cachoeiras de Macacu, RJ: um estudo de saúde ambiental [dissertação]. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 1999.
3. Peres F, Rozember B, Alves SR, Moreira JS, Oliveira-Silva JJ. Comunicação relacionada ao uso de agrotóxicos em região agrícola do estado do Rio de Janeiro. Rev Saude Publica. 2001;35(6):564-70. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102001000600010>
4. Pivetta F, Porto MFS, Machado JHM, Moreira JC, Freitas CM, Furtado JS. Perspectivas para a formulação de uma política nacional de segurança química no Brasil. In: 2º Seminário Nacional de Saúde e Ambiente e Desenvolvimento; Rio de Janeiro, Brasil. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2002.
5. Paumgartten FJR. Risk assessment for chemical substances: the link between toxicology and public health. Cad Saude Publica. 1993;9(4):439-47. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1993000400004>
6. Brasil. Decreto Lei Nº 467, de 13 de fevereiro de 1969. Dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabriquem e dá outras providências. Diário Oficial União. 14 fev 1969.
7. Brasil. Decreto Nº 8.840, de 24 de agosto de 2016. Altera o anexo ao decreto Nº 5.053, de 22 de abril de 2004, que aprova o regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem. Diário Oficial União. 25 ago 2016.
8. Silva MHS, Silva JA, Magalhães DF, Silva MX, Meneses JMC, Moreira EC. Caracterização demográfica e epidemiológica de cães e gatos domiciliados em Barbacena, MG. Arq Bras Med Vet Zootec. 2010;62(4):1002-6. <https://doi.org/10.1590/S0102-09352010000400035>
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa nacional de saúde 2013: acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2015.
10. Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Rio de Janeiro: cidades: Niterói. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2017[acesso 16 maio 2018]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rj/niteroi/panorama>
11. Rocha AM, Guerra AJT, Santos AG, Oliveira AC, Neves FO. Diagnóstico da degradação ambiental no bairro de Itaipu, Niterói, RJ. In: 7º Simpósio Nacional de Controle de Erosão; Goiânia, Brasil. São Paulo: Associação Brasileira de Geologia de Engenharia e Ambiental; 2001.
12. Davis JR, Brownson RC, Garcia R. Family pesticide use in the home, garden, orchard, and yard. Arch Environ Contam Toxicol. 1992;22:260-6. <https://doi.org/10.1007/BF00212083>
13. Silva A, Rieder A, Dores EFGC, Rodrigues GL, Mendes MF, Silva PL et al. Agentes pesticidas causadores de intoxicação em três zonas habitacionais do município de Cáceres, Alto pantanal, MT, Brasil. In: 4º Simpósio sobre Recursos Naturais e Sócio-Econômico do Pantanal; Corumbá, Brasil. Brasília: Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária; 2004.
14. Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz. Sistema nacional de informações tóxico-farmacológicas (Sinitox). Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2017[acesso 6 maio 2020]. Disponível em: http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=4
15. Burity RAB, Ribeiro JSD, Guimarães ES, Freitas JM, Freitas MTD, Lima GVPS et al. Perfil epidemiológico das intoxicações exógenas no município de Moreno, PE no período de 2012 a 2015. Med Vet. 2019;13(1):49-56. <https://doi.org/10.26605/medvet-v13n1-2609>
16. Amorim MLP, Mello MJG, Siqueira MT. Intoxicações em crianças e adolescentes notificados em um centro de toxicologia no nordeste do Brasil. Rev Bras Saude Matern Infant. 2017;17(4):773-80. <https://doi.org/10.1590/1806-93042017000400009>
17. Augusto LGS. Saúde e vigilância ambiental: um tema em construção. Epidemiol Serv Saude. 2003;12(4):177-86. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742003000400002>
18. Lira SVM, Silva JG, Abreu RND, Moreira DP, Vieira LJES, Frota MA. Intoxicações por pesticidas em crianças, adolescentes e jovens no município de Fortaleza (CE). Cienc Cuid Saude. 2009;8(1):48-55. <https://doi.org/10.4025/ciencucidsaude.v8i1.7772>
19. Medeiros RJ, Monteiro FO, Silva GC, Nascimento Júnior A. Casos de intoxicações exógenas em cães e gatos atendidos na Faculdade de Veterinária da Universidade Federal Fluminense durante o período de 2002 a 2008. Cienc Rural. 2009;39(7):2105-10. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782009005000151>
20. Menezes RS, Almeida ECP, Ferreira AMR. Análise retrospectiva de casos de intoxicação fatal em cães e gatos diagnosticados em necropsias no período de 2004 a 2011. In: Congresso Medvop de Especialidades Veterinárias; Curitiba, Brasil. Curitiba: Medvop; 2011.
21. Bulcão RP, Tonello R, Piva SJ, Schmitt GC, Emanuelli T, Dallegrave E et al. Intoxicação em cães e gatos: diagnóstico toxicológico empregando cromatografia em camada delgada e cromatografia líquida de alta pressão com detecção ultravioleta em amostras estomacais. Cienc Rural. 2010;40(5):1109-13. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782010000500017>
22. Fundação Nacional de Saúde - Funasa. Manual de controle de roedores. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 2002.



23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Anvisa esclarece. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2016[acesso 16 maio 2018]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/anvisa-esclarece?p_p_id=baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_assuntold=7&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_contueold=0&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_view=detalhamentos
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Programa de análise de resíduos de agrotóxicos em alimentos: relatório das análises de amostras monitoradas no período de 2013 a 2015. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2016.
25. Souza DG, Oliveira MS, Torres APC. Intoxicação medicamentosa em animais. Rev Conexão Eletrônica. 2017;14(1):327-32.
26. Zielke M, Carvalho LF, Salame JP, Barboza DV, Gaspar LFJ, Sampaio LCL. Avaliação do uso de fármacos em animais de companhia sem orientação profissional. Sci Ani Heal. 2018;6(1):29-46. <https://doi.org/10.15210/sah.v6i1.13184>
27. Duarte PM, Santana VTP, Dalmas AD. Perfil epidemiológico das intoxicações por produtos veterinários no estado do Rio Grande do Sul entre 2007 e 2017. Connect Line. 2019;(21):147-63. <https://doi.org/10.18312/2Fconnectionline.v0i21.1404>
28. Barboza FS, Gomes BR, Moreira IO, Pereira LC, Pinto YF, Silva JCS. Conhecimento dos riscos e circunstâncias dos envenenamentos. Rev Saude Fis Ment. 2017;5(2):6-17.
29. Conselho Federal de Medicina Veterinária - CFMV. CFMV solicita ao MAPA divulgação da lista atualizada de medicamentos de uso veterinário com registro válido. Notícias. 26 out 2016[acesso 16 maio 2018]. Disponível em: <http://portal.cfmv.gov.br/noticia/index/id/4882>

Contribuição dos autores

Maia J - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Moutinho FFB - 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.



Licença CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (download), copiar, imprimir, compartilhar, reutilizar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à Visa em Debate. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.

Avaliação da influência do sexo e das linhagens de camundongo NIH e BALB/cAn no teste de ganho de peso da vacina DTP

Evaluation of the influence of sex and of NIH and BALB/cAn mouse strains in the mouse weight gain test of DTP vaccine

RESUMO

Roseli Maria Domingos^{1,*} 
Reginaldo Assad Miller¹ 
Alexandre Pinto Corrado¹ 
Helena Pereira da Silva Zamith¹ 

Introdução: O teste de ganho de peso em camundongos (TGPC) para a determinação da toxicidade da vacina pertussis de células inteiras (VPCI) é essencial para aprovar o emprego da vacina adsorvida contra a difteria, o tétano e a pertussis (DTP) nos programas de vacinação infantil. **Objetivo:** Avaliar a influência do sexo e das linhagens de camundongo (NIH e BALB/c An) no TGPC da VPCI de referência, da toxina pertussis (TP) e de 36 amostras de vacinas DTP. **Método:** Dez animais de cada sexo e linhagem foram pesados e, em seguida, inoculados intraperitonealmente com 0,5 mL/camundongo da VPCI de referência, de TP (0,25-2,0 µg/animal) ou de vacinas DTP. Grupos-controle para VPCI e TP foram inoculados com PBS e para vacinas DTP empregou-se o cloreto de sódio 0,9% com 100 ppm de timerosal. O teste é satisfatório se não ocorrerem mortes, se o ganho de peso médio (GPM) dos animais inoculados no 3° dia for superior ao inicial e no 7° dia o GPM for igual ou maior que 60% do controle. Os resultados do TGPC foram avaliados pelos critérios em vigência e pelo proposto no 7° dia, no qual o limite inferior do intervalo de confiança de 95% do GPM seja igual ou maior que 60% do controle. **Resultados:** A VPCI de referência foi satisfatória em fêmeas NIH e BALB/cAn e insatisfatória em machos de ambas as linhagens considerando-se ambos os critérios. O TGPC em ambas as linhagens e sexos revelou baixa sensibilidade na detecção do efeito da TP isolada (0,25-2,0 µg/camundongo). As vacinas DTP foram satisfatórias em camundongos NIH de ambos os sexos e em fêmeas BALB/cAn, porém o resultado foi insatisfatório para 14,0% das vacinas DTP em machos BALB/cAn por ambos os critérios. **Conclusões:** O TGPC de vacinas DTP em camundongos fêmeas de ambas as linhagens deve ser considerado, pois evidenciou-se que fêmeas NIH e BALB/cAn são adequadas para a realização do TGPC. A adoção do critério proposto no 7° dia deve ser estimulado por aumentar a sensibilidade e precisão do TGPC.

PALAVRAS-CHAVE: Teste de Ganho de Peso em Camundongos; Vacina Adsorvida Difteria, Tétano e Pertussis; Toxina Pertussis; Camundongos NIH; Camundongos BALB/cAn

ABSTRACT

Introduction: The mouse weight gain test (MWGT) for determination of toxicity of whole-cell pertussis vaccine (WCPV) is essential to approve the use of diphtheria, tetanus and whole cell pertussis (DTwP) vaccine (adsorbed) in childhood vaccination programs. **Objective:** To evaluate the influence of sex and of the mouse strains (NIH and BALB/cAn) on MWGT of the reference WCPV, pertussis toxin (PT) and 36 samples of DTwP vaccines. **Method:** Ten animals of each sex and strain were weighed, and then inoculated intraperitoneally with 0.5 mL/mouse of the reference WCPV, of PT (0.25-2.0 µg/animal), or DTwP vaccines. Control groups for WCPV and PT were inoculated with PBS and for DTwP vaccines 0.9% sodium chloride was used with 100 ppm of thimerosal. The test is satisfactory if there are no deaths, if the average weight gain (AWG) of the inoculated animals on the 3rd day is higher than the initial one and if on the 7th day the AWG is

¹ Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

¹¹ Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

* E-mail: roseli.domingos@incqs.fiocruz.br

Recebido: 09 dez 2019

Aprovado: 22 jul 2020



equal to or greater than 60% of the control. The MWGT results were evaluated by the current and by the proposed criteria on the 7th day, in which the lower limit of the 95% confidence interval of the AWG was equal to or greater than 60% of the control. **Results:** The reference WCPV was satisfactory in NIH and BALB/cAn females and unsatisfactory in males of both strains considering both criteria. The MWGT in both sexes and strains revealed low sensitivity in detecting the effect of isolated PT (0.25-2.0 µg/mouse). DTWP vaccines were satisfactory in NIH mice of both sexes and in BALB/cAn females, but the result was unsatisfactory for 14.0% of DTWP vaccines in BALB/cAn males by both criteria. **Conclusions:** The MWGT of DTWP vaccines in female mice of both strains should be considered as it has been shown that NIH and BALB/cAn females are suitable for the MWGT. The adoption of the criterion proposed in the 7th day should be stimulated as it increases the sensitivity and precision of the MWGT.

KEYWORDS: Mouse Weight Gain Test; Diphtheria, Tetanus and Whole Cell Pertussis Vaccine (Adsorbed); Pertussis Toxin; NIH Mice; BALB/cAn Mice

INTRODUÇÃO

A coqueluche ou pertussis é uma doença infecciosa aguda transmissível causada pela bactéria *Bordetella pertussis*, que compromete especificamente o aparelho respiratório (traqueia e brônquios). Esta doença é uma causa importante de morbidade e mortalidade de crianças em todo o mundo e continua sendo uma preocupação de saúde pública, apesar da alta cobertura vacinal¹. No Brasil, a partir de setembro de 2012, seguindo as orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS) de aumentar a cobertura vacinal com combinação de vacinas em uma mesma aplicação, foi introduzida no calendário básico de rotina a vacina adsorvida pentavalente contra a difteria, o tétano, a pertussis, a hepatite B (HB) e *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada) (Hib). A vacina pentavalente (DTP/HB/Hib) é aplicada aos 2, 4 e 6 meses de idade, enquanto os reforços e/ou complementação de esquema em crianças a partir de 1 ano são realizadas com a vacina adsorvida tríplice contra a difteria, tétano e pertussis (DTP)². A vacina DTP/HB/Hib pode causar vários eventos adversos, geralmente entre as primeiras 48 a 72 h que se seguem à sua aplicação (0,5 mL) por via intramuscular, sendo o componente pertussis o principal responsável pela ocorrência das reações indesejáveis³. A partir de estudo clínico realizado no Brasil com as vacinas brasileiras DTP/HB/Hib e tetravalente (DTP-Hib), esta utilizada no país de 2002 a 2012, constatou-se semelhante reatogenicidade quanto à ocorrência de reações adversas para ambas as vacinas² e também para a vacina DTP adsorvida de células inteiras descrita por Cody et al.⁴. As reações locais (rubor, calor, endurecimento e edema, acompanhados ou não de dor) e sistêmicas (febre baixa a moderada) são frequentes após aplicação de vacinas DTP ou combinadas, podendo ocorrer em até 50% dos casos. A frequência de ocorrência de irritabilidade é de 2,6% a 85,5%, de sonolência prolongada até 32,0%, de anorexia entre 2,0% a 26,5% e de vômitos entre 1,7% a 7,8%². No entanto, a maioria dos eventos adversos observados tem evolução limitada, com recuperação completa, não constituindo contra-indicações para a inoculação de doses subsequentes da vacina². Evento neurológico grave, como convulsão, geralmente acompanhado de febre alta, é de incidência rara e relatado por Cody et al.⁴, ocorrendo na frequência de 1/1.750 doses aplicadas da vacina DTP.

Frente à ocorrência de possíveis efeitos adversos e para comprovação da sua eficácia, como ocorre com as demais vacinas, testes biológicos são realizados com a vacina adsorvida DTP

visando não só a determinação da sua potência, como também da sua toxicidade⁵. Estes testes são indispensáveis para aprovar o emprego das vacinas adsorvidas combinadas DTP/HB/Hib, DTP-Hib ou DTP nos programas de vacinação infantil, nos quais as vacinas são aplicadas. Segundo a Farmacopeia Brasileira, no tocante ao componente pertussis, os testes de segurança biológica preconizados no controle da qualidade da vacina DTP para avaliação da toxicidade são: o teste para detecção de toxina termolábil ou dermonecrótica e o teste de ganho de peso em camundongos (TGPC)⁵. Na sexta edição da Farmacopeia Brasileira, recentemente publicada, além da monografia da vacina adsorvida DTP, constam as monografias das vacinas adsorvidas combinadas, DTP-Hib, DTP/HB/Hib, e da vacina pentavalente contra difteria, tétano, pertussis, poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada). Nesta mesma publicação, para todas essas vacinas deverá ser realizado, como teste de segurança biológica, o TGPC para o produto final⁶. O TGPC é também preconizado pelas Farmacopeias Europeia⁷ e Britânica⁸ e OMS⁹ para as vacinas DTP e DTP adsorvidas combinadas.

O TGPC é considerado um teste geral, não específico, que mede a toxicidade geral de vacina pertussis de células inteiras (VPCI), uma vez que, as toxinas produzidas por células de *B. pertussis*, presentes na vacina sob a forma inativada, podem induzir perda de peso em camundongos jovens⁹. Correlação dos resultados do TGPC com as reações adversas em crianças tem sido relatada^{10,11,12,13}.

Dentre as toxinas produzidas por *B. pertussis*, a toxina pertussis (TP), exotoxina presente na VPCI, é considerada a principal responsável pelas manifestações sistêmicas da coqueluche, bem como pelos efeitos adversos observados no decorrer da imunização pela vacina DTP¹⁴. Os principais efeitos biológicos da TP, em pacientes e em animais de laboratório infectados por *B. pertussis*, incluem: indução da linfocitose, sensibilização à histamina e hipoglicemia/insulinemia. Tais efeitos são devidos à ativação das células B das ilhotas pancreáticas¹⁵. O outro componente da VPCI, a endotoxina, lipopolissacarídeo (LPS) associado à membrana externa da *B. pertussis*, está claramente correlacionada ao quadro de febre em crianças¹⁶.



As mudanças em peso correspondem ao conhecido curso do TGPC, no qual os animais inoculados perdem peso nas primeiras 24 h quando comparados ao controle, mas, após três dias, já mostram um aumento significativamente maior do que no início do teste. Após sete dias, os animais inoculados alcançam os animais-controle e seus pesos excedem significativamente os requeridos 60% do peso-controle¹⁷.

Estudo interlaboratorial conduzido em 1991, com seis diferentes vacinas DTP e com a participação de 14 laboratórios de diferentes países, mostrou que o TGPC, apesar do uso de camundongos-controle, apresentou pouca reprodutibilidade. Os resultados mostraram uma variação interlaboratorial de aproximadamente 30% (o ganho de peso no 7º dia ficou na faixa de 60% a 160%), principalmente atribuída ao fato de que diferentes linhagens de camundongos foram usadas pelos laboratórios¹⁸. Este estudo mostrou também que a variabilidade intralaboratorial foi alta. Algumas preparações que dificilmente alcançaram o requerimento para 60% de ganho de peso no primeiro teste, uma semana mais tarde, no segundo teste ocasionaram um ganho de peso acima de 100%¹⁸. A principal conclusão deste estudo foi que, além da constatação de alta variabilidade intra e interlaboratorial dos resultados do TGPC para vacinas DTP, confirmou-se que sob as mesmas condições de teste, a linhagem de camundongo influencia o resultado do teste.

O objetivo do trabalho foi avaliar a influência do sexo e de duas linhagens de camundongos (NIH e BALB/cAn) nos resultados do TGPC da VPCI de referência, da TP e de 36 amostras de vacinas DTP produzidas no Brasil.

MÉTODO

Camundongos das linhagens NIH (*outbred*) e BALB/cAn (*inbred*) de ambos os sexos, com peso entre 14 e 16 g, foram aclimatados no mínimo por 24 h antes do início do TGPC da VPCI de referência, da TP e das vacinas DTP. Os animais foram fornecidos pelo Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos (ICTB) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e mantidos em caixas de polipropileno com tampa de aço inoxidável em estantes ventiladas, à temperatura ambiental de 20°C ± 2°C, umidade relativa de cerca de 70% e ciclo claro-escuro de 12 h, com acesso livre à água e à ração (Nuvilab). A solicitação de licença de projeto foi obtida junto a Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/Fiocruz) sob o número L-010/05.

O monitoramento sanitário dos camundongos realizado pelo ICTB, segundo as recomendações da *Federation of European Laboratory Animal Science Associations* (FELASA), envolveu a pesquisa de três grupos de micro-organismos (vírus, bactérias, micoplasma) e parasitos específicos¹⁹. Foram monitorados os seguintes vírus: da ectromélie, da coriomeningite linfocitária (LCM), da hepatite murina (MHV), poliomavírus, pneumovírus (PVM), reovírus tipo 3 (REO-3), Sendai e da encefalomielite murina de Theiler (TMEV). As bactérias e micoplasma pesquisados foram: *Bordetella bronchiseptica*, *Cillia*-assoc

resp. *Bacillus*, *Citrobacter rodentium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pulmonis*, *Pasteurella* spp, *Pseudomonas* spp, *Salmonella* spp, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus beta hemolítico* (grupo D) e *Streptococcus pneumoniae*. Dentre os parasitos monitorados, incluem-se: pulgas, ácaros, piolhos, *Syphacia* spp, *Aspiculuris tetraptera*, *Rodentolepis nana*, tricomonídeos, *Spironucleus muris*, *Giardia muris* e *Entamoeba* spp.

A VPCI de referência utilizada foi o Terceiro Padrão Internacional para Vacina Pertussis fornecido pelo *National Institute for Biological Standards and Control* (NIBSC), código 66/303, com uma potência de 46 UI por ampola, sob a forma liofilizada. Antes do seu uso, foi diluída em 8 mL de solução salina tamponada de fosfato (PBS) para se obter a mesma concentração como nas vacinas no TGPC de meia dose humana/0,5 mL.

A TP de referência (NIBSC: 90/518) reconstituída com PBS foi inoculada por via intraperitoneal (ip) no volume de 0,5 mL/animal em quatro doses (0,25; 0,5; 1,0 e 2,0 µg/camundongo).

Foram utilizadas trinta e seis amostras de vacinas DTP de um único produtor nacional. Conforme descrito na bula da vacina DTP, cada dose (0,5 mL) contém antígenos diftérico e tetânico suficientes para indução de 2 UI de antitoxina em cobaia, 4 UI de antígeno pertussis (coqueluche), hidróxido de alumínio (até 1,25 mg em alumínio), timerosal até 20 mg e solução fisiológica tamponada pH 6,4 em quantidade suficiente para 0,5 mL. Antes da inoculação por via ip no volume de 0,5 mL/camundongo, a vacina foi diluída na proporção de 1:1 com solução fisiológica de cloreto de sódio 0,9%. As 36 amostras de vacinas DTP foram testadas simultaneamente, numa mesma linhagem e sexo, em paralelo com o respectivo grupo-controle.

O TGPC foi realizado de acordo com o descrito na Farmacopeia Brasileira^{5,6}. Antes do TGPC, os animais foram pesados, marcados individualmente e separados aleatoriamente em grupos de dez. Seus pesos iniciais individuais foram registrados. Cada grupo teste foi inoculado por via ip, com volume de 0,5 mL/camundongo de VPCI de referência, de TP e de vacinas DTP preparadas como descrito acima. Grupos-controles foram inoculados por via ip com 0,5 mL/camundongo de solução fisiológica contendo 100 ppm de timerosal (controle da vacina DTP), e dois outros grupos foram inoculados por via ip com 0,5 mL de PBS (controles da VPCI de referência e de TP). Os animais foram observados diariamente durante o período do teste. Os pesos dos animais foram registrados três e sete dias após a inoculação da VPCI, das vacinas DTP e da TP e de seus respectivos controles. Para a amostra ser considerada satisfatória, não devem ocorrer mortes de animais no período de sete dias do TGPC; no 3º dia, o peso total do grupo inoculado com a VPCI, a DTP ou a TP não pode ser menor que seu peso total inicial; no 7º dia, o ganho de peso médio (GPM) dos grupos-teste não pode ser menor que 60% do GPM dos respectivos grupos-controles e o limite inferior (L) do intervalo de confiança de 95% (IC95%) do GPM dos grupos-teste deve ser igual ou maior a 60% do GPM dos animais do grupo-controle, como critério proposto por Domingos²⁰.



Na avaliação do efeito da VPCI de referência no TGPC, utilizou-se o teste t de Student não pareado monocaudal ao nível de significância de $p = 0,05$, precedido do teste de Kolmogorov-Smirnov para verificação da normalidade.

No estudo do efeito das quatro doses de TP em relação ao controle (PBS), utilizou-se a análise de variância (ANOVA *one way*) precedido pelo teste para verificação da normalidade (Kolmogorov-Smirnov) e do teste para verificação da homocedasticidade (teste de Bartlett). Uma vez detectada uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) pela ANOVA *one way* empregou-se os testes de comparações múltiplas de Tukey e de Dunnett.

O programa computacional GraphPad Prism® 5.0 foi empregado na análise estatística dos dados.

RESULTADOS

Avaliação do ganho de peso dos camundongos dos grupos-controle (PBS) fêmeas e machos de ambas as linhagens no teste de ganho de peso em camundongos da vacina pertussis de células inteiras de referência

No TGPC da VPCI de referência, não houve perda de peso dos animais-controle, fêmeas e machos de ambas as linhagens, três e sete dias após inoculação ip de PBS, quando comparado ao peso inicial. Logo o TGPC da VPCI de referência foi considerado válido. Os dados de ganho de peso dos animais seguiram uma distribuição normal e são mostrados na Figura 1, como GPM \pm erro-padrão da média (EPM).

A Figura 1 mostra que, três dias após a inoculação com PBS, os GPM das fêmeas-controle, de ambas as linhagens, não foram significativamente diferentes ($p > 0,05$) pelo teste t de Student, porém, no período de sete dias, as fêmeas NIH mostraram GPM

ligeiramente superior ao das fêmeas BALB/cAn ($p = 0,0473$). Após o 3° e 7° dias, o GPM dos machos-controle BALB/cAn foi cerca de 1,6 vezes inferior ($p < 0,001$) ao GPM dos machos NIH.

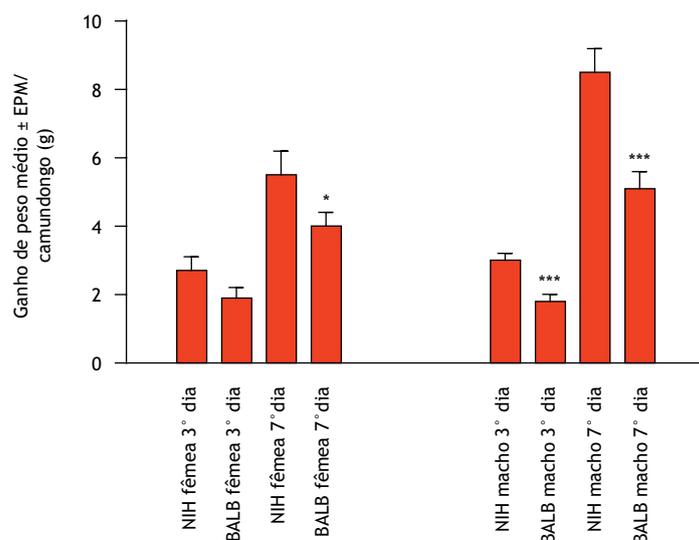
Teste de ganho de peso em camundongos da vacina pertussis de células inteiras de referência

O TGPC da VPCI de referência (NIBSC: 66/303) foi satisfatório em camundongos fêmeas de ambas as linhagens e em machos da linhagem NIH, porém insatisfatório em BALB/cAn macho (Tabela). O peso total dos animais no 3° dia foi superior ao peso total inicial para todos os grupos em ambos os sexos e linhagens. No 7° dia, o percentual de GPM de todos os grupos foi superior a 60% em relação ao do grupo-controle PBS, com exceção do BALB/cAn macho, com percentual inferior a 60% (57,9%). Não houve ocorrência de mortes no período de sete dias do teste. A VPCI de referência foi também insatisfatória em NIH machos, ao se considerar como critério de aprovação no 7° dia, o Li do IC95% para a percentagem de ganho de peso igual ou superior a 60% em relação ao do grupo-controle PBS.

A partir destes resultados, os camundongos fêmeas de ambas as linhagens, pelos critérios vigente e proposto, seriam os mais apropriados do que os camundongos machos BALB/cAn para a realização do TGPC. O TGPC da VPCI de referência em NIH machos foi satisfatório pelo critério vigente, mas seria insatisfatório pelo critério proposto. De acordo com a OMS⁹, o TGPC com a VPCI de referência pode ser empregado na seleção da linhagem de camundongos mais apropriada no TGPC devendo apresentar resultado satisfatório.

Teste de ganho de peso em camundongos da toxina pertussis (NIBSC: 90/518)

O TGPC da TP foi válido, pois, no grupo-controle, não ocorreu perda de peso no 3° e 7° dias após inoculação do PBS. A TP (0,25 a 2,0 μ g/camundongo) não causou mortes de animais



Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

Barras indicam erro-padrão da média (EPM) do ganho de peso médio (g) de 10 animais.

* diferença significativa ($p < 0,05$); *** diferença extremamente significativa ($p < 0,001$) entre as duas linhagens do mesmo sexo pelo teste t de Student.

Figura 1. Ganho de peso dos animais-controle, NIH e BALB/cAn de ambos os sexos, empregados no teste de ganho de peso de camundongos da vacina pertussis de referência (NIBSC: 66/303), três e sete dias após inoculação intraperitoneal (0,5 mL) de PBS.

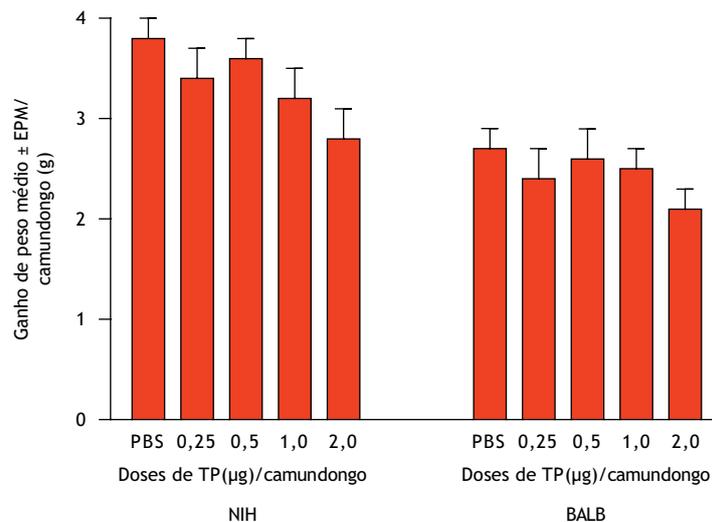


Tabela. Teste de ganho de peso em camundongos da vacina pertussis de células inteiras de referência (NIBSC: 66/303) em camundongos fêmeas e machos das linhagens NIH e BALB/cAn.

Ganho de peso (g) ¹ (3° dia)		% de ganho de peso ² (7° dia)		Ganho de peso (g) ¹ (3° dia)		% de ganho de peso ² (7° dia)	
NIH fêmea	BALB fêmea	NIH fêmea	BALB fêmea	NIH macho	BALB macho	NIH macho	BALB macho
3,1	1,2	143,6	112,5	1,0	1,0	72,1	82,7
0,5	1,0	92,7	102,5	4,0	1,8	103,5	69,2
2,0	0,3	116,4	87,5	1,7	0,8	94,2	80,8
0,5	0,4	70,9	35,0	1,1	-0,4	69,8	7,7
1,5	0,6	116,4	77,5	1,1	0,5	65,1	44,2
3,7	1,4	134,5	100,0	0,9	0,9	55,8	105,8
2,0	1,1	107,3	75,0	0,9	0,7	60,5	57,7
1,7	0,6	112,7	65,0	1,1	1,0	50,0	59,6
0,2	2,0	87,3	90,0	1,0	0,8	59,3	46,2
3,7	0,4	120,0	55,0	1,9	-0,3	108,1	25,0
Média e intervalo de confiança 95%							
1,9 (0,9-2,8)	0,9 (0,5-1,3)	110,2 (94,6-125,8)	80,0 (63,1-96,9)	1,5 (0,8-2,1)	0,7 (0,2-1,1)	73,8 (59,0-88,6)	57,9 (37,2-78,5)
Média e erro-padrão da média							
1,9 ± 0,4	0,9 ± 0,2	110,2 ± 6,9	80,0 ± 7,5	1,5 ± 0,3	0,7 ± 0,2	73,8 ± 6,5	57,9 ± 9,1

Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

¹ Ganho de peso em relação ao peso inicial; ² Percentagem de ganho de peso em relação ao grupo-controle PBS.



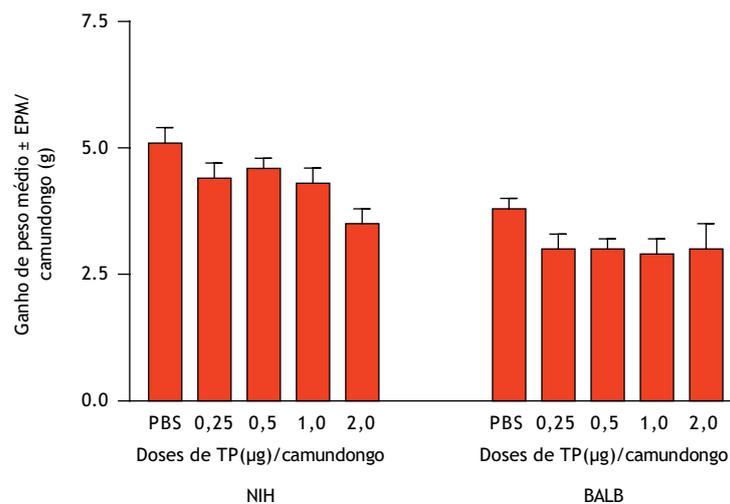
Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

Barras indicam o erro-padrão da média (EPM) do ganho de peso médio de dez animais.

Figura 2. Efeito da toxina pertussis (TP) no ganho de peso de camundongos NIH e BALB/cAn fêmeas, três dias após a inoculação intraperitoneal.

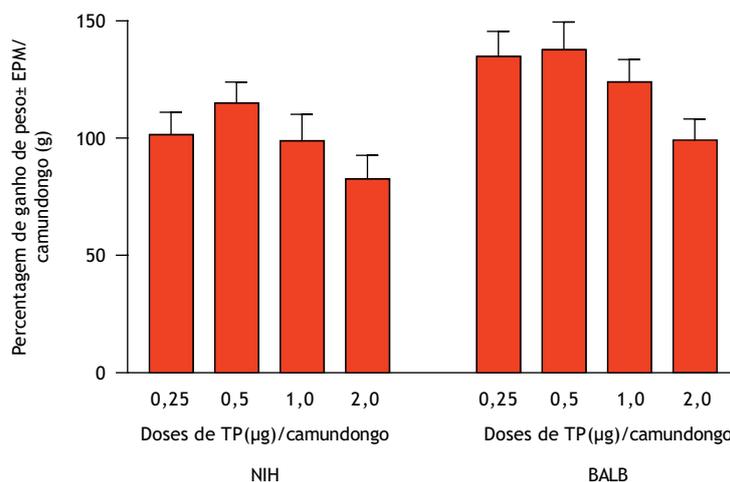
no TGPC em ambos os sexos e linhagens de camundongos. As Figuras 2 a 5 mostram que a TP inoculada por via ip, na faixa de doses de 0,25 a 2,0 µg/camundongo em ambas as linhagens e sexos, foi satisfatória no TGPC, já que o GPM dos camundongos NIH e BALB/cAn fêmeas (Figura 2) e machos (Figura 3) no 3° dia, foram superiores ao inicial e, no 7° dia, pelos critérios vigente e proposto, os percentuais de GPM dos camundongos tratados pela TP foram superiores a 60% ao do grupo-controle (PBS) para NIH e BALB/cAn fêmeas (Figura 4) e para NIH e BALB/cAn machos (Figura 5).

Os dados das Figuras 2 a 5 seguiram uma distribuição normal para ambas as linhagens ($p > 0,1$) e as variâncias não foram significativamente diferentes ($p > 0,05$). A partir da ANOVA, o tratamento com a TP, nas doses de 0,25 a 2,0 µg/camundongo nas linhagens NIH e BALB/cAn fêmeas (Figura 2) e machos (Figura 3), três dias após a inoculação, não interferiu no GPM em relação ao peso inicial ($p > 0,05$ e $p > 0,1$, respectivamente), quando comparado ao GPM do grupo-controle PBS. Não houve diferença significativa no percentual de GPM sete dias após a inoculação de doses de TP de 0,25 a 2,0 µg/camundongo em relação ao controle (PBS) em fêmeas NIH ($p > 0,1$)



Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.
Barras indicam o erro-padrão da média (EPM) do ganho de peso médio de dez animais.

Figura 3. Efeito da toxina pertussis (TP) no ganho de peso de camundongos NIH e BALB/cAn machos, três dias após a inoculação intraperitoneal.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.
Barras indicam o erro-padrão da média (EPM) do percentual de ganho de peso médio de dez animais.

Figura 4. Efeito da toxina pertussis (TP) na porcentagem de ganho de peso de camundongos NIH e BALB/cAn fêmeas em relação ao controle, sete dias após a inoculação intraperitoneal.

e em fêmeas BALB/cAn ($p = 0,05$), como mostrado na Figura 4, bem como para os machos da linhagem BALB/cAn ($p > 0,05$) (Figura 5).

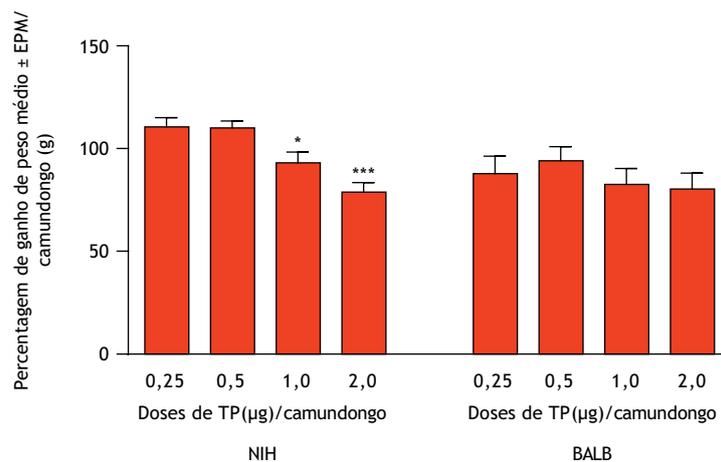
Os camundongos NIH machos (Figura 5) foram os mais sensíveis aos efeitos da TP, sete dias após a sua administração, com uma porcentagem de GPM em relação ao controle inferior na dose de 2 µg/camundongo, quando comparada às doses de 0,25 e 0,5 µg ($p < 0,001$) e à dose de 1 µg/camundongo ($p < 0,05$).

Teste de ganho de peso em camundongos da vacina contra a difteria, o tétano e a pertussis

Não houve perda de peso dos animais-controle, de ambos os sexos e linhagens, três e sete dias após inoculação ip de solução fisiológica contendo 100 ppm de timerosal, quando comparado ao peso inicial.

Os TGPC das vacinas DTP realizados em camundongos de ambos os sexos da linhagem NIH e em fêmeas BALB/cAn apresentaram resultados satisfatórios nas 36 amostras analisadas. Não ocorreram mortes no período do teste, o GPM no 3º dia foi superior ao inicial e no 7º dia, o valor médio (critério vigente) e o L_1 do IC95% (critério proposto) para o percentual de GPM dos camundongos em relação ao controle foram superiores a 60%. Os valores médios e IC95% de porcentagem de ganho de peso no 7º dia variaram de 86,1% (60,8%-111,4%) a 133,9% (120,1%-147,7%) em NIH fêmeas; 77,3% (69,3%-85,3%) a 147,4% (138,4%-156,4%) em NIH machos e variaram de 73,6% (61,3%-85,9%) a 160,6% (151,2%-170,0%) em BALB/cAn fêmeas.

Diferentemente do resultado satisfatório do TGPC de 100% das amostras de vacinas DTP em camundongos NIH de ambos os sexos



Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

Barras indicam o erro-padrão da média (EPM) do percentual de ganho de peso médio de dez animais.

* diferença significativa ($p < 0,05$) em relação à dose de 2 µg/camundongo; *** diferença extremamente significativa ($p < 0,001$) em relação às doses de 0,25 e 0,5 µg/camundongo pela ANOVA seguida do teste de comparações múltiplas de Dunnett.

Figura 5. Efeito da toxina pertussis (TP) na percentagem de ganho de peso de camundongos NIH e BALB/cAn machos em relação ao controle, sete dias após a inoculação intraperitoneal.

e em fêmeas BALB/cAn, em machos BALB/cAn, para duas (6%) amostras de vacinas DTP, o TGPC foi insatisfatório pelo critério vigente no 7º dia, com valores médios de percentagem de ganho de peso em relação ao controle de 57,0% (42,0%-72,0%) e 51,0% (27,7%-74,3%) inferiores a 60%. Considerando-se o critério proposto para o 7º dia, três amostras adicionais de vacinas DTP, correspondendo a 8,0% do total, seriam reprovadas em machos BALB/cAn, com os percentuais de GPM no L_1 do IC95% menores do que 60% do controle, de 70,2% (40,7%-99,7%), 72,0% (55,1%-88,9%) e 82,8% (55,5%-110,1%). Considerando-se, pois, ambos os critérios no 7º dia, 14,0% das vacinas DTP seriam reprovadas no TGPC em machos BALB/cAn. Com relação aos dois outros critérios de conformidade no TGPC, todas as 36 amostras de vacinas DTP, não causaram mortes em camundongos machos BALB/cAn, bem como, perda de peso no 3º dia após inoculação. As amostras satisfatórias em machos BALB/cAn no TGPC pelos critérios vigente e proposto apresentaram percentagens de GPM que variaram de 75,6% (65,8%-85,4%) a 155,4% (117,6%-193,2%).

Como o resultado insatisfatório da VPCI de referência no TGPC em machos BALB/cAn torna os camundongos desta linhagem e sexo inadequados para utilização no TGPC, os resultados insatisfatórios obtidos para as vacinas DTP não deveriam ser considerados.

DISCUSSÃO

Os camundongos NIH geneticamente variável e BALB/cAn geneticamente definido empregados nos TGPC foram submetidos ao monitoramento sanitário trimestral, como parte do sistema de garantia de qualidade realizado pelo ICTB da Fiocruz. Segundo a FELASA¹⁹, é de vital importância que cada instituição estabeleça um programa de monitoramento de saúde dos animais, à medida que os pesquisadores necessitam de respostas mais confiáveis e seguras de seus experimentos²¹. Adicionalmente, quanto mais uniforme forem os animais utilizados em um teste, menor será o

número necessário para atingirmos o padrão de exatidão ou de aceitabilidade²¹, validade e reprodutibilidade²².

A validade do TGPC nas linhagens NIH e BALB/cAn, em machos e fêmeas, foi constatada pela não ocorrência de mortes e ausência de perda de peso dos animais do grupo-controle, no período de sete dias do teste. A partir do grupo-controle, observamos que o GPM das fêmeas, de ambas as linhagens, três dias após a inoculação do PBS, não foi significativamente diferente. No 7º dia, o GPM das fêmeas NIH foi superior ao das fêmeas BALB/cAn. No caso dos animais machos, a diferença de comportamento de ganho de peso foi mais acentuada entre as linhagens após o 3º e 7º dias de teste, com o GPM em machos BALB/cAn cerca de 1,6 vez inferior aos dos machos da linhagem NIH.

Segundo a OMS⁹, o crescimento monitorado no TGPC pode ser também afetado por outros fatores não relacionados à VPCI, como: a linhagem de camundongos utilizada, as condições de alojamento e o *status* microbiológico destes animais. Por essa razão, camundongos-controle devem ser incluídos no teste e se uma VPCI de referência for usada os animais que recebem esta vacina são monitorados e devem ter pelo menos recuperado seu peso inicial no 3º dia e no 7º dia, o GPM por camundongo não deve ser inferior a 60% ao dos camundongos no grupo-controle. A validação e o estabelecimento do TGPC envolvem, pois, tanto a seleção da linhagem adequada como a determinação da reprodutibilidade dos testes, através da avaliação do ganho de peso no grupo-controle e no grupo da vacina de referência⁹.

A partir da VPCI de referência, confirmou-se que a linhagem de camundongos bem como o sexo influenciam o resultado do TGPC, como já constatado anteriormente em estudo interlaboratorial conduzido pelo *National Institute for Public Health and the Environment*¹⁸ na Holanda e na avaliação do Instituto Paul-Erlich dos dados obtidos do TGPC de vacinas DTP, realizado no *Staatliches Serum Kontrollinstitut* (SKIA) da Alemanha²³. No SKIA,



sob as mesmas condições de teste, camundongos NMRI mostraram um menor ganho de peso do que os camundongos ICR e a maioria das mortes ocorreu em camundongos ICR. No presente estudo, considerando o critério vigente no 7° dia para aprovação no TGPC, os camundongos fêmeas das linhagens NIH e BALB/cAn e os machos NIH foram considerados mais apropriados do que os camundongos machos BALB/cAn na realização do TGPC. Porém, considerando o critério proposto²⁰, o TGPC da VPCI de referência em NIH machos não seria satisfatório e, conseqüentemente, a linhagem e sexo em questão não adequados ao TGPC de vacinas DTP. O emprego da VPCI de referência na escolha da linhagem e sexo de camundongos mais adequados a ser empregados no TGPC de vacinas DTP justifica-se, pois Hooker²⁴, ao comparar vacinas DTP e DT com adjuvantes, mostrou que o baixo ganho de peso dos camundongos foi devido especificamente ao componente pertussis das vacinas e que um alto grau de padronização e reprodutibilidade no TGPC só podem ser alcançados intralaboratorialmente.

Além de Domingos²⁰, Weißer e Hechler²³ recomendaram a incorporação do critério proposto no 7° dia, ou seja, que o L_1 do IC95% do GPM do grupo inoculado com as amostras, seja, no mínimo, 60% do GPM dos animais do grupo-controle. Esta modificação aumentaria os requisitos do TGPC de vacinas DTP, mas também forneceria uma definição clara e comparável do resultado associado a uma significância estatística. Segundo os autores²³, se houver um alto grau de variabilidade ou se os resultados excederem somente levemente o mínimo requerido, não sendo assim os requerimentos cumpridos no primeiro teste, um segundo teste deve ser conduzido com o mesmo número de animais e os dados de ambos os testes devem ser usados para calcular o IC95%. A possibilidade de um reteste também é preconizada pela OMS⁹ se a vacina DTP não satisfizer os critérios para sua aprovação no primeiro teste. Os dados de ambos os testes válidos devem ser combinados e os resultados finais calculados. A vacina não será aprovada se não cumprir os requerimentos do TGPC.

De acordo com Redhead e Seagroatt¹⁷, camundongos NIH fêmeas inoculados com a TP isolada (0,1125 e 0,45 µg/camundongo) mostraram maior ganho de peso inicial do que os animais-controle inoculados com PBS no TGPC. Após o 4° dia, os camundongos tratados com a TP ganharam peso em proporção igual ou superior ao do grupo-controle (PBS) e o peso final no 7° dia dos animais inoculados com a TP foi superior ao do grupo-controle. Nossos resultados mostram que a TP (0,25-2,0 µg/animal) inoculada em camundongos NIH e BALB/cAn de ambos os sexos foi também satisfatória no TGPC, não causando mortes, perda de peso no 3° dia e com percentagem de GPM no 7° dia em relação ao controle, superior a 60%. Porém, diferentemente do observado por Redhead e Seagroatt¹⁷, a TP (0,25 a 2,0 µg/camundongo), em NIH e BALB/cAn de ambos os sexos, não causou no 3° dia GPM superior ao do controle (PBS) e, no 7° dia, o percentual de GPM em relação ao controle não diferiu para as quatro doses de TP para NIH fêmeas e BALB/cAn de ambos os sexos. Somente nos camundongos NIH machos, observou-se, na dose de 2 µg/camundongo de TP, uma percentagem de GPM em relação ao controle inferior às doses de 0,25 e 0,5 µg ($p < 0,001$) e à dose de 1 µg/camundongo ($p < 0,05$).

Resultados diferentes aos obtidos no presente estudo e por Redhead e Seagroatt¹⁷ foram observados por Gupta et al.²⁵, que demonstraram que a TP causou perda de peso e mortalidade dose-dependente, no 3° dia em diante, em camundongos das linhagens NIH e LACA, de ambos os sexos no TGPC. A TP acima de 0,4 µg/dose/camundongo causou significativa perda de peso em comparação com o grupo-controle, enquanto doses superiores a 0,75 µg/camundongo de TP mostraram aumentada mortalidade. Ambos os estudos^{17,25} mostraram que o LPS causa perda de peso dos animais no primeiro dia após inoculação, que decresceu quando o LPS foi administrado com a TP. A importância do TGPC na detecção de endotoxinas e TP foi demonstrada em três VPCI, nas quais um alto conteúdo de endotoxinas resultou em grande perda de peso, em particular, nos dois primeiros dias, não passando a vacina pelo critério de ganho de peso no 3° dia²⁶. As atividades promotoras de linfocitose e sensibilizante à histamina induzidas pela TP, entretanto, levaram à perda de peso do quarto dia em diante, fazendo com que o critério de ganho de peso no 7° dia não fosse alcançado²⁶.

Diferentemente do obtido neste trabalho, Horiuch et al.²⁷ observaram que a dose de TP (2 µg /camundongo) em camundongo fêmeas SLC levou a um ganho de peso no TGPC que excedeu ao do grupo-controle no período de observação de 11 dias.

Segundo a OMS²⁸, em alguns países, um refinamento do TGPC é empregado pelos fabricantes no *bulk* final da VPCI. Camundongos são pesados individualmente imediatamente antes da inoculação, nos períodos de 16-24 h, 72 h e sete dias após a inoculação da VPCI. No dia 7, amostras sanguíneas são coletadas da veia da cauda e são contados os leucócitos. Considera-se a mudança de peso após 16-24 h, refletir a presença de LPS e um aumento de contagem de leucócitos, corresponder à presença de TP na vacina²⁸. Testes para determinação de TP e LPS podem ser usados para monitorar e validar os métodos usados para a destoxificação da VPCI e podem também ser úteis na avaliação dos produtos finais²⁸. No processo de validação dos procedimentos de fabricação, os fabricantes são estimulados a monitorar o conteúdo de TP e LPS na VPCI²⁸. O teste *in vitro*, baseado no efeito *clustering* causado pela TP em células de ovário de hamster chinês (CHO), bem como o teste *in vivo* da atividade sensibilizante à histamina induzida pela TP podem ser usados para a determinação da TP na VPCI²⁸. A concentração de endotoxina pode ser estimada preferencialmente pelo teste *in vitro* do lisado de amebócitos de *Limulus* (LAL). Embora não haja concordância em relação ao nível aceitável de endotoxina em VPCI, a OMS²⁸ recomenda aos fabricantes, a determinação da concentração de endotoxina, lote a lote, para monitorar a consistência da produção. O procedimento geral para realização do teste do LAL está descrito na Farmacopeia Brasileira²⁹ e a sua adequação ao teste de VPCI foi publicada pela OMS⁹.

A partir de 2013, a OMS⁹ passou a preconizar para as vacinas DTP, DTP combinadas, bem como para o *bulk* final da VPCI, o TGPC em combinação com o teste de promoção de leucocitose (TPL). Na 5ª edição da Farmacopeia Brasileira⁵, diferentemente da 6ª edição⁶, previa-se também para a vacina DTP adsorvida, a determinação do fator promotor de linfocitose ou TP,



empregando-se como métodos apropriados a indução de linfocitose e as provas de atividade sensibilizadora da histamina em camundongos. Os procedimentos para a realização dos referidos testes estão descritos na publicação da OMS⁹. Além dos testes *in vivo*, do TPL e do teste de sensibilização à histamina realizados em camundongos para a determinação do conteúdo de TP ativa em VPCI, a OMS⁹ recomenda também o emprego do teste *in vitro* do efeito *clustering* em células CHO para a detecção de TP ativa em vacinas DTP e DTP combinadas. A vacina é considerada satisfatória quando contém ≤ 105 UI de TP ativa por 0,5 mL de vacina. No entanto, o teste em células CHO não é um teste regulatório para a liberação de vacinas podendo ser usado para o monitoramento *in house* da consistência dos produtos ou para validação dos procedimentos de inativação⁹.

Algumas preparações de vacinas DTP podem causar ascite em camundongos no TGPC⁹. Este acúmulo anormal de líquido na cavidade peritoneal não implicará em perda de peso, mas em ganho de peso corpóreo, em alguns casos, superior aos camundongos do grupo-controle, podendo atingir valores até 150% maiores. Entretanto, tais lotes de vacina não devem ser considerados satisfatórios no TGPC.

CONCLUSÕES

Os camundongos fêmeas de ambas as linhagens (NIH e BALB/cAn) mostraram-se adequados para a realização do TGPC de vacinas DTP, independentemente do critério de peso escolhido no 7º dia.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization - WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper: August 2015. Weekly Epidemiological Record. August 28, 2015[acesso 3 ago 2019]. Disponível em: <http://www.who.int/wer>
2. Ministério da Saúde (BR). Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 3a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014[acesso 3 ago 2019]. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_adversos_pos_vacinacao.pdf
3. Hodder SL, Mortimer Jr EA. Epidemiology of pertussis and reactions to pertussis vaccine. *Epidemiol Rev.* 1992;14(1):243-67. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036089>
4. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics.* 1981;68(5):650-60. PMID: 7031583
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Farmacopeia Brasileira. 5a ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010[acesso 1 set 2019]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/260079/5%C2%AA+edi%C3%A7%C3%A3o++Volume+2/ce7e36ca-b3f4-46eb-9a99-2974c4041383>
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Farmacopeia Brasileira. 6a ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019[acesso 1 set 2019]. V. 2: Monografias Produtos Biológicos, p. 142-55. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259143/Produtos+Biol%C3%B3gicos+Pronto.pdf/daec6b9b-8465-4b39-8f3d-0c1b5a5d3177>
7. European Pharmacopoeia Commission. Diphtheria, tetanus and pertussis (whole cell) vaccine (adsorbed). In: European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia. 8a ed. Paris: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2013. p. 827-8.
8. British Pharmacopoeia Commission. Diphtheria, tetanus and pertussis (whole cell) vaccine (adsorbed). In: British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia. London: Health Minister; 2017. p. IV580-1.
9. World Health Organization - WHO. Manual for quality control of diphtheria, tetanus and pertussis vaccines. Geneva: World Health Organization; 2013[acesso 5 ago 2019]. Disponível em: <http://www.who.int/vaccines-documents>



10. Cohen H, Ramshorst JD, Drion EF. Relation between toxicity tests in mice and reactions in children using four lots of quadruple vaccine (DTP-polio). In: Proceedings of 21st International Symposium; London, United Kingdom. Washington: International Association of Microbiological Societies Permanent Section of Microbiological Standardization; 1969[acesso 11 ago 2019]. Disponível em: <https://www.karger.com/Book/Toc/217536>
11. Butler NR, Voyce MA, Burland WL, Hilton ML. Advantages of aluminium hydroxide adsorbed combined diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine for the immunisation of infants. *Br Med J*. 1969;1:663-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5645.663>
12. Hilton ML, Wurland WL. Pertussis-containing vaccines: the relationship between laboratory toxicity tests and reactions in children. In: Proceedings of 25th International Symposium; Bilthoven, United Kingdom. Washington: International Association of Microbiological Societies Permanent Section of Microbiological Standardization; 1970[acesso 11 ago 2019]. Disponível em: <https://www.karger.com/Book/Home/217540>
13. Perkins FT, Sheffield F, Miller CL, Skegg JL. The comparison of toxicity of pertussis vaccines in children and mice. In: Proceedings of 25th International Symposium; Bilthoven, UK. Washington: International Association of Microbiological Societies Permanent Section of Microbiological Standardization; 1970[acesso 11 ago 2019]. Disponível em: <https://www.karger.com/Book/Home/217540>
14. Pittman M, Furmam BL, Wardlaw AC. *Bordetella pertussis*: respiratory tract infection in the mouse: pathophysiological responses. *J Infect Dis*. 1980;142(1):56-66. <https://doi.org/10.1093/infdis/142.1.56>
15. Vuolo AM, Lustigman B. Assay of pertussis vaccine reactivity factors by measurement of the paw swelling response, endotoxin and histamine sensibilizing factor. *Biologicals*. 1993;21(1):45-52. <https://doi.org/10.1006/boil.1993.1045>
16. Baraff LJ, Manclark CR, Cherry JD, Christenson P, Marcy SM. Analysis of adverse reactions to diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine by vaccine lot, endotoxin content, pertussis vaccine potency and percentage of mouse weight gain. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8(8):502-7. <https://doi.org/10.1097/00006454-198908000-00006>
17. Redhead K, Seagroatt V. The effects of purified components of *Bordetella pertussis* in the weight gain test for the toxicity testing of pertussis vaccines. *J Biol Stand*. 1986;14(1):57-65. [https://doi.org/10.1016/50092-1157\(86\)80009-9](https://doi.org/10.1016/50092-1157(86)80009-9)
18. Kapelle IS, Gun JW, Marsman FR, Hendriksen CFM, Donk HJM. Collaborative study on test systems to assess toxicity of whole cell pertussis vaccine. *Biologicals*. 1997;25(1):41-57. <https://doi.org/10.1006/biol.1996.0059>
19. Nicklas W, Baneux P, Boot R, Decelle T, Deeny AA, Fumanelli M et al. Recommendations for the health monitoring of rodent and rabbit colonies in breeding and experimental units. *Lab Anim*. 2002;36(1):20-42. <https://doi.org/10.1258/0023677021911740>
20. Domingos RM. Avaliação do ensaio de ganho de peso corpóreo em camundongos no controle de qualidade da vacina tríplice bacteriana DTP, RJ [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2006.
21. Andrade A, Pinto SR, Oliveira RS. Animais de laboratório: criação e experimentação. 2a ed. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2006.
22. Mähler M, Berard M, Feinstein R, Gallagher A, Illgen-Wilcke B, Pritchett-Corning K et al. FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. *Lab Anim*. 2014;48(3):178-92. <https://doi.org/10.1177/0023677213516312>
23. Weißer K, Hechler U. Animal welfare aspects in the quality control of immunobiologicals: a critical evaluation of the animal tests in pharmacopoeial monographs. Nottingham: Frame; 1997.
24. Hooker JM. A laboratory study of some diphtheria-tetanus-pertussis vaccines. *J Biol Stand*. 1981;9(4):493-506. [https://doi.org/10.1016/S0092-1157\(81\)80042-X](https://doi.org/10.1016/S0092-1157(81)80042-X)
25. Gupta RK, Saxena SN, Sharma SB, Ahuja S. The effects of purified components and lipopolysaccharide on the results of the mouse weight gain test. *J Biol Stand*. 1988;16(4):321-31. [https://doi.org/10.1016/0092-1157\(88\)90020-0](https://doi.org/10.1016/0092-1157(88)90020-0)
26. Kurokawa M. On toxicity testing. In: Proceedings of 25th International Symposium; Bilthoven, United Kingdom. Washington: International Association of Microbiological Societies Permanent Section of Microbiological Standardization; 1970[acesso 11 set 2019]. Disponível em: <https://www.karger.com/Book/Home/217540>
27. Horiuchi Y, Takahashi M, Asada S, Ishida S. Increased levels of active pertussis toxin may aid a pertussis vaccine to pass the mouse body weight gain test. *Biologicals*. 1994;22(3):243-8. <https://doi.org/10.1006/biol.1994.1035>
28. World Health Organization - WHO. Recommendation for whole cell pertussis vaccine. Geneva: World Health Organization; 2007[acesso 1 set 2019]. Disponível em: https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/whole_cell_pertussis/Annex%20%20whole%20cell%20pertussis.pdf?ua=1
29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Farmacopéia Brasileira. 6a ed. Brasília: Anvisa; 2019 [acesso 1 set 2019]. V. 1: Métodos biológicos, testes biológicos e microbiológico, p. 380-7. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259143/Volume+I+Pronto.pdf/4ff0dfe8-8a1d-46b9-84f7-7fa9673e1ee1>



Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil (CAPES), Código de Financiamento 001.

Contribuição dos Autores

Domingos RM, Miller RA - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Corrado AP, Zamith HPS - 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.



Licença CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (download), copiar, imprimir, compartilhar, reutilizar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à *Visa em Debate*. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.

Importância da inserção de grupo controle em ensaios utilizando animais de laboratório

Importance of inserting a control group in assays using laboratory animals

Jussara Simmer Bravin¹ 

Magno Maciel-Magalhães^{1,*} 

Yasmin da Silva Gomes
Pinheiro¹ 

Miguel Ângelo Brück
Gonçalves¹ 

Fausto Klabund Ferraris¹ 

Fábio Coelho Amendoeira¹ 

RESUMO

Introdução: O uso de animais de laboratório é fundamental em áreas em que ainda não podem ser substituídos na totalidade, como a toxicologia. Em estudos que se utilizam, para fins de comparação, apenas dados fornecidos pelos laboratórios de análises clínicas, na tentativa de reduzir o número de animais de um experimento, arrisca-se utilizar informações que não correspondem à realidade. **Objetivo:** Debater o uso de grupo controle em experimentos com animais. **Método:** Este artigo comparou valores hematológicos e bioquímicos de ratos da linhagem Wistar, obtidos em três biotérios de criação de diferentes estados brasileiros, com os resultados de animais providos do Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, objetivando a discussão acerca da tomada de decisão sobre a inclusão de grupo controle em ensaios de toxicidade aguda oral. **Resultados:** Poucos foram os parâmetros que não apresentaram diferenças estatísticas, tais como: hemácia em fêmeas (duas referências), hemoglobina em fêmeas (uma referência) e machos (uma referência), hematócrito nos machos (duas referências) e hemoglobina corpuscular média nas fêmeas (duas referências), leucócitos nos machos (uma referência), creatinina e alanina aminotransferase (ALT) em todas as fêmeas. **Conclusões:** O uso do grupo controle se faz necessário quando valores analisados preliminarmente apresentam-se discrepantes daqueles tidos como referenciais da espécie.

PALAVRAS-CHAVE: Animais de Laboratório; Ratos Wistar; Experimentação Animal; Valores de Referência; Grupo Controle

ABSTRACT

Introduction: The use of laboratory animals is essential in areas where they cannot yet be completely replaced, such as toxicology. In studies that use, for comparison purposes, only data provided by the clinical analysis laboratories, in an attempt to reduce the number of animals in an experiment, there is the risk of using information that does not correspond to reality. **Objective:** Discuss the use of control groups in animals' experiments. **Method:** This article compared the hematological and biochemical values of rats of the Wistar strain, obtained in three breeding facilities in different Brazilian states, with the results of animals from the Institute of Science and Technology in Biomodels of the Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, aiming at the discussion about decision-making on the inclusion of a control group in acute oral toxicity trials. **Results:** Few parameters showed no statistical differences, such as red blood cells in females (two references), hemoglobin in females (one reference) and males (one reference), hematocrit in males (two references) and mean corpuscular hemoglobin in females (two references), leukocytes in males (a reference); creatinine and ALT in all females. **Conclusions:** It is concluded that the use of the control group is necessary, when values analyzed preliminarily differ from those considered as references of the species.

¹ Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

¹¹ Instituto Oswaldo Cruz (IOC), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* E-mail: magno.magalhaes@incqs.fiocruz.br



INTRODUÇÃO

O uso de animais de laboratório é parte integrante da pesquisa científica que possibilitou grande parte do desenvolvimento biomédico. Desde a antiguidade, com Aristóteles e Galeno em seus estudos de fisiologia comparada; no século XVIII, com Pasteur e Koch e seus estudos bacteriológicos com coelhos e cobaias; até a atualidade, com pesquisas no campo da nanotecnologia, ou mesmo sua utilização para fins regulatórios, o valor de sua contribuição à pesquisa científica é incalculável¹.

Dentre as muitas áreas cuja necessidade de utilização dos animais de laboratório não pode ser ainda substituída em sua totalidade, destaca-se a área de toxicologia, tanto para a fase de desenvolvimento de novos produtos - por exemplo: medicamentos - quanto para a fase de processos regulatórios e sua validação^{2,3}.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é o órgão governamental responsável pela regulamentação de novos fármacos, utilizando-se de documentos de agências reconhecidas pela vigilância sanitária de medicamentos como a *Food and Drug Administration* (FDA) e de organizações de interesse na área, tais como: *International Council on Harmonisation* (ICH), *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD) e *World Health Organization* (WHO), visando uma maior harmonização com a regulamentação internacional⁴.

A Anvisa, em suas atribuições de registro de medicamentos e análise de pedidos de patentes relacionados a produtos e a processos farmacêuticos, em atuação conjunta com o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), utiliza-se da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 60, de 10 de outubro de 2014⁴, que instrui sobre a obrigatoriedade da apresentação de relatório dos seguintes ensaios não clínicos para o registro de novos medicamentos: toxicidade aguda, subaguda e crônica, toxicidade reprodutiva, atividade mutagênica/genotóxica e potencial oncogênico.

Os ensaios não clínicos, pré-clínicos ou de Fase 0 precedem os testes em humanos, por fornecerem dados importantes e confiáveis para a continuidade da pesquisa clínica⁵, sendo a avaliação da toxicidade oral aguda o primeiro teste não clínico *in vivo* a ser realizado com o objetivo de determinar o potencial de novas substâncias e produtos de causar danos à saúde humana. São investigados parâmetros para identificar o potencial tóxico em órgãos específicos, prever a toxicocinética e a relação dose-resposta, gerando informações suficientemente importantes para que se justifique a continuidade das pesquisas⁶.

Para o registro de novos fármacos, deve-se apresentar, como relatório inicial junto a Anvisa, os testes designados no documento "Guia para a Condução de Estudos Não Clínicos de Segurança Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos", que estabelece a utilização mínima de animais, a fim de não comprometer a obtenção e a confiabilidade de informações referentes à segurança da substância a ser testada^{7,8}.

O Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), em sua Resolução Normativa (RN) nº 18, de 24 de setembro

de 2014⁹, em seu Art. 1º reconhece o uso de métodos alternativos validados, que tenham por finalidade a redução, a substituição ou o refinamento do uso de animais em atividades de pesquisa, nos termos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008¹⁰, e cita o guia 420 da OECD¹¹ como um método alternativo, por reduzir o número de animais nos testes de toxicidade oral aguda.

Tanto o guia da Anvisa como o da OECD não sugerem o uso de grupo controle, devendo-se então utilizar os padrões fisiológicos estabelecidos para a(s) espécie(s) empregada(s) no teste, de acordo com a necessidade pontual da avaliação. Diversos autores apontam que os animais experimentais não se comportam do mesmo modo, nas condições a que estão submetidos, nos diferentes países onde são mantidos em cativeiro, e que, de forma geral, os valores dos parâmetros fisiológicos dos animais de experimentação são determinados por países com longa tradição de manutenção de biotérios e permanecem como constantes para os animais de uma mesma linhagem no mundo^{1,12,13}.

Alguns autores, ao realizarem um estudo-piloto, observaram que os resultados obtidos nos grupos experimentais diferiam estatisticamente dos padrões estabelecidos para as linhagens utilizadas. A inserção do grupo controle para as mesmas comparações indicou que não havia diferenças estatísticas entre os animais testados e o grupo controle, e que o próprio grupo controle era estatisticamente diferente dos padrões estabelecidos para as linhagens utilizadas. A tomada de decisão contra a continuidade dos próximos testes toxicológicos poderia ter sido desastrosa se os grupos experimentais fossem comparados apenas às referências bibliográficas, conforme os guias utilizados, pois haveria a condenação de produtos de extrema valia aos futuros usuários^{14,15}.

Desde a publicação do livro *Principles of Human Experimental Technique* em 1959, dos biólogos Russel e Burch, que propuseram o princípio dos 3 R: *Replace* (substituir), *Refine* (refinar) e *Reduce* (reduzir), há a orientação para as pesquisas que utilizam animais em experimento, que o façam de forma adequada; com o refinamento das técnicas objetivando evitar a dor e o sofrimento desnecessários; a substituição quando houver métodos validados, e a redução do número de animais/grupo experimental de forma a não comprometer o estudo realizado^{16,17,18}.

No entanto, deve-se ter em mente que ainda não é possível a substituição por modelo não animal de alguns testes, tais como: toxicidade reprodutiva e crônica; cinética, metabolismo, dentre outros; o que impulsiona os condutores de pesquisas científicas, que utilizam animais de laboratórios, a utilizá-los de maneira mais eficiente, conforme os preceitos éticos^{2,18}.

As avaliações hematológicas e bioquímicas são de extrema valia nos testes toxicológicos, pois fornecem dados sobre a homeostase do animal frente ao desafio imposto. A inclusão de um grupo controle pode fornecer dados de grande valor como ponto de partida para diversos estudos, possibilitando a obtenção de resultados confiáveis sobre estes parâmetros^{12,19}.



O objetivo deste artigo foi comparar valores hematológicos e bioquímicos de ratos da linhagem Wistar, em três biotérios de criação de estados distintos do Brasil, com os resultados obtidos da colônia de ratos Wistar, da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, utilizados como grupo controle em ensaios de toxicidade oral aguda. Com base nesses dados, buscou-se levantar a discussão sobre a necessidade de inclusão de grupo controle nos guias de protocolos experimentais de toxicidade em roedores, tais como os guias da OECD.

MÉTODO

Foram analisados os resultados dos seguintes biotérios de criação: Universidade de Tiradentes (UNIT)¹⁹, Universidade Federal de Sergipe (UFSE)¹² e Universidade Federal da Paraíba (UFPB)²⁰, cujas informações sobre o *status sanitário* dos animais testados dos referidos trabalhos resumem-se a “adultos, normais e saudáveis”; bem como a junção de dois desenhos experimentais realizados do Instituto de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) na Fiocruz^{14,15}, que utilizaram os animais do Biotério de Criação do Instituto de Ciências e Tecnologia de Biomodelos (ICTB) da mesma fundação. Ambos os estudos analisados foram realizados utilizando ratos Wistar do sexo feminino, todos saudáveis ao início do experimento, e criados em biotério de criação e experimentação de *status* sanitário definido como convencional. Ademais, o ICTB fornece anualmente um relatório sanitário das colônias de roedores fornecidos por este Instituto para o restante da Fiocruz.

Analisaram-se os seguintes parâmetros hematológicos: hemácias (RBC), hemoglobina (HGB), hematócrito (HCT), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (MCH), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), contagem de leucócitos (WBC) e plaquetas (PLAQ). Foram avaliados os seguintes parâmetros bioquímicos: glicose, ureia, creatinina, albumina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, colesterol e proteínas totais. Para cada parâmetro avaliado, os valores foram expressos em média e erro-padrão (EP). Todos os trabalhos analisados informaram as condições de alojamento, ingesta alimentar e hídrica, ciclo circadiano e temperatura aos quais os animais foram submetidos, bem como idade e/ou peso; e sexo. Informaram também a forma como foi realizado o procedimento de coleta de sangue e o método de processamento das amostras. E referenciaram suas respectivas licenças de comitês de ética ao uso de animais de experimentação.

Para a análise estatística, foi utilizado o programa Prisma 3[®], considerando estatisticamente significativos os valores de p inferiores a 0,05.

RESULTADOS

O resultado analisado dos valores dos parâmetros hematológicos está demonstrado no Quadro 1, e dos parâmetros bioquímicos no Quadro 2. De forma geral, observou-se que a maioria foi diferente estatisticamente uns dos outros.

Na avaliação hematológica, o parâmetro RBC do grupo das fêmeas da referência nº 2 e da referência nº 4 não foi estatisticamente diferente. No parâmetro HGB, não houve diferenças

estatísticas no grupo de fêmeas da referência nº 2 e no grupo de machos da referência nº 3. No parâmetro HCT, não houve diferença estatística no grupo de machos da referência nº 1 e na referência nº 2. No parâmetro MCH não houve diferença estatística no grupo de fêmeas da referência nº 1 e na referência nº 3. No parâmetro WBC, apenas o grupo de machos da referência nº 3 não foi estatisticamente diferente.

Nos parâmetros da avaliação bioquímica, os valores do parâmetro creatinina no grupo de fêmeas em todas as referências analisadas, não foram estatisticamente diferentes uns dos outros. Os valores do parâmetro ALT no grupo das fêmeas em todas as referências analisadas também não apresentou diferenças estatísticas entre si.

DISCUSSÃO

Em um protocolo experimental, o animal de laboratório precisa ser considerado como um “reagente biológico”, conforme Andersen et al.²¹, pois responderá a diversos fatores físicos, químicos e biológicos que existem dentro e fora do ambiente onde se encontram.

Tudo o que o circunda pode exercer influências nas características deste “reagente”. Esta interferência refletirá diretamente na resposta do animal aos experimentos, visto que o seu organismo tentará voltar a homeostase (condição de equilíbrio e ou normalidade) após qualquer intervenção, pois, até mesmo no trato de rotina, onde uma simples manipulação para troca de caixa com uma contenção física mal executada pode afetar esses parâmetros fisiológicos tão importantes para a homeostase²².

A manutenção dessas condições ambientais em biotérios estáveis, tanto ao que se refere às edificações quanto aos procedimentos operacionais padronizados utilizados na rotina, irá permitir resultados das pesquisas os mais fidedignos possíveis, uma vez que poderemos encontrar resultados diversos na experimentação animal em parâmetros experimentais praticados em condições ambientais de biotérios quando não controlados^{21,13,22,23}.

A alimentação tem forte influência sobre os experimentos, visto que McCabe et al.²⁴, em seus estudos, observaram que os componentes microbianos intestinais estão intimamente relacionados com o perfil imunológico do animal, fazendo a interface intestino-sistema imune e, conseqüentemente, nas respostas de homeostase que o animal faz frente ao desafio proposto no delineamento experimental. Para tal, a ingestão de alimentos de forma adequada é um fator fundamental à experimentação animal, no intuito de seu potencial genético, de crescimento, de reprodução, de longevidade e de resposta a estímulos experimentais²³.

Conforme Bravin¹⁴ e Maciel-Magalhães et al.¹⁵ observaram em seus estudos, a ração comercial utilizada no biotério de experimentação, cuja origem era a mesma do biotério de criação daquela Instituição, não possuía balanceamento apropriado dos nutrientes estabelecidos para ratos da linhagem Wistar; seja em quantidades excessivas como o sódio e o cálcio, seja ausente de informações como potássio. E esse desbalanceamento foi refletido nas análises bioquímicas dos animais tanto dos grupos experimentais como dos respectivos grupos controle^{13,23}.



Quadro 1. Comparação entre os parâmetros hematológicos de ratos da linhagem Wistar, de diferentes biotérios de criação. Valores expressos em média ± erro-padrão (EP).

Parâmetro (unidade)	Ref. nº 1		Ref. nº 2		Ref. nº 3		Ref. nº 4	
	Macho	Fêmea	Macho	Fêmea	Macho	Fêmea	Macho	Fêmea
Hemácias (RBC) - milhões/mm ³	8,65 ± 0,16 (44) [†]	7,83 ± 0,10 (44) [†]	8,00 ± 0,11 (23) [*]	7,90 ± 0,05 (41)	8,40 ± 0,50 (10) [*]	7,40 ± 0,27 (10) [□]	7,50 ± 0,85 (5)	8,38 ± 0,23 (14) [□]
Hemoglobina (HGB) - g/dL	15,00 ± 0,21 (44) [†]	14,33 ± 0,17 (44) [†]	14,50 ± 0,16 (23) [*]	14,20 ± 0,08 (41)	14,70 ± 0,20 (10)	13,60 ± 0,45 (10) [□]	15,48 ± 0,25 (5) [†]	16,75 ± 0,33 (14) [□]
Hematócrito (HCT) - %	43,30 ± 0,54 (42)	40,52 ± 0,58 (42) [†]	44,20 ± 0,61 (23)	42,90 ± 0,37 (41) ^{△,Δ}	41,40 ± 0,61 (10) [□]	38,00 ± 1,31 (10) [□]	47,00 ± 0,62 (5) [□]	49,35 ± 0,92 (14) ^{Δ,δ}
Volume corpuscular médio (MCV) - fm ³	47,75 ± 0,54 (19) [□]	50,97 ± 0,41 (23) [†]	55,50 ± 0,46 (23) ^{△,Δ}	54,30 ± 0,43 (41) ^{†,Δ,δ}	54,10 ± 0,64 (10) [□]	51,00 ± 0,30 (10) [□]	62,52 ± 0,49 (5) ^{Δ,δ}	58,66 ± 0,48 (14) ^{Δ,δ}
Hemoglobina corpuscular média (MCH) - pg	16,51 ± 0,072 (17) [†]	18,23 ± 0,36 (23)	18,20 ± 0,11 (23) ^{△,Δ}	17,90 ± 0,10 (41) ^Δ	19,30 ± 0,28 (10) [□]	18,40 ± 0,17 (10)	20,68 ± 0,35 (5) ^{Δ,δ}	19,26 ± 0,71 (14) [□]
Concentração da hemoglobina corpuscular média (MCHC) - g/dL	34,89 ± 0,58 (17) [†]	34,89 ± 0,58 (17) [†]	32,80 ± 0,22 (23) [*]	33,10 ± 0,17 (41) [*]	35,60 ± 0,22 (10) [□]	36,10 ± 0,20 (10) [□]	32,86 ± 0,31 (5) [□]	34,25 ± 0,22 (14) [□]
Contagem de leucócitos (WBC) - mil/mm ³	7,63 ± 0,35 (44) [†]	4,96 ± 0,23 (44) [□]	9,70 ± 0,46 (23) [△]	8,30 ± 0,31 (41) [△]	7,97 ± 0,97 (10)	8,40 ± 0,99 (10) [□]	5,98 ± 0,85 (5) ^Δ	5,87 ± 0,74 (14) ^{Δ,δ}
Plaquetas (PLAQ) - mil/mm ³	982,34 ± 25,19 (44) [□]	971,48 ± 21,11 (44) [□]	1.095,00 ± 31,84 (23) [*]	1.004,00 ± 23,54 (41) [*]	658,50 ± 18,90 (10) [□]	638,50 ± 42,40 (10) [□]	909,40 ± 55,92 (5) [□]	1038,07 ± 50,67 (14) [□]

Fonte: Elaborado pelos autores, 2019.

(n) = número de animais; EP: erro-padrão.

Ref. nº 1¹⁹; Biotério da Universidade Tiradentes; Ref. nº 2¹²; Biotério Central da Universidade Federal de Sergipe; Ref. nº 3²⁰; Biotério do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal da Paraíba;

Ref. nº 4^{14,15}; Instituto de Ciências e Tecnologia de Biomodelos (ICTB)/Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

* = Referência nº 1 X Referência nº 2.

□ = Referência nº 1 X Referência nº 3.

† = Referência nº 1 X Referência nº 4.

• = Referência nº 2 X Referência nº 3.

Δ = Referência nº 2 X Referência nº 4.

□ = Referência nº 3 X Referência nº 4.

Quadro 2. Comparação entre os parâmetros bioquímicos de ratos da linhagem Wistar, de diferentes biotérios de criação. Valores expressos em média ± erro-padrão (EP).

Parâmetro (unidade)	Ref. nº 1		Ref. nº 2		Ref. nº 3		Ref. nº 4	
	Macho	Fêmea	Macho	Fêmea	Macho	Fêmea	Macho	Fêmea
Glicose - mg/dL	138,72 ± 5,60 (29) [†]	114,57 ± 6,60 (30) [□]	104,00 ± 3,50 (24) ^Δ	106,20 ± 3,16 (41) ^Δ	89,00 ± 4,16 (10) [□]	81,00 ± 3,13 (10) [□]	183,40 ± 17,30 (5) ^{Δ,δ}	191,92 ± 12,30 (14) ^{Δ,δ}
Ureia - mg/dL	39,97 ± 1,11 (38) [†]	39,17 ± 6,06 (36) [†]	35,90 ± 0,73 (24) [†]	43,70 ± 1,15 (41) [*]	55,00 ± 1,90 (10) [□]	54,00 ± 1,79 (10) [□]	47,70 ± 4,06 (5) [†]	47,68 ± 1,70 (14) [†]
Creatinina - mg/dL	0,58 ± 0,03 (38) [†]	0,57 ± 0,74 (36)	0,50 ± 0,01 (24) ^Δ	0,50 ± 0,01 (41)	0,60 ± 0,02 (10) [□]	0,60 ± 0,02 (10)	0,22 ± 0,01 (5) ^{Δ,δ}	0,52 ± 0,08 (14)
Albumina - g/dL	2,65 ± 0,04 (38) [†]	2,41 ± 0,71 (36) [†]	3,00 ± 0,02 (24) [*]	3,10 ± 0,02 (41) [*]	3,90 ± 0,04 (10) [□]	3,60 ± 0,07 (10) [□]	3,02 ± 0,13 (5) [□]	3,27 ± 0,15 (14) [†]
AST - U/L	131,33 ± 7,66 (33) [†]	107,87 ± 9,86 (30) [†]	131,70 ± 4,81 (23) ^Δ	132,70 ± 8,61 (38) ^Δ	78,20 ± 2,62 (10) [□]	79,30 ± 3,64 (10) [*]	72,00 ± 6,40 (5) ^Δ	68,21 ± 8,69 (14) ^Δ
ALT - U/L	57,55 ± 2,08 (33) [†]	45,47 ± 1,58 (34)	48,40 ± 1,34 (23) [*]	41,00 ± 1,19 (41)	59,00 ± 4,47 (10) [*]	52,00 ± 3,06 (10)	45,20 ± 2,39 (5) [†]	46,14 ± 7,34 (14)
Fosfatase alcalina - U/L	91,63 ± 5,32 (29) [†]	75,95 ± 4,27 (22) [□]	127,10 ± 7,40 (21) ^Δ	106,90 ± 3,98 (27) [*]	166,00 ± 7,06 (10) [□]	156,00 ± 7,60 (10) [□]	223,40 ± 13,74 (5) ^{Δ,δ}	48,71 ± 17,35 (14) ^{Δ,δ}
Colesterol - mg/dL	60,68 ± 1,38 (22) [†]	64,86 ± 2,53 (22) [†]	67,40 ± 2,63 (11) [*]	75,10 ± 2,07 (35) ^Δ	51,00 ± 3,16 (10) [□]	46,00 ± 5,81 (10) [□]	70,40 ± 2,18 (5) [□]	53,64 ± 2,81 (14) ^Δ
Proteínas totais - g/dL	5,75 ± 0,26 (37) [†]	6,07 ± 0,05 (35) [†]	6,20 ± 0,05 (24) ^Δ	6,50 ± 0,04 (41) ^Δ	6,80 ± 0,08 (10) [□]	6,90 ± 0,15 (10) [□]	4,86 ± 0,20 (5) ^{Δ,δ}	5,40 ± 0,08 (14) ^{Δ,δ}

Fonte: Elaborado pelos autores, 2019.

(n) = número de animais; EP: erro-padrão.

Ref. nº 1¹⁹; Biotério da Universidade Tiradentes; Ref. nº 2¹²; Biotério Central da Universidade Federal de Sergipe; Ref. nº 3²⁰; Biotério do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal da Paraíba;

Ref. nº 4^{14,15}; Instituto de Ciências e Tecnologia de Biomodelos (ICTB)/Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

* = Referência nº 1 X Referência nº 2.

□ = Referência nº 1 X Referência nº 3.

† = Referência nº 1 X Referência nº 4.

• = Referência nº 2 X Referência nº 3.

Δ = Referência nº 2 X Referência nº 4.

□ = Referência nº 3 X Referência nº 4.



Dias e Amaral Junior²⁵, após analisarem amostras de três marcas de ração comercial para animais de laboratório, concluíram pela ausência de componentes fundamentais como: lisina, ferro, magnésio, por exemplo; que comprometem diretamente o crescimento.

De acordo com Moura²⁶, há a necessidade de conhecimento das exigências nutricionais dos animais de laboratório sob as condições da realidade em que se encontram mantidos, devendo haver um acordo entre os fabricantes e as instituições, com o intuito de que os alimentos ofertados atendam a demandas efetivas da espécie.

A determinação do consumo de ração é muito importante nos estudos de segurança de produtos com finalidade terapêutica, uma vez que a ingestão adequada é essencial para a manutenção fisiológica do animal e para se obter resposta adequada ao experimento realizado^{7,13}.

Conforme cita Diniz et al.²⁰, a determinação genética do animal também pode influenciar as diferenças entre parâmetros tidos como fisiológicos, tendo em vista as diferenças entre as linhagens de uma mesma espécie.

Um aspecto importante a ser enfatizado, de acordo com Lima et al.¹⁹, são as diversas formas de processamento das amostras sanguíneas, bem como o local anatômico da coleta (punção cardíaca x artéria mesentérica x plexo orbital), e ainda o tipo de medicamento utilizado para a realização da contenção química, o que pode influenciar fortemente as diferenças estatísticas encontradas nesta avaliação.

De acordo com Melo et al.¹², ao se utilizar dados de literatura ou referências bibliográficas de instituições com longa tradição em criação de animais de laboratório, e admitidos como constantes,

com o intuito de se reduzir o número de animais em um experimento/ensaio, o pesquisador corre o risco de utilizar dados que não correspondem com a realidade, sendo de suma importância que cada instituição estabeleça seus próprios parâmetros, levando-se em consideração o tipo de automação laboratorial utilizada para as análises dos mesmos.

Bravin¹⁴ e Maciel-Magalhães et al.¹⁵, durante o encaminhamento dos seus trabalhos, debateram acerca do uso do grupo controle, de forma a dar mais credibilidade aos resultados obtidos, ainda que o CONCEA em sua RN nº 18/2014⁹, em seu Art. 1º reconheça o uso de métodos alternativos validados, que tenham por finalidade a redução, a substituição ou o refinamento do uso de animais em atividades de pesquisa, nos termos da Lei nº 11.794/2008¹⁰ e cita o guia 420 da OECD¹¹ como um método alternativo, por reduzir o número de animais nos testes.

Em tempo, Bravin¹⁴ cita em seu estudo que tantos os guias da Anvisa como os da OECD¹¹ não indicam a necessidade de grupo controle, porém a sua inclusão foi fundamental para uma comparação pontual da molécula testada, uma vez que as diferenças encontradas com os dados de literatura seriam consideradas estatisticamente relevantes, caso não houvesse esse grupo.

CONCLUSÕES

Com o presente trabalho, é possível inferir que o uso do grupo controle se faz necessário para fins de melhor comparação, especialmente quando os valores analisados em estudo-piloto aparentam ser discrepantes em relação aos tidos como referenciais para determinada espécie, sejam estes os encontrados na literatura especializada, ou os fornecidos pelo laboratório onde os materiais clínicos foram analisados.

REFERÊNCIAS

1. Robinson NB, Krieger K, Khan FM, Huffman W, Chang M, Naik A et al. The current state of animal models in research: a review. *Int J Surg*. 2019;72:9-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2019.10.015>
2. Silva CC, Oliveira CBN, Carneiro PS, Marengo EB, Mattos KA, Almeida RSC et al. Métodos alternativos para a detecção de pirogênios em produtos e ambientes sujeitos a vigilância sanitária: avanços e perspectivas no Brasil a partir do reconhecimento internacional do teste de ativação de monócitos. *Vigil Sanit Debate*. 2018;6(1):137-49. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01082>
3. Scholz S, Sela E, Blaha L, Braunbeck T, Galay-Burgos M, García-Franco M et al. A european perspective on alternatives to animal testing for environmental hazard identification and risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013;67(3):506-30. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.10.003>
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. *Diário Oficial União*. 11 out 2014.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos: gerência de avaliação de segurança e eficácia (Gesef). Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2013.
6. Goldin JR. A avaliação da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa. *Rev HCPA*. 2007;27(1):66-73.
7. Santos T. Teste toxicológico pré-clínico para o desenvolvimento da vacina anti-helmíntica baseada no antígeno r-sm14 de *Schistosoma mansoni* [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2012[acesso 28 set 2019]. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/7898>
8. Freires IA, Sardi JC, Castro RD, Rosalen PL. Alternative animal and non-animal models for drug discovery and development: bonus or burden? *Pharm Res*. 2017;34(4):681-6. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-2069-z>



9. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (BR). Resolução normativa Nº 18, de 24 de setembro de 2014. Reconhece métodos alternativos ao uso de animais em atividades de pesquisa no Brasil, nos termos da resolução normativa Nº 17, de 3 de julho de 2014, e dá outras providências. Diário Oficial União. 25 set 2014.
10. Brasil. Lei Nº 11.794, de 8 de outubro de 2008. Regulamenta o inciso 7 do paragrafo 1 do artigo 225 da constituição federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a lei Nº 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências. Diário Oficial União. 9 out 2008.
11. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. OECD guideline for testing of chemicals. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2001[acesso 1 set 2018]. Disponível em: http://ntp.niehs.nih.gov/iccvm/suppdocs/feddocs/oced/oced_gl423.pdf
12. Melo MG, Dória GAA, Serafini MR, Araújo AAS. Valores de referência hematológicos e bioquímicos de ratos (*Rattus norvegicus*) linhagem Wistar provenientes do biotério central da universidade federal de Sergipe. Sci Plena. 2012;8(9):1-6.
13. Lapchik VV, Mattaraia VM, Ko GM. Cuidado e manejo de animais de laboratório. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2017.
14. Bravin JS. Avaliação da toxicidade oral aguda de um análogo de mexiletina candidato a fármaco antiasmático [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2016.
15. Maciel-Magalhães M, Medeiros RJ, Bravin JS, Patricio BFC, Rocha H, Almeida ECP et al. Evaluation of acute toxicity and copper accumulation in organs of Wistar rats, 14 days after oral exposure to copper oxide (II) nano- and microparticles. J Nanopart Res. 2020;22(2). <https://doi.org/10.1007/s11051-019-4721-0>
16. Russell WMS, Burch KL. The principles of humane experimental technique. London: Universities Federation for Animal Welfare; 1992[acesso 24 set 2019]. Disponível em: <http://altweb.jhspsh.edu/>
17. Damy SB, Camargo RS, Chammas R, Figueiredo LFP. Aspectos fundamentais da experimentação animal: aplicações em cirurgia experimental. Rev Assoc Med Bras. 2010;56(1):103-11. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000100024>
18. Zane P, Gieschen H, Kersten E, Mathias N, Ollier C, Johansson P et al. In vivo models and decision trees for formulation development in early drug development: a review of current practices and recommendations for biopharmaceutical development. Eur J Pharm Biopharm. 2019;142:222-31. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.06.010>
19. Lima CM, Lima AK, Melo MGD, Dória GAA, Serafini MR, Albuquerque Júnor RLC et al. Valores de referência hematológicos e bioquímicos de ratos (*Rattus norvegicus* linhagem Wistar) provenientes do biotério da universidade Tiradentes. Sci Plena. 2014;10(3):1-9.
20. Diniz MFFM, Medeiros IA, Santos HB, Oliveira KM, Vasconcelos THC, Aguiar FB et al. Padronização dos parâmetros hematológicos e bioquímicos de camundongos swiss e ratos Wistar. Rev Bras Cienc Saude. 2006;10(2):171-6.
21. Andersen ML, organizador. Princípios éticos e práticos do uso de animais de experimentação. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2004.
22. Majerowicz J. Boas práticas em biotérios e biossegurança. Rio de Janeiro: Interciência; 2008.
23. Andrade A, Pinto SC, Oliveira RS. Animais de laboratório: criação e experimentação. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2002.
24. McCabe L, Britton RA, Parameswaran N. Prebiotic and probiotic regulation of bone health: role of the intestine and its microbiome. Curr Osteoporos Rep. 2015;13(6):363-71. <https://doi.org/10.1007/s11914-015-0292-x>
25. Dias HLM, Amaral Junior SCA. Uma análise comparativa e descritiva de rações comerciais utilizadas para animais de laboratório. Rev Soc Bras Cienc Anim Lab. 2014;2(4):273-80.
26. Moura AMA. Nutrição de roedores de laboratório: paradigmas e desafios. Rev Soc Bras Cienc Anim Lab. 2014;2(4):288-96.

Agradecimentos

Os autores deste trabalho gostariam de agradecer, primeiramente, a todos os animais que dão suas vidas ao melhoramento da ciência. Também agradecem ao Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos (ICTB) da Fiocruz, pelos animais utilizados nos trabalhos e pelos dados laboratoriais obtidos em sua plataforma de análises clínicas.

Contribuição dos Autores

Bravin JS, Ferraris FK, Amendoeira FC - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Maciel-Magalhães M, Pinheiro YSG, Gonçalves MAB - Aquisição, 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.



Licença CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (download), copiar, imprimir, compartilhar, reutilizar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à Visa em Debate. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.

Estudo microscópico de páprica (*Capsicum annuum* L.): detecção de fraudes e matérias estranhas

Microscopic study of paprika (*Capsicum annuum* L.): detection of fraud and foreign matter

RESUMO

Laís Fernanda de Pauli-Yamada^{1,*} 

Cinthia Iara de Aquino^{II} 

Augusta Mendes da Silva^I 

Maria Aparecida Moraes Marciano^I 

Elaine Cristina de Mattos^{III} 

Márcia Dimov Nogueira^I 

Introdução: A páprica (*Capsicum annuum* L.) é um condimento utilizado mundialmente, produzido a partir de diversas variedades de pimentão maduro, seco e moído e está sujeita a adulterações e fraudes, além de contaminações decorrentes de falhas nas boas práticas de produção, armazenamento ou na comercialização. **Objetivo:** Avaliar a autenticidade e a presença de matérias estranhas em pápricas comercializadas no estado de São Paulo, assim como verificar a sua conformidade em relação à legislação nos parâmetros microscópicos. **Método:** Foram analisadas 43 amostras de páprica para verificação da autenticidade e para a pesquisa de matérias estranhas, utilizando método preconizado nos Métodos Oficiais da *Association of Official Analytical Collaboration International*. **Resultados:** A avaliação da autenticidade evidenciou fraude em 30,0% das amostras. O ingrediente adicionado com maior frequência foi o amido de *Zea mays* L. (milho), acompanhado principalmente de *Bixa orellana* L. (urucum). Entre as matérias estranhas detectadas, os fragmentos de pelo de roedor e os fragmentos de insetos foram os mais frequentes, presentes em 91,0% e 79,0% das amostras, respectivamente. As amostras puras apresentaram maior quantidade de fragmentos de pelo de roedor, enquanto as amostras adulteradas, maior quantidade de fragmentos de insetos. Em relação à legislação sanitária, 88,0% das amostras foram consideradas insatisfatórias, destas, 30,0% por estarem adulteradas e 77,0% por apresentarem quantidade de matérias estranhas acima do limite tolerado. **Conclusões:** Os resultados deste trabalho revelaram fraude e falhas nas boas práticas na cadeia produtiva da páprica, ressaltando a necessidade de intensificação da vigilância desse tipo de produto com vistas à garantia de sua oferta à população de forma fidedigna e segura.

PALAVRAS-CHAVE: *Capsicum*; Fraude; Sujidades Leves; Pelos de Roedor; Segurança de Alimentos

ABSTRACT

Introduction: Paprika (*Capsicum annuum* L.) is a condiment used worldwide; it is produced from various varieties of ripe, dried and ground peppers, and it is subject to adulteration and fraud, as well as to contamination due to failures in good practices of production, storage or marketing. **Objective:** To evaluate the authenticity and the presence of foreign matter in paprika samples marketed in the state of São Paulo, as well as to verify their compliance with the legislation on microscopic parameters. **Method:** Forty-three paprika samples were analyzed to verify the authenticity and to search foreign matter using the method recommended by the Official Methods of the Association of Official Analytical Collaboration International. **Results:** The authenticity evaluation showed fraud in 30.0% of the samples. The most frequently added ingredient was *Zea mays* L. (corn) starch, accompanied mainly by *Bixa orellana* L. (annatto). Among the foreign matter detected, rodent hair fragments and insect fragments were the most frequent, present in 91.0% and 79.0% of the samples, respectively. Pure samples presented larger amount of rodent hair fragments, while adulterated samples larger amount of insect fragments. Regarding the sanitary legislation, 88.0% of the samples were considered unsatisfactory; of these, 30.0% for being adulterated and 77.0% for presenting quantity of foreign matter above the tolerated limit. **Conclusions:**

^I Núcleo de Morfologia e Microscopia, Centro de Alimentos, Instituto Adolfo Lutz Central, São Paulo, SP, Brasil

^{II} Centro de Laboratório Regional de Ribeirão Preto, Instituto Adolfo Lutz, Ribeirão Preto, SP, Brasil

^{III} Centro de Laboratório Regional de Santo André, Instituto Adolfo Lutz, Santo André, SP, Brasil

* E-mail: lais.yamada@ial.sp.gov.br



The results of this work revealed fraud and failures in good practices in the paprika's productive chain, emphasizing the need for intensified surveillance of this type of product in order to guarantee its reliable and safe supply to the population.

KEYWORDS: *Capsicum*; Fraud; Light Filth; Rodent Hair; Food Safety

INTRODUÇÃO

A páprica (*Capsicum annuum* L.), conhecida também por colorau¹, é um condimento utilizado mundialmente, produzido a partir de diversas variedades de pimentão maduro, seco e moído, empregado principalmente como corante natural vermelho^{2,3}.

As pápricas podem ser doces, utilizadas como corante, ou picantes, com níveis de ardume variáveis, e são usadas como flavorizantes para realçar o sabor dos alimentos. A demanda por corantes naturais para a alimentação humana vem aumentando, principalmente em substituição aos corantes sintéticos, cujo uso em alimentos vem sendo restringido em alguns países europeus^{2,4}.

Assim como outras especiarias, como o açafrão e a pimenta preta moída, a páprica está sujeita a adulterações e fraudes, constando entre o rol dos 25 alimentos com maior número de registros de fraudes. Essas podem ocorrer por meio de adição ou substituição de substâncias ou ingredientes, geralmente por motivações econômicas, visando o aumento da lucratividade por meios ilícitos. A detecção dessas fraudes é um desafio constante e estima-se que são grandes os prejuízos decorrentes dessas adulterações^{5,6}.

As especiarias e ervas, apesar de consumidas em pequenas quantidades, preocupam os profissionais ligados à segurança de alimentos, devido ao seu uso como tempero em uma grande diversidade de alimentos, muitas vezes sem cozimento posterior. O longo período de produção e as cadeias comerciais complexas aumentam as possibilidades de contaminações naturais, acidentais ou intencionais. Há relatos em todo o mundo sobre a contaminação química, microbiológica, fraude e/ou adulteração de páprica⁷.

Há registros da produção de páprica na região Sudeste do Brasil, principalmente em Minas Gerais³, porém atualmente os dados nacionais de fabricação desse condimento são escassos. Segundo a plataforma *Comex Stat*⁸, banco de dados do Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços, entre 2017 e 2018, o Brasil importou cerca de 2.000 t de pimentas do gênero *Capsicum*, trituradas ou em pó e 1.500 t de pimentas inteiras, sendo a China o principal fornecedor, seguida da Índia.

Para a produção da páprica, após a colheita, os pimentões de coloração vermelha intensa são selecionados, higienizados, desidratados e moídos. Fatores como temperatura, umidade, condições de secagem e de armazenamento influenciam a qualidade do produto, podendo causar oxidação, degradação dos pigmentos e favorecer o crescimento de bactérias e fungos, caso não sejam controlados^{4,9,10}.

Somente o estudo de Correia et al.¹¹ foi reportado no Brasil sobre a qualidade sanitária quanto à presença de matérias estranhas em páprica, sendo escassos os dados nacionais sobre este produto.

A conformidade dos alimentos quanto a sua autenticidade é baseada na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) nº 259, de 20 de setembro de 2002¹², que regulamenta a rotulagem de alimentos embalados. Como referência para a avaliação da presença de matérias estranhas é utilizada a RDC Anvisa nº 14, de 28 de março de 2014¹³, que estabelece limites de tolerância para alguns alimentos, dentre eles a páprica.

O objetivo desse estudo foi avaliar a autenticidade quanto à identidade histológica e a qualidade sanitária quanto à presença de matérias estranhas em amostras de páprica comercializadas em diversos municípios do estado de São Paulo, assim como verificar a sua conformidade em relação à legislação nos parâmetros microscópicos.

MÉTODO

Foram analisadas 43 amostras de páprica no Núcleo de Morfologia e Microscopia do Instituto Adolfo Lutz (IAL), Laboratório Central de São Paulo e Centro de Laboratório Regional de Santo André, provenientes das Vigilâncias Sanitárias, em atendimento ao Programa Paulista de Análise Fiscal de Alimentos em 2017, 2018 e 2019.

Tipos diferentes de páprica disponíveis no comércio foram analisados, independente da denominação expressa no rótulo, páprica picante, doce, doce defumada, defumada e com pimenta calabresa, de 16 marcas distintas com lotes e prazos de validade diferentes.

A autenticidade do produto foi avaliada por meio do isolamento dos elementos histológicos presentes, conforme técnica descrita nos Métodos de Análise Microscópica de Alimentos¹⁴ e identificação, de acordo com Oliveira et al.¹⁵. Para a pesquisa de matérias estranhas foi aplicado o método 977.25B (16.14.22), de extração de sujidades leves em páprica, preconizado nos Métodos Oficiais da *Association of Official Analytical Collaboration (AOAC) International*¹⁶ e recomendado pela RDC Anvisa nº 14/2014¹³. Os pelos animais foram identificados segundo Teerink¹⁷.

A análise dos dados foi realizada no programa Microsoft Excel 2010, aplicando-se o teste qui-quadrado com nível de significância de 95%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na avaliação da autenticidade, a identificação de elementos histológicos evidenciou fraude em 30,0% das amostras, com adição de diferentes componentes, além do pimentão.



Entre as amostras adulteradas, o amido de milho foi o ingrediente adicionado com maior frequência (85,0%). Em 46,0% delas foi observada a presença concomitante de *Bixa orellana* L. (urucum) e do amido de *Zea mays* L. (milho), as demais, além do pimentão, revelaram a presença de urucum e amido alterado (7,7%); *Piper nigrum* L. (pimenta do reino) (7,7%); amido de milho, pimenta do reino, *Curcuma longa* L. (cúrcuma) e *Zingiber officinale* Roscoe (gingibre) (7,7%) e amido de milho e vegetal não identificado (7,7%). A associação de amido de milho e urucum, denominada colorífico¹, apresenta grande semelhança visual à páprica, favorecendo a fraude e prejudicando sua detecção pelos consumidores.

De acordo com o Regulamento Técnico para Rotulagem de Alimentos Embalados, RDC Anvisa nº 259/2002¹², com exceção de alimentos com um único ingrediente, os componentes do alimento devem estar declarados na lista de ingredientes contida no rótulo. Essa norma é utilizada para verificação da conformidade dos alimentos em relação à sua identidade, portanto, nesse estudo, todas as amostras adulteradas estavam insatisfatórias por não estarem condizentes com a denominação de venda “páprica” ou por apresentarem vegetais não declarados na lista de ingredientes.

A análise histológica realizada é uma análise qualitativa, que possibilita a identificação dos vegetais presentes na amostra e a detecção de fraudes, porém não permite quantificá-los, não sendo possível determinar a quantidade dos ingredientes adicionados nas amostras analisadas.

Geralmente as motivações das fraudes alimentares são econômicas e podem envolver fabricantes, varejistas ou importadores, com o intuito de obter ganhos monetários ilícitos. Há registros de fraudes alimentares a milhares de anos, que, por na maioria das vezes não ocasionarem danos à saúde e não causarem nitidamente um problema de qualidade nos produtos, não são percebidos pelo consumidor. Porém, a adição de ingredientes não declarados, geralmente de valor e de qualidade inferiores ao produto, além de causar danos econômicos ao consumidor, pode ter consequências à saúde, como no caso de determinadas alergias ou intolerâncias alimentares⁶.

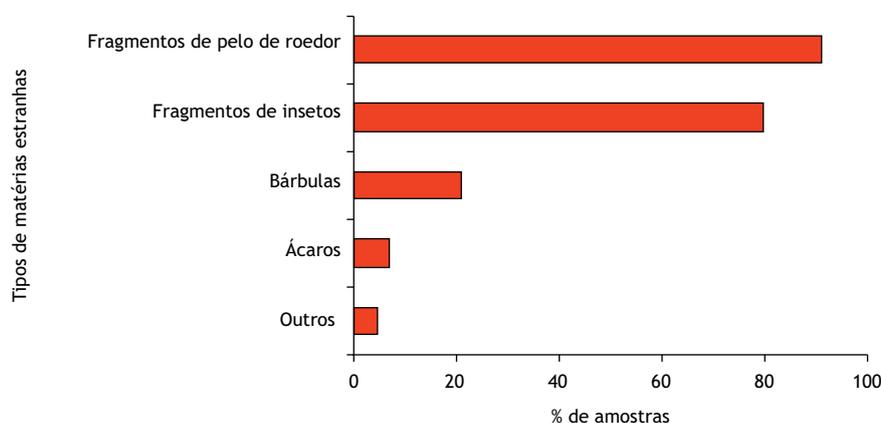
Das 43 amostras de páprica analisadas, apenas uma não apresentou matérias estranhas, sendo que os fragmentos de pelo de roedor e os fragmentos de insetos foram os mais frequentes, presentes em 91,0% e 79,0% das amostras, respectivamente (Figura 1).

Os fragmentos de pelo isolados das amostras eram diminutos e tinham as extremidades aparentemente cortadas, como se tivessem sido triturados junto ao produto, denotando uma contaminação prévia ao processo de moagem. Estes fragmentos eram muito semelhantes entre si e continham o padrão medular compatível com o padrão de pelos de roedor, entre eles de camundongo (*Mus musculus* L.)¹⁷ (Figura 2). A presença de fragmentos de pelo de roedor, na frequência e quantidade encontradas, pode ser decorrente de falhas na higienização da matéria prima ou infestação de roedores durante a secagem.

Correia et al.¹¹ avaliaram a presença de matérias estranhas em pápricas comercializadas no estado de São Paulo e obtiveram resultados semelhantes aos do presente estudo, porém em frequência e quantidade de matérias estranhas diferentes, estando os pelos de roedor presentes em 34,0% das amostras, os fragmentos de insetos em 100% e os ácaros em 12,5%.

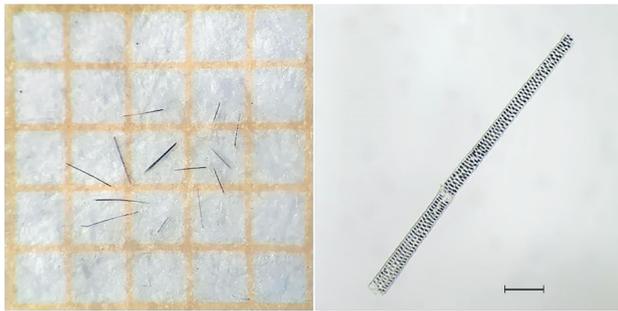
Os pelos ou fragmentos de pelos de roedor são uma matéria estranha indicativa de risco à saúde humana por serem potenciais veiculadores de patógenos para os alimentos¹³, evidenciando que o roedor entrou em contato com o produto em alguma etapa do processamento, propiciando a contaminação do alimento por meio de suas excreções. O consumo do condimento contendo essa matéria estranha sem cozimento prévio pode agravar esse risco.

Os roedores são a principal praga da plantação de pimentão, pois danificam os frutos durante o seu amadurecimento mais do que os consomem, levando à sua queda ou à diminuição da qualidade. Estima-se que os danos causados por roedores podem chegar a 30% do rendimento total de pimentões, afetando a quantidade e a qualidade da páprica produzida. Em um trabalho desenvolvido em Moçambique para verificar as consequências decorrentes do ataque de roedores em plantações de pimentão, verificou-se que, nos campos onde foram colocadas armadilhas para captura dos roedores, houve uma redução de 49%



Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

Figura 1. Frequência relativa da presença de matérias estranhas nas amostras de páprica analisadas no período de 2017 a 2019.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

Figura 2. Fragmentos de pelos de roedor isolados de amostra de páprica (A) vistos em microscópio estereoscópico sobre papel milimetrado e (B) em microscópio óptico evidenciando o detalhe do padrão medular de *Mus musculus* L.

nas perdas de produção, assim como melhorou a qualidade dos pimentões colhidos¹⁸.

Os fragmentos de insetos detectados em maior quantidade nas amostras adulteradas do que nas puras permitem sugerir que parte deles pode ter sido carregada pelos ingredientes adicionados à páprica, como o amido de milho. A grande quantidade de fragmentos de insetos em fubás já havia sido reportada por Atuí et al.¹⁹, sendo 79,0% das amostras analisadas consideradas insatisfatórias pela legislação em vigor na época, dentre elas, 75,3% continham larvas, sugerindo a produção do alimento com grãos de milho infestados internamente. Dupchak²⁰ observou que, quanto maior a infestação de grãos, maior o número de fragmentos de insetos no produto final e pior a qualidade do produto.

Os fragmentos de insetos são considerados matérias estranhas indicativas de risco à saúde humana se forem provenientes de baratas, formigas ou moscas, ou podem ser indicativos de falhas das boas práticas se forem originários de artrópodes próprios da cultura e do armazenamento¹³. Apesar de não terem sido identificados quanto à espécie, os fragmentos isolados neste estudo não apresentavam características morfológicas de artrópodes considerados de risco à saúde.

Entre as amostras, 21,0% apresentaram bábulas, sendo que uma delas apresentou quantidade incontável dessa matéria estranha na alíquota analisada. As bábulas são parte das ramificações das penas de aves e sua presença nos alimentos indica problemas com infestação ou invasão dos locais de produção por aves que podem atuar como pragas e transportar diversos micro-organismos, inclusive patógenos, como fungos, parasitos e bactérias²¹. A identificação específica das bábulas encontradas não foi realizada, porém qualquer fragmento de pena nos alimentos constitui contaminação

e sua presença reforça os indícios de falha das boas práticas em alguma etapa da produção. A legislação brasileira considera bábula de pombo como uma matéria estranha de risco à saúde¹³.

Os ácaros estavam presentes em 7,0% das amostras, com contagem máxima de dez. Resultados semelhantes foram observados por Correia et al.¹¹, em que 12,5% das amostras apresentaram ácaros com número máximo de 34 em uma única amostra. Os ácaros representam matéria estranha indicativa de falhas das boas práticas e podem estar associados a problemas no armazenamento, umidade, presença de fungos, entre outros fatores²².

Entre as outras matérias estranhas encontradas, foi detectado um pelo inteiro de animal não identificado em uma amostra e fibras sintéticas em outra.

As condições de produção, armazenamento e transporte da páprica podem tornar o produto vulnerável a diversas infestações. A distância e o tempo decorrido entre a produção e o consumo também podem favorecer essas contaminações. O cultivo em áreas controladas, assim como a utilização de tecnologias de secagem, como secadores solares ou elétricos podem evitar contaminações externas, comuns durante a secagem natural ao sol⁹.

No presente estudo, 296 fragmentos de pelo de roedor chegaram a ser isolados de uma única amostra (Tabela 1), quantidade muito superior à de Correia et al.¹¹, cujo número máximo foi de 9,5, já em relação aos fragmentos de insetos, foram encontradas quantidades aproximadas de 280 neste trabalho e de 256 no estudo de Correia et al.¹¹. Apesar de terem sido encontradas elevadas contagens de fragmentos de pelo de roedor e de fragmentos de insetos em algumas amostras, os valores das medianas ficaram em torno de 26,0 e 13,0, respectivamente. Para pelo de roedor, este valor é bastante elevado em comparação ao estudo de Correia et al.¹¹, cuja mediana foi 0,00, porém, quanto aos fragmentos de insetos, a mediana obtida neste estudo foi inferior à de Correia et al.¹¹, que apresentou o valor de 25,75.

Foi observada uma associação estatística ($p < 0,05$) entre a autenticidade das amostras e a presença de matérias estranhas acima do limite tolerado pela legislação, evidenciando que as amostras puras apresentaram maior quantidade de matérias estranhas.

Ao se comparar as amostras puras com as adulteradas, percebe-se que as puras apresentaram em média 64 fragmentos de pelos de roedor e 18 fragmentos de insetos, enquanto as adulteradas continham em média 22 fragmentos de pelos de roedor e 66 fragmentos de insetos. Esses resultados possibilitam sugerir que as contaminações de pelos de roedor advêm das amostras autênticas e a adição de outros ingredientes pode ter diluído

Tabela 1. Estatística descritiva da contagem de matérias estranhas detectadas em amostras de páprica, no estado de São Paulo, em 2017-2019.

	Fragmento de pelo de roedor	Fragmentos de insetos	Ácaro	Bábula
Média	51,3	31,9	0,6	0,5
Mediana	26,0	13,0	0,0	0,0
Mínimo	0,0	0,0	0,0	0,0
Máximo	296,0	280,0	10,0	incontáveis

Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.



Tabela 2. Distribuição das amostras de páprica analisadas no Instituto Adolfo Lutz em 2017-2019, em relação à quantidade de matérias estranhas detectadas, conforme limites de tolerância estabelecidos pela RDC nº 14/2014.

Matérias estranhas	Ausente	Dentro do limite	
		Acima do limite	
Percentagens (%)			
Fragmentos de pelos de roedor	9,0	30,0	61,0
Fragmentos de insetos	21,0	65,0	14,0
Ácaros	88,0	7,0	5,0
Bárbulas	79,0	-	21,0

Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

esse contaminante nas amostras adulteradas, contribuindo para a redução quantitativa dessa contaminação.

Conforme a RDC Anvisa nº 14/2014¹³, que estabelece para a páprica o limite de 80 fragmentos de insetos, 11 fragmentos de pelos de roedor e cinco ácaros na alíquota analítica de 25 g, 77,0% das amostras foram consideradas insatisfatórias por apresentarem matérias estranhas acima do limite tolerado.

No total das amostras analisadas, 88,0% foram consideradas insatisfatórias segundo a RDC Anvisa nº 14/2014¹³ ou a RDC Anvisa nº 259/2002¹², sendo que 19,0% estavam em desacordo com ambos os regulamentos.

Entre as amostras insatisfatórias, 61,0% apresentaram fragmentos de pelo de roedor acima do limite tolerado pela legislação, porém, dentre as que excederam o limite para fragmentos de insetos (14,0%), nenhuma continha fragmentos de pelos de roedor acima do limite, concomitantemente. Não há limites na legislação para a presença de bárbulas em páprica, o que implica que as amostras que apresentaram essa matéria estranha (21,0%) foram consideradas insatisfatórias, independente da quantidade encontrada (Tabela 2).

A legislação brasileira para matérias estranhas é semelhante à norma regulamentadora dos Estados Unidos quanto ao limite de fragmentos de insetos e de pelos de roedor para páprica. A *Food and Drug Administration* preconiza que devem ser apreendidos os lotes de páprica que apresentem mais que 75 fragmentos de insetos em 25 g ou mais que 11 fragmentos de pelo de roedor nessa mesma alíquota, após análise conforme método 977.25B da AOAC²³. Já em outros países esse limite é mais rígido, como é

o caso de Malawi, no continente africano, onde a páprica deve estar livre de insetos (vivos ou mortos), fragmentos de insetos, contaminação por roedores e sem a presença de fungos visíveis²⁴.

Presume-se, portanto, que a ocorrência de matérias estranhas nas pápricas analisadas está relacionada às precárias condições de higiene no processo de produção e/ou falhas das boas práticas, enquanto que as fraudes registradas são sugestivas de adição intencional de ingrediente, com objetivo de obtenção de vantagem econômica, não sendo possível aferir sobre em que etapa da cadeia produtiva esta prática ocorreu.

CONCLUSÕES

A análise histológica evidenciou adulterações fraudulentas nas pápricas analisadas por meio da adição de outros vegetais, principalmente milho e urucum, evidenciando a importância da adoção de medidas de controle e fiscalização para a prevenção de prejuízos econômicos e riscos à saúde do consumidor.

O elevado percentual de amostras de páprica insatisfatórias, principalmente pela presença de fragmentos de pelos de roedor, observado neste estudo indica a necessidade de revisão nas tecnologias de produção adotadas e de adoção de medidas que evitem ou minimizem essa contaminação.

Os resultados deste trabalho ressaltam a necessidade de intensificação da vigilância desse tipo de produto com vistas à garantia de sua oferta à população de forma fidedigna e segura.

REFERÊNCIAS

1. Governo do Estado de São Paulo. Decreto Nº 12.486, de 20 de outubro de 1978. Aprova normas técnicas especiais relativas a alimentos e bebidas. Diário Oficial Estado. 21 out 1978.
2. Alves LP. Crescimento e produção de pimentão, tipo páprica, sob diferentes níveis de adubação de nitrogênio e fósforo [dissertação]. Mossoró: Universidade Federal Rural do Semi-Árido; 2006.
3. Carvalho SIC, Bianchetti LB, Ribeiro CSC, Lopes CA. Pimentas do gênero *Capsicum* no Brasil. Brasília: Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária; 2006.
4. Ribeiro CSC. Qualidade de páprica. In: Anais do 55º Congresso Brasileiro de Oleicultura; Salvador, Brasil. Recife: Associação Brasileira de Horticultura; 2012.
5. Moore JC, Spink J, Lipp M. Development and application of a database of food ingredient fraud and economically motivated adulteration from 1980 to 2010. *J Food Sci.* 2012;77(4):118-26. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2012.02657.x>
6. Johnson R. Food fraud and economically motivated adulteration of food and food ingredients. Congressional Research Service. 10 jan 2014[acesso 5 set 2019]. Disponível em: <https://fas.org/sgp/crs/misc/R43358.pdf>
7. Székács A, Wilkonson MG, Mader A, Appel B. Environmental and food safety of spices and herbs along global food chains. *Food Control.* 2018;83:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2017.06.033>



8. Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços (BR). Comex Stat: portal para acesso gratuito às estatísticas de comércio exterior do Brasil. Brasília: Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços; 2018[acesso 10 dez 2018]. Disponível em: <http://comexstat.mdic.gov.br/pt/home>
9. Abreu LF, Silva PA, Araújo EAF, Carvalho AV. Efeito da secagem sobre as propriedades antioxidantes de pimenta vermelhas *Capsicum annuum* var *annuum*. In: Anais do 25º Congresso Brasileiro de Ciência e Tecnologia de Alimentos; Gramado, Brasil. Brasília: Empresa Brasileira de Pesquisa de Agropecuária; 2016.
10. Maurya VK, Gothandam KM, Ranjan V, Shakya A, Pareek S. Effect of drying methods (microwave vacuum, freeze, hot air and sun drying) on physical, chemical and nutritional attributes of five pepper (*Capsicum annuum* var *annuum*) cultivars. *J Sci Food Agric*. 2018;98(9):3492-500. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8868>
11. Correia M, Daros VSMG, Silva RP. Matérias estranhas em canela em pó e páprica em pó, comercializadas no estado de São Paulo. *Cienc Tecnol Aliment*. 2000;20(3):375-80. <https://doi.org/10.1590/S0101-20612000000300016>
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 259, de 20 de setembro de 2002. Aprova o regulamento técnico para rotulagem de alimentos embalados. *Diário Oficial União*. 23 set 2002.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 14 de 28 de março de 2014. Dispõe sobre matérias estranhas macroscópicas e microscópicas em alimentos e bebidas, seus limites de tolerância e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 28 mar 2014.
14. Rodrigues MMS, Atui MB, Correia M. Métodos de análise microscópica de alimentos: isolamento de elementos histológicos. São Paulo: Letras & Letras; 1999.
15. Oliveira F, Ritto JLA, Jorge LIF, Barroso ICE, Prado BW. Microscopia de alimentos: exames microscópicos de alimentos *in natura* e tecnologicamente processados. São Paulo: Atheneu; 2015.
16. Association of Official Analytical Collaboration (AOAC) International. Official methods of analysis of AOAC international. 20a ed. Rockville: Association of Official Analytical Collaboration (AOAC) International; 2016.
17. Teerink BJ. Hair of West-European mammals. Cambridge: Cambridge University; 1991.
18. Belmain S. Assessment of the impact of rodents on rural household food security and the development of ecologically-based rodent management strategies in Zambézia province, Mozambique. London: Natural Resources Institute; 2002[acesso 18 ago 2019]. Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/57a08d48ed915d3cfd001930/R7372_FTR.pdf
19. Atui MB, Lázzari FA, Zamboni CQ. Efeito do processamento do milho em grão no nível de matérias estranhas encontradas no grits e fubá. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 1998;57(1):57-63.
20. Dupchak LM. Detecção de sujidades e avaliação de uma formulação de pós inertes para o controle de inseto em grãos e farinhas de trigo [dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 1997.
21. Gorham JR. Ecology and management of food-industry pests. Arlington: Association of Official Analytical Chemists; 1991.
22. Graciano RAS, Atui MB, Dimov MN. Avaliação das condições higiênico-sanitárias de cominho e pimenta do reino em pó comercializados em cidades do estado de São Paulo, Brasil, mediante a presença de matérias estranhas. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2006;65(3):204-8.
23. US Food and Drug Administration - FDA. *Capsicum* pods, ground capsicums excluding paprika, ground paprika: adulteration with insect and rodent filth, mold, mammalian excreta. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2018[acesso 16 ago 2019]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/71842/download>
24. Malawi Bureau of Standards - MBS. Ground paprika (*Capsicum annuum* L): specification. Malawi: Malawi Bureau of Standards; 2016[acesso 16 ago 2019]. Disponível em: https://docs.wto.org/dol2fe/Pages/FE_Search/ExportFile.aspx?id=239083&filename=2017/TBT/MWI/17_4371_00_e.pdf

Agradecimentos

Ao Antonio Roberto de Souza Ferreira, técnico de apoio à pesquisa do Centro de Alimentos do Instituto Adolfo Lutz Central, pelos registros fotográficos realizados. Ao Hilberto Matosalém de Souza, auxiliar de apoio à pesquisa do Centro de Alimentos do Instituto Adolfo Lutz Central, pelo processamento das amostras.

Contribuição dos autores

Yamada LFP, Nogueira MD, Aquino CI, Silva AM, Mattos EC - Concepção e planejamento (desenho do estudo), processamento das amostras, análise e interpretação dos dados e redação do trabalho. Marciano MAM - Concepção, planejamento (desenho do estudo), análise dos dados e redação do trabalho. Todas 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.



Licença CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (download), copiar, imprimir, compartilhar, reutilizar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à Visa em Debate. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.

Fatores associados à gravidade das reações transfusionais ocorridas em hospital de ensino, na cidade de São Paulo, entre 2007-2019

Factors associated with the severity of transfusion reactions that occurred in a teaching hospital, in the city of São Paulo, between 2007-2019

João Luiz Grandi^{I,IV,*} 

Kelsy Catherina Nema Areco^{II} 

Akemi Chiba^{III} 

Maria Melca Barros de Oliveira^{III} 

Dulce Aparecida Barbosa^{IV} 

RESUMO

Introdução: Reações transfusionais podem acarretar sérias consequências aos receptores de hemocomponentes. **Objetivo:** Analisar a proporção de reações adversas quanto ao grau de severidade observado nas transfusões de sangue e identificar os fatores associados à gravidade dos incidentes transfusionais imediatos. **Método:** Estudo longitudinal retrospectivo de avaliação epidemiológica das reações transfusionais imediatas ocorridas entre 2007-2019 em hospital de ensino. **Resultados:** Das 332.222 transfusões sanguíneas administradas, foram reportadas 1.448 notificações de reações transfusionais imediatas. A média de incidência de reação transfusional foi de 4,4 por mil/ano. As reações moderadas e graves representam 13,5% do total dos eventos. Hemoglobulina e hematócrito não apresentaram distribuição normal ($p \leq 0,001$). **Conclusões:** A análise dos dados possibilitou avaliar a prática transfusional na instituição, que se mostrou adequada, refletindo os constantes esforços para retroalimentar o Sistema Nacional de Hemovigilância. A gravidade das reações está associada à unidade de internação, sendo mais frequentes as graves nas unidades críticas e semicríticas, porém o estudo demonstrou que não se deve negligenciar as reações leves.

PALAVRAS-CHAVE: Gestão de Riscos; Reação Transfusional; Segurança do Paciente; Segurança do Sangue; Vigilância Sanitária

ABSTRACT

Introduction: Transfusion reactions can have serious consequences for recipients of blood components. **Objective:** To analyze the proportion of adverse reactions regarding the degree of severity observed in transfusions and to identify factors associated with the severity of immediate transfusion incidents. **Method:** This is a retrospective longitudinal study of epidemiological evaluation regarding the immediate transfusion reactions that occurred between 2007 and 2019 in a teaching hospital. **Results:** Of the 332,222 blood transfusions administered in the period, 1,448 notifications of immediate transfusion reactions were reported. The average annual incidence of transfusion reaction was 4.4 per thousand. Moderate and severe reactions represent 13.5% of all events. Hemoglobin and hematocrit did not present regular distribution ($p \leq 0.001$). **Conclusion:** The data analysis made it possible to evaluate the transfusion practice at the institution, which proved to be adequate and reflected the constant efforts to feed the Brazilian System of Hemovigilance. The severity of the reactions has been associated with inpatient units, which are more severe in the critical and semi-critical care units. However, the study showed that mild reactions should not be neglected.

^I Hospital São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^{II} Departamento de Informática em Saúde, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

^{III} Hemocentro, Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

^{IV} Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

* E-mail: jgrandi@huhsp.org.br



INTRODUÇÃO

As transfusões de sangue e de hemocomponentes são intervenções terapêuticas que salvam vidas e melhoram a saúde dos pacientes, especialmente daqueles que estão hospitalizados. A maioria das transfusões fornece os benefícios esperados de substituição segura e efetiva de componentes sanguíneos¹. Contudo, esse procedimento não é livre de riscos. Durante a transfusão, podem ocorrer transmissão de agentes infecciosos e complicações clínicas ocasionadas por eventos adversos^{1,2}. O risco de reações transfusionais é estimado em 1:16.500, sendo que a ocorrência de óbitos por indicação errada de transfusão de sangue gira em torno de 1:500.000³.

O componente de sangue mais administrado na prática clínica é o concentrado de hemácias, indicado para o tratamento das anemias^{1,2,3,4}. Dos pacientes internados em unidades críticas, estima-se que cerca de 70% apresentem anemia e, destes, 25% vão receber hemotransfusão^{5,6}.

Os valores de hemoglobina (Hb), em g/dL, e de hematócrito (Ht) auxiliam a conduta em hemoterapia. Valores baixos tanto de Hb quanto de Ht podem indicar anemia. É preconizada a transfusão de concentrado de hemácias em pacientes críticos com Hb abaixo de 7 g/dL. A transfusão de sangue não está indicada quando a Hb é > 9,0 g/dL^{7,8}.

Vários profissionais da saúde atuam para garantir a segurança desse procedimento. As agências transfusionais/bancos de sangue verificam a compatibilidade sanguínea e realizam testes imuno-hematológicos, pré e pós-transfusional, para minimizar riscos e reações adversas. Cada serviço de saúde pode seguir protocolos diferentes para a administração de hemoterapia, porém é recomendado que o paciente seja monitorado durante os primeiros 15 min da infusão para observância de sinais e sintomas indicativos de eventos adversos, tais como tremores, cianose, reações urticariformes, dor torácica ou lombar, hipotensão, choque, urina escura, taquicardia e febre. Os efeitos adversos de uma transfusão nem sempre são evitáveis e ocorrem em 3% a 10% dos procedimentos².

As reações transfusionais podem ser classificadas de acordo com a gravidade, em leve, moderada, grave e evento sentinela, e com o tempo de seu aparecimento, em imediato ou tardio. As complicações agudas, que ameaçam a vida, são mais raras, enquanto as reações leves são mais comuns. Estudos mostram que as reações transfusionais notificadas à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em sua maioria, são reações leves imediatas^{1,4,5}.

Reações transfusionais imediatas são aquelas que ocorrem durante ou em até 24 h depois de instalada a infusão sanguínea. Sua gravidade pode variar bastante nesse período, embora a maioria das reações com severidade elevada e ameaça à vida geralmente ocorra no início da administração dos componentes sanguíneos¹⁰. Estima-se que a ocorrência de óbitos como resultado da utilização de um componente de sangue transfundido incorretamente é de 1:500.000 como consequência de reações imediatas⁹.

Os serviços de hemovigilância que avaliam a terapia transfusional visam garantir a segurança do paciente, diminuindo os erros

de prescrição de hemocomponentes, melhorando a detecção de eventos adversos e prevenindo sua recorrência, além de contribuir para a melhoria da qualidade do ciclo do sangue, considerando todo o processo que envolve o doador e o receptor. Contudo, as estatísticas relativas à hemovigilância ainda não estão amplamente disponíveis no Brasil¹¹.

Os serviços de hemovigilância contribuem com propostas de implantação de medidas preventivas e corretivas baseadas no conhecimento das características dos pacientes e dos fatores associados aos eventos adversos. O gerenciamento de risco⁵ em hemovigilância consiste em estabelecer estratégias de acompanhamento e monitoramento da hemotransfusão para evitar a recorrência de eventos adversos e minimizar a gravidade quando estes ocorrem. Portanto, dados relativos à hemovigilância subsidiariam a tomada de decisão voltada ao gerenciamento de riscos.

Nesse contexto e com base nos dados disponíveis coletados rotineiramente no serviço de hemovigilância de um hospital universitário de alta complexidade, o presente estudo teve como objetivo analisar os incidentes transfusionais imediatos, quanto ao grau de severidade e à proporção de reações adversas observadas nas transfusões, e identificar os fatores associados à gravidade desses incidentes.

MÉTODO

Desenho, período e local do estudo

Trata-se de um estudo longitudinal retrospectivo de avaliação epidemiológica das reações transfusionais imediatas ocorridas entre 2007 e 2019 em um hospital de ensino de alta complexidade. De caráter filantrópico, o hospital conta com 862 leitos, é integrante da Rede Brasileira de Hospitais Sentinela desde 2002, localizado na cidade de São Paulo (SP) e é referência nacional e internacional para o ensino e a pesquisa. Os dados foram coletados por meio das fichas de notificação de reações transfusionais, recebidas e armazenadas em banco de dados do Microsoft Excel, pela Gerência de Risco, no período de maio de 2007 a dezembro de 2019.

População e amostra

Os dados do estudo foram obtidos de um total de 1.448 fichas de notificações de incidentes transfusionais (FNIT), usadas para alimentação do Sistema Nacional de Hemovigilância (SNH), e mantidas pelo Hemocentro e pela Gerência de Risco, que realizam as ações de hemovigilância no Hospital São Paulo, Hospital Universitário da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Critério de inclusão

Todas as FNIT de pacientes que receberam transfusão de sangue e/ou de seus derivados, reportando incidente transfusional imediato por qualquer causa, que continham, na requisição de transfusão, os valores devidamente registrados de Hb e Ht.



Critério de exclusão

Foram excluídas as FNIT com sinais e sintomas não compatíveis com reações transfusionais imediatas e aquelas com diagnóstico de reação tardia. As FNIT com diagnóstico de reação transfusional provável ou possível também não foram incluídas neste estudo. Foram excluídas as FNIT anteriores a 2007, nas quais ainda não era realizada a pesquisa dos valores de Hb e Ht para anotação na FNIT pela Gerência de Risco.

Protocolo do estudo

A ocorrência dos incidentes transfusionais foi registrada nas FNIT, elaboradas e validadas pela própria instituição para alimentação do SNH da Anvisa. As FNIT fazem parte da rotina de hemovigilância da instituição pesquisada. Para a análise deste estudo, foram utilizadas as seguintes variáveis das FNIT: data de nascimento, sexo, data da transfusão, tipagem do receptor (sistema ABO e fator Rh), unidade de internação, valores de Hb e Ht, tipo de hemocomponente administrado e manifestações clínicas referidas, gravidade e classificação da reação. Depois de confirmados o diagnóstico e a classificação das reações por médico hematologista no Hemocentro da instituição, as FNIT seguem para a Gerência de Risco para inclusão no banco de dados da instituição e posterior inserção no SNH.

As notificações dos incidentes transfusionais (ou reações adversas) seguiram o padrão estabelecido na instituição: depois de identificados sinais e/ou sintomas compatíveis com incidentes transfusionais, a infusão é interrompida e novas amostras de sangue são coletadas para envio à Agência Transfusional para testes imuno-hematológicos confirmatórios do diagnóstico da reação. A classificação dos incidentes transfusionais quanto ao diagnóstico foi confirmada por médico hemoterapeuta, seguindo as recomendações da Anvisa publicadas em 2015².

Os testes pré-transfusionais, Hb e Ht foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital São Paulo e seguiram as recomendações definidas pelo *Mayo Clinical Medical Laboratories*®, considerando que os critérios de normalidade para os valores de Hb e Ht são ajustados de acordo com o sexo e a idade. Assim, para maiores de 16 anos, os valores de Hb considerados normais foram 13,5-17,5 g/dL para homens e 12,0-15,5 g/dL para mulheres; os valores de Ht foram 39%-50% e 35%-45% para homens e mulheres, respectivamente. Já para crianças e adolescentes até 16 anos, os valores normais de Hb variam de 11,0-14,5 a 13,5-17,5 g/dL entre os meninos e de 12,0-15,0 a 12,0-15,5 g/dL entre as meninas; os valores de Ht variam de 33%-43% a 39%-50% para os meninos e de 35%-44% a 35%-45% para as meninas.

Análise dos resultados

Para a análise dos dados, as variáveis categóricas foram descritas por frequência absoluta e relativa. As variáveis numéricas foram descritas por medidas de tendência central (média e mediana) e variabilidade (mínimo, máximo, desvio-padrão, intervalo interquartil) e examinadas quanto à aderência à distribuição normal por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. A associação entre

variáveis categóricas independentes foi estudada pelo teste χ^2 de Pearson e entre variáveis numéricas e categóricas pelo teste de Mann-Whitney. Em todos os testes, o nível de significância estabelecido foi de 5%. Para realização de todas as análises, os dados originais registrados em planilha Microsoft Excel® 2010 foram importados para o pacote estatístico SPSS® v. 22.

Aspectos éticos

Este estudo, depois de inserido na Plataforma Brasil, foi avaliado e aprovado sob parecer nº 1794086 e Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 160855416.5.0000.5505, emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp, em 26 de outubro de 2016. A presente investigação atende aos preceitos éticos da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

De um total de 1.663 FNIT por todas as causas, foram excluídas 215 por não apresentarem os valores de Hb e Ht, restando 1.448 fichas para análise.

Nos 13 anos em estudo, de 2007 a 2019, foram realizadas 332.222 transfusões de sangue e derivados na instituição investigada, das quais 1.448 apresentaram reação transfusional imediata, representando 4,4 por 1.000 transfusões em média ao ano. Nesse período, o número de transfusões por ano oscilou de 39.300 em 2014 para 18.016 em 2016, com média de 25.560 transfusões/ano (Tabela 1).

Nas FNIT verificadas, a proporção de homens (51,2%) e de mulheres (48,9%) foi semelhante, correspondendo a 740 e 708 indivíduos, respectivamente (Tabela 2).

Em relação às unidades notificadoras, o maior percentual de ocorrências foi registrado nas unidades de pacientes oncológicos (35,7%) e o menor nas unidades cirúrgicas e obstétricas (8,0%) (Tabela 2).

Tabela 1. Frequência absoluta e relativa de reações transfusionais imediatas e número de transfusões realizadas por ano (n = 1.448). Hospital São Paulo, 2007-2019.

Ano	Reações transfusionais imediatas		Transfusões de hemocomponentes
	Nº	%	Total (Nº)
2007	127	5,3	23.926
2008	63	2,2	29.234
2009	88	3,5	25.130
2010	133	4,8	27.873
2011	104	3,3	31.179
2012	114	3,9	29.347
2013	132	4,0	33.173
2014	184	4,7	39.300
2015	124	4,7	26.504
2016	139	7,5	18.618
2017	68	2,7	24.304
2018	105	4,4	23.789
2019	135	5,5	24.249
Total	1.448	4,2	332.222

Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.



Quanto ao tipo de hemocomponente, o concentrado de hemácias correspondeu a 72,3%, as plaquetas a 21,3% e os demais hemocomponentes a 6,4% do total das FNIT (Tabela 2). Na instituição estudada, o total de transfusões por concentrado de hemácias no período foi próximo de 45,0% (dado não apresentado).

Já em relação ao sistema ABO e ao fator Rh, os tipos sanguíneos O⁽⁺⁾ e A⁽⁺⁾ são os mais frequentes nas FNIT, com 43,5% e 31,8%, respectivamente. Entre os menos representativos, encontram-se os grupos A⁽⁻⁾, com 1,2%, e os grupos B⁽⁻⁾ e AB⁽⁻⁾, com cerca de 0,9% cada do total da amostra (Tabela 2).

As variáveis numéricas idade e valor de Hb e Ht não apresentaram distribuição normal ($p < 0,001$). A idade mediana observada foi de 45 anos (intervalo interquartil = 35), variando de 0 (menor que 1 ano) a 94 anos completos. O valor mediano de Hb foi 7,9 mg/dL (intervalo interquartil = 2,1), com mínimo de 2,4 e máximo de 17,6; os valores de Ht variaram de 7,7% a 52,3%, com mediana de 23,5% (intervalo interquartil = 5,8).

Na Tabela 3 são apresentados os dados quanto à gravidade das reações transfusionais. Verifica-se que 86,5% das FNIT foram classificadas como grau I de severidade. As de grau II e III corresponderam a 13,5% do total. De acordo com a classificação da reação transfusional, o tipo mais comum diagnosticado foi a reação febril não hemolítica (RFNH), que representa 57,2% das FNIT, seguida da reação

alérgica (ALG), com 37,5% do total de casos. Em proporções menores, foram observadas a sobrecarga circulatória (TACO), com 2,6%; a reação hemolítica aguda imunológica (RHAI), com 1,2%, e a lesão pulmonar aguda (TRALI), com cerca de 1,0% das reações. Com valores ainda menos significativos foram observadas as reações: dispneia associada à transfusão (DAT), contaminação bacteriana (CB) e hipotensão relacionada à transfusão (HIPOT), totalizando 0,5% dos casos reportados. Os principais sinais e sintomas observados foram as lesões de pele, com 27,3%, o prurido, com 26,9%, e a taquicardia, com 16,9% de casos relatados nas FNIT. A hipertermia (elevação da temperatura corporal em pelo menos 1°C) foi referida em apenas 63 casos, representando 4,3% do total das FNIT (Tabela 3).

Somente a unidade notificadora apresentou associação estatisticamente significativa com o grau de gravidade, destacando-se as unidades críticas e semicríticas em relação às demais, com proporção de reações de gravidade moderada/grave igual a 13,5% ($p = 0,001$) (Tabela 4). As variáveis sexo ($p = 0,847$), sistema ABO ($p = 0,646$) e fator Rh ($p = 0,852$) não apresentaram associação com o grau de gravidade pelos testes χ^2 de Pearson.

Tabela 3. Classificação das informações presentes nas fichas de notificações de incidentes transfusionais (FNIT) de acordo com a gravidade e a tipologia e sinais e sintomas das reações transfusionais (n = 1.448). Hospital São Paulo, 2007-2019.

		Nº	%
Gravidade	Leve (grau I)	1.253	86,5
	Moderada (grau II)	149	10,3
	Grave (grau III)	46	3,2
Tipo de reação*	Febril não hemolítica (RFNH)	828	57,2
	Alérgica (ALG)	543	37,5
	Sobrecarga circulatória (TACO)	38	2,6
	Hemolítica aguda imunológica (RHAI)	15	1,2
	Lesão pulmonar aguda (TRALI)	12	1,0
	Dispneia associada à transfusão (DAT)	3	0,2
	Contaminação bacteriana (CB)	2	0,2
	Hipotensão relacionada à transfusão (HIPOT)	1	0,1
	Calafrios	399	33,0
Sinais e Sintomas	Calafrios	399	27,5
	Lesões de pele	396	27,3
	Prurido	390	26,9
	Taquicardia	245	16,9
	Dispneia	183	12,6
	Elevação da temperatura => 1°C	63	4,3
	Alteração da pressão arterial	55	3,8
	Dor torácica	35	2,7
	Cianose	31	2,5
	Dor lombar	25	2,1
	Icterícia	9	0,6
	Hematúria	4	0,2
	Hipertensão	4	0,3
Outros	73	5,0	

Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

*Em cada FNIT podem ser reportados mais de um sinal ou sintoma.

Tabela 2. Caracterização das fichas de notificações de incidentes transfusionais (FNIT) (n = 1.448). Hospital São Paulo, 2007-2019.

Variáveis		Nº	%
Sexo	Masculino	740	51,2
	Feminino	708	48,8
Unidade de Internação	Oncológicas	517	35,7
	Clínicas médicas	249	17,2
	Urgência e emergência	229	15,8
	Críticas e semicríticas	220	15,2
	Pediátricas	118	8,1
	Cirúrgicas e obstétricas	115	8,0
Hemocomponentes	Concentrado de hemácias	1.047	72,3
	Plaquetas	308	21,3
	Plasma fresco	91	6,2
	Hemoglobina/granulócitos	2	0,2
ABO/Fator Rh	A-	17	1,2
	A+	461	31,8
	B-	14	0,9
	B+	160	11,1
	AB-	13	0,9
	AB+	60	4,1
	O-	94	6,5
	O+	629	43,5
Hemoglobina	Abaixo do normal	1.411	97,5
	Normal	37	2,5
Hematócrito	Abaixo do normal	1.413	97,6
	Acima do normal	4	0,2
	Normal	31	2,2

Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

**Tabela 4.** Distribuição das informações presentes nas fichas de notificações de incidentes transfusionais (FNIT) como sexo, sistema ABO, fator Rh e unidade de ocorrência de acordo com a gravidade das reações transfusionais (n = 1.448). Hospital São Paulo, 2007-2019.

		Gravidade (grau)*				Total		Teste x ²
		I		II e III		Nº	%	
		Nº	%	Nº	%			
Sexo	Feminino	639	86,6	101	13,6	740	100,0	p = 0,847
	Masculino	615	86,7	94	13,3	708	100,0	
ABO	A	419	87,7	59	12,3	478	100,0	p = 0,646
	B	146	83,9	28	16,1	174	100,0	
	AB	60	82,2	13	17,8	73	100,0	
	O	626	86,6	97	13,4	723	100,0	
Fator Rh	Negativo	120	87,0	18	13,0	138	100,0	p = 0,852
	Positivo	1.131	86,3	179	13,7	1.310	100,0	
	Cirúrgicas e obstétricas	101	87,8	14	12,2	115	100,0	
Unidade de internação	Clínicas médicas	217	87,2	32	12,8	249	100,0	p = 0,001
	Críticas e semicríticas	167	76,0	53	24,0	220	100,0	
	Oncológicas	463	89,7	54	10,3	517	100,0	
	Pediátricas	101	85,6	17	14,4	118	100,0	
	Urgência e emergência	201	88,1	28	11,9	229	100,0	
Total		1.250	85,7	198	14,3	1.448	100,0	

Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

*Grau I = leve; II = moderada; III = grave.

Comparando-se a idade e os valores de Hb e Ht nos dois grupos de grau de severidade leve e moderada/grave das FNIT, os valores medianos de Hb e Ht foram semelhantes nos dois grupos, enquanto a idade mediana do grupo que apresentou reação leve (43 anos) foi menor que no grupo com reação moderada ou grave (51 anos), com p = 0,003 (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Neste estudo, analisaram-se as FNIT que ocorreram e foram reportados rotineiramente à Anvisa, nos últimos 13 anos, em hospital de ensino de alta complexidade. De 2007 a 2019, foram examinadas 1.448 FNIT de um total de 1.663 reações imediatas, referentes a 332.222 transfusões de sangue e de derivados, realizadas na instituição investigada. No estado de São Paulo, em 2016, os incidentes imediatos representaram 99% do total das reações transfusionais reportadas ao Centro de Vigilância Sanitária (CVS)¹².

A taxa de incidência anual encontrada no presente estudo, de 4,4 reações por 1.000 transfusões, foi menor que a encontrada no Hospital de Clínicas do Uruguai, onde a taxa foi de 8,3 por 1.000 hemocomponentes administrados¹³. Taxas inferiores foram encontradas com valores de 1,7 no norte de Minas Gerais¹⁴ e de 3,9 por 1.000 hemotransfusões no norte do Paraná¹⁵. Outros estudos fora do Brasil relataram taxas anuais de incidência de reações adversas entre 0,2 e 7,7 por 1.000 hemocomponentes infundidos^{10,16,17}. Tais valores podem variar de acordo com as estratégias adotadas em cada serviço para hemovigilância, como a busca ativa ou passiva¹⁷.

Nas FNIT analisadas, a proporção de homens (51,2%) e de mulheres (48,9%) receptores de sangue e hemocomponentes foi semelhante, dados corroborados por outros estudos^{6,18,19}. A idade mediana de 45 anos (0-94 anos) foi semelhante à idade média de pacientes que apresentaram reações transfusionais em hospital no Nordeste

Tabela 5. Distribuição das informações presentes nas fichas de notificações de incidentes transfusionais (FNIT) como idade (anos), valores da Hemoglobina (mg/dl) e do hematócrito (%) de acordo com a gravidade das reações transfusionais (n = 1.448). Hospital São Paulo, 2007-2019.

Gravidade**	Idade (anos)*		Hemoglobina (mg/dl)*		Hematócrito (%)*	
	I	II e III	I	II e III	I	II e III
N	1.045	163	1.045	163	1.045	163
Média	42,9	48,6	8,1	8,2	24,0	24,6
Mediana	43,0	51,0	7,9	7,9	23,4	23,7
Desvio-padrão	20,95	24,57	1,74	1,99	5,19	5,97
Mínimo	0,0	0,0	2,4	3,4	7,7	9,7
Máximo	94,0	93,0	17,6	15,0	52,3	43,7
Intervalo interquartil	34,0	40,0	2,1	2,0	5,7	6,0
Teste de Mann-Withney	p = 0,003		p = 0,470		p = 0,453	

Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

* Variáveis não apresentaram distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

** Grau I = leve; II = moderada; III = grave.



brasileiro (média de 48 anos), que também incluiu pacientes pediátricos. Outra publicação que não incluiu pacientes pediátricos apresentou médias de idade maiores, de 55 a 61 anos^{5,20,21}. A mediana de idade encontrada na presente análise está dentro da faixa etária em que ocorreu a maior frequência de reações transfusionais no estado de São Paulo (30 a 70 ou mais anos)¹².

Em relação ao tipo sanguíneo dos receptores identificados nas FNIT, os tipos O⁽⁺⁾ e A⁽⁺⁾ são os mais frequentes, com proporções em torno de 43,0% e 32,0%, respectivamente. Essas proporções são semelhantes às de doadores de sangue no Brasil, que, em 2015, corresponderam a 43,0% para o grupo O⁽⁺⁾ e 30,3% para o A⁽⁺⁾²².

Com base nos valores de Hb e Ht, pode-se dizer que a prática transfusional na instituição pesquisada está de acordo com as diretrizes preconizadas, uma vez que 97,5% das transfusões ocorreram em pacientes com valores abaixo dos parâmetros de referência normal. Em estudo brasileiro que analisou transfusões em pacientes críticos de diferentes unidades de terapia intensiva, no qual metade das indicações para transfusão aconteceram por Hb baixa e 32,0% por sangramentos ativos, a prática transfusional foi considerada parcialmente adequada⁸. O limite inferior dos valores de referência normais para a concentração de Hb no sangue tem sido objeto de pesquisa por autores norte-americanos preocupados com o diagnóstico e a prevalência da anemia²³.

As unidades de internação oncológicas representaram 37,5% do total das FNIT analisadas. Quanto à utilização do hemocomponente, 72,3% das reações ocorreram com a administração do concentrado de hemácias, que é o hemoderivado comumente empregado na prática clínica^{1,5,6,24}; dados ligeiramente menores do que o observado no estado de São Paulo entre os anos de 2012 e 2015, nos quais foram realizadas 3.384.818 (56,0%) de concentrado de hemácias do total de 6.045.102 transfusões. O fato de que 72,2% das reações imediatas na instituição pesquisada ocorreram por transfusão do concentrado de hemácias é indicativo da associação entre esse componente e os incidentes transfusionais imediatos. Não foram analisadas reações fatais no período deste estudo.

De acordo com os resultados apresentados, a proporção de reações adversas imediatas de maior gravidade (grau II e III) foi de 13,5%. Tais reações representam potencial risco de morte para o paciente¹⁸. Em estudo realizado na cidade de Havana, em Cuba, com 3.347 hemotransfusões e 40 reações transfusionais, os autores encontraram 8,0% de reações graves com dois óbitos, ambos reportados em unidade de terapia intensiva²⁵.

Nas FNIT analisadas, as reações mais comuns foram a reação febril não hemolítica (57,2%) e a reação alérgica (37,5%), semelhantes aos dados reportados em outros dois estudos nacionais^{10,24}. Em investigação conduzida no Uruguai¹³ com 58 reações transfusionais,

os autores evidenciaram sete (12%) reações de severidade grave (grau I) e duas que resultaram em óbito dos pacientes.

Os principais sinais e sintomas reportados nas FNIT foram; calafrios (27,5%), lesões de pele (27,3%), prurido (26,9%) e taquicardia (16,9%). A hipertermia com elevação de pelo menos 1°C da temperatura corpórea foi reportada em 4,3% das reações, achados estes compatíveis com a literatura^{1,5,6}. Já as principais manifestações clínicas foram urticária (40,4%) e calafrios (20,2%)¹. No Japão¹⁹, entre as reações mais graves, os autores reportaram sinais e sintomas compatíveis com reação alérgica, tais como prurido e lesões de pele.

Entre as variáveis estudadas, o sexo, o sistema ABO, o fator Rh e os valores de Hb e Ht não se mostraram associados à gravidade das reações transfusionais imediatas. Somente a idade ($p = 0,003$) e a unidade de ocorrência ($p = 0,001$) foram estatisticamente significantes pelo teste χ^2 de Pearson. Os pacientes com reações mais graves eram mais velhos, e a proporção de reações de gravidade moderada/grave foi maior (24,0%) nas unidades críticas e semicríticas. Em outros dois estudos, o primeiro conduzido no Irã, não houve associação entre a idade e a ocorrência de reação transfusional¹⁸, e o segundo conduzido em Cuba, não houve nenhuma reação leve em unidades de terapia intensiva/críticas, com 8,0% das reações consideradas graves²⁵.

CONCLUSÕES

A análise dos dados coletados rotineiramente na instituição possibilitou avaliar a prática transfusional, que se mostrou bastante adequada, refletindo os constantes esforços de identificação e notificação dos incidentes transfusionais. Os resultados evidenciaram como fatores de risco pacientes com 50 ou mais anos internados nas unidades críticas e semicríticas com doenças crônicas ou câncer, submetidos à terapia transfusional, de forma a prevenir complicações relacionadas a estes procedimentos. Em relação à gravidade, observa-se maior frequência de reações graves e moderadas nas unidades críticas, contudo as equipes de saúde não podem negligenciar cuidados com as reações leves que ocorrem em outras unidades.

Ao avaliar grande quantidade de hemotransfusões ao ano, este estudo pode contribuir para subsidiar ações de hemovigilância no Brasil, que ainda são incipientes.

Apesar dos esforços em monitorar, investigar e notificar as reações adversas relacionadas às transfusões sanguíneas, ainda pode haver subnotificação desses eventos na instituição pesquisada, assim como em outros serviços de hemoterapia brasileiros. Não foi possível investigar a morbimortalidade das reações transfusionais com seguimento dos pacientes expostos à hemotransfusão. Dessa forma, sugerem-se novas abordagens para avaliar os fatores de risco associados às transfusões sanguíneas.

REFERÊNCIAS

1. Macedo ED, Silveira VMJ, Athayde LA. Índice de reação transfusional em pacientes submetidos a transfusão em um hemocentro do norte de Minas Gerais. *Rev Bras Pesqui Cienc Saude*. 2015;2(2):54-9.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Marco conceitual e operacional de hemovigilância: guia para hemovigilância no Brasil. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2015.



3. Sahu S, Hemlata, Verma A. Adverse events related to blood transfusion. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):543-51. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.144650>
4. Grandi JL, Grell MC, Barros MO, Chiba AK, Barbosa DA. Frequência dos incidentes transfusionais imediatos em receptores de hemocomponentes. *Vigil Sanit Debate.* 2017;5(2):83-8. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.000878>
5. Beserra MPP, Portela MP, Monteiro MP, Façanha MC, Adriano LS, Fonteles MMF. Transfusion reactions in a hospital accredited in Ceará: an approach in hemovigilance. *Arq Med.* 2014;28(4):99-103.
6. Reis VN, Paixão IB, Perrone ACASJ, Monteiro MI, Santos KB. Transfusion monitoring: care practice analysis in a public teaching hospital. *Einstein.* 2016;14(1):41-6. <https://doi.org/10.1590/2FS1679-45082016AO3555>
7. Guglin N, Zucker MJ, Bazan UM, Bozkurt B, Banayasy AE, Estep JO et al. Venoarterial ECMO for adults. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(6):698-716. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.038>
8. Paula IC, Azevedo LCP, Falcão LFR, Mazza BF, Barros MMO, Freitas FGR et al. Perfil transfusional em diferentes tipos de unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Anestesiologia.* 2014;64(3):183-9. <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2013.07.012>
9. Handel J, Lang EA. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *CJEM.* 2015;17(5):582-5. <https://doi.org/10.1017/cem.2014.76>
10. Santos JP, Alzamora A, Teles MD, Lucena V, Paula TAO, Del Padre TCG et al. Transfusion reaction and hemovigilance: an imperative discussion in brazilian hemotherapy services. *Int Arch Med.* 2017;10:1-10. <https://doi.org/10.3823/2526>
11. Ballester S, Hernández AAB, Fernández RL, Rodríguez MB, Santovenia JMB. La hemovigilancia de las reacciones adversas a la donación de sangre. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter.* 2013;29(2):154-62.
12. Centro de Vigilância Sanitária - CVS. Boletim de hemovigilância 2. São Paulo: Centro de Vigilância Sanitária; 2016.
13. Berro M, Insagaray J, Barindelli P, Sosa E, Marcalain V, González J et al. Implementación de un sistema de hemovigilancia en el hospital de clínicas de Uruguay. *Rev Med Urug.* 2016;32(4):268-73.
14. Macedo ED, Silveira VMJ, Athayde LA. Índice de reação transfusional em pacientes submetidos a transfusão em um hemocentro do norte de Minas Gerais. *Rev Bras Pesqui Cienc Saude.* 2015;2(2):54-9.
15. Saito M. Hemovigilância: eventos transfusionais adversos antes e após a implantação do comitê transfusional hospitalar [dissertação]. Londrina: Universidade Estadual de Londrina; 2010 [acesso 20 ago 2017]. Disponível em: <http://www.uel.br/pos/saudefcoletiva/Mestrado/diss/114.pdf>
16. Chung KW, Harvey A, Basavaraju SV, Kuehnert MJ. How do hospitals participate in national recipient hemovigilance in the United States? *Transfusion.* 2015;55(4):703-7. <https://doi.org/10.1111/trf.12980>
17. Melians Abreu SM, Esquivel Hernández M, Padrino González M, Martín Álvarez I. Hemovigilancia y uso óptimo de los componentes en el ámbito hospitalario. *Rev Ciencias Medicas.* 2016;20(4):108-22.
18. Azizi S, Tabary SZ, Soleimani A. Prevalence of acute blood transfusion reactions in mazandaran heart center, Sari, Iran, 2010-2012. *Med Arch.* 2014;68(2):137-9. <https://doi.org/10.5455/medarh.2014.68.137-139>
19. Kato H, Nakayama T, Uruma M, Okuyama Y, Handa M, Tomyama Y et al. A retrospective observational study to assess adverse transfusion reactions of patients with and without prior transfusion history. *Vox Sanguinis.* 2015;108(3):243-50. <https://doi.org/10.1111/vox.12208>
20. Souza GF, Nascimento ERP, Lazzari DD, Böes AA, lung W, Bertonecello KC. Good nursing practices in the intensive unit care: care practices during and after blood transfusions. *Rev Min Enferm.* 2014;18(4):939-46. <http://www.doi.org/10.5935/1415-2762.20140069>
21. Dupuis C, Sonnevill R, Adrie C, Gros A, Darmon M, Bouadma L et al. Impact of transfusion on patients with sepsis admitted in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2017;7:1-13. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0226-5>
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Boletim de produção hemoterápica: Hemoprod 2014 e 2015. 4a ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2015.
23. Mast AE, Steele WR, Johnson B, Wright DJ, Cable RG, Carey P et al. Population-based screening for anemia using first-time blood donors. *Am J Hematol.* 2012;87(5):496-502. <https://doi.org/10.1002/ajh.23171>
24. Grandi JL, Grell MC, Areco KCN, Barbosa DA. Hemovigilância: a experiência da notificação de reações transfusionais em hospital universitário. *Rev Esc Enferm USP.* 2018;52:1-7. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2017010603331>
25. Martínez AM, Jiménez RAR, Delgado NF. Efectos adversos en la cadena transfusional en el Instituto de Hematología e Inmunología. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2015;31(3):288-300.

Contribuição dos Autores

Grandi JL - Concepção, planejamento (desenho do estudo), análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Chiba A, Oliveira MMB, Areco KCN - Aquisição, análise e interpretação dos dados. Barbosa DA - 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.



Licença CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (download), copiar, imprimir, compartilhar, reutilizar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à Visa em Debate. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.

Análises laboratoriais e garantia da qualidade de medicamentos distribuídos na rede pública de saúde de municípios paulistas: o caso do maleato de enalapril

Laboratory evaluation and quality assurance of drugs distributed in the public health system of São Paulo cities: the enalapril maleate case

RESUMO

Jaqueline Kalleian Eserian* 

Introdução: O monitoramento da qualidade de medicamentos e a investigação laboratorial de queixas técnicas (QT) envolvendo suspeitas de desvios de qualidade são atividades inerentes à vigilância sanitária. **Objetivo:** Avaliar a qualidade físico-química de comprimidos de maleato de enalapril referentes a um Programa de Monitoramento da Qualidade (PMQ) e provenientes de notificações de QT em municípios de São Paulo. **Método:** As amostras constituíram-se por seis lotes de comprimidos do PMQ e quatro lotes provenientes de QT, coletadas em 2013 e no período de 2013 a 2016, respectivamente. Foram realizados ensaios de aspecto do produto, determinação de peso, identificação e doseamento do teor de enalapril, uniformidade de doses unitárias e dissolução. **Resultados:** Para as amostras do PMQ, o teor de enalapril apresentou valores entre 91,3% e 94,5%, enquanto o valor de aceitação relativo à uniformidade variou entre 7,7 e 14,6. O valor mínimo de dissolução foi de 85,7%. Em relação às amostras provenientes de QT, o teor de enalapril variou de 91,8% a 100,3%. Já a uniformidade apresentou valores de aceitação entre 9,5 e 10,0, com valor mínimo de dissolução de 95,3%. Foi constatada presença de material estranho junto aos comprimidos de uma das amostras. **Conclusões:** Todas as amostras do PMQ apresentaram resultados satisfatórios, conforme os parâmetros de qualidade preestabelecidos, enquanto uma das amostras provenientes de QT foi considerada insatisfatória devido a uma não conformidade no aspecto. A realização de maior número de PMQ e o incentivo à notificação de suspeitas de QT por profissionais de saúde devem ser promovidos a fim de fortalecer as ações de farmacovigilância no país.

PALAVRAS-CHAVE: Vigilância Sanitária; Monitoramento de Medicamentos; Controle de Qualidade; Serviços Laboratoriais de Saúde Pública; Enalapril

ABSTRACT

Introduction: Drug quality monitoring and laboratory investigation of product complaints associated to suspicion of quality deviation are essential actions for the health surveillance activity. **Objective:** To evaluate the physicochemical quality of samples of enalapril maleate tablets from a Drug Quality Monitoring Program and from product complaints in São Paulo cities. **Method:** The samples were composed by six batches of tablets from the Monitoring Program and four batches from the product complaints, collected in 2013 and from 2013 to 2016, respectively. The aspect of the product, weight determination, identification and potency of the active substance, uniformity of dosage units and dissolution tests were performed. **Results:** Regarding the Monitoring Program, enalapril potency ranged from 91.3% to 94.5%, while the uniformity of dosage units varied between 7.7 and 14.6. All dissolution results were above 85.7%. For the complaints samples, enalapril potency ranged between 91.8% and 100.3%. The uniformity test varied from 9.5 to 10.0, and the lowest value found for the dissolution test was 95.3%. One of the samples was found to

Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes, Instituto Adolfo Lutz (IAL), São Paulo, SP, Brasil

* E-mail: jaqueline.eserian@ial.sp.gov.br

Recebido: 03 out 2019
Aprovado: 28 set 2020



contain foreign matter accompanying the tablets. **Conclusions:** All samples from the Monitoring Program fulfilled the requirements according to the established quality standards, while one of the samples from the complaints was considered unsatisfactory due to an aspect nonconformity. A greater number of Monitoring Programs along with an incentive for health professionals to report product problems should be promoted in order to strengthen pharmacovigilance actions in the country.

KEYWORDS: Health Surveillance; Drug Monitoring; Quality Control; Public Health Laboratory Services; Enalapril

INTRODUÇÃO

A detecção, avaliação, compreensão e prevenção de qualquer evento adverso relacionado a medicamentos (EAM) são o centro das ações de farmacovigilância. Os EAM incluem reações adversas, erros de medicação, uso abusivo de medicamentos, ineficácia terapêutica e desvios de qualidade em medicamentos, podendo causar danos ao paciente e comprometimento do tratamento farmacoterapêutico¹.

As atividades de farmacovigilância fazem parte do escopo das Vigilâncias Sanitárias (Visa) de todas as esferas (municipal, estadual e federal), cada qual com suas competências específicas^{1,2}. Além das ações típicas de vigilância sanitária, como regulamentação e fiscalização¹, a incorporação de ações de monitoramento da qualidade de medicamentos e notificação e investigação de casos fortalecem a função investigativa inerente ao serviço.

Os Programas de Monitoramento da Qualidade de Medicamentos são constituídos por apreensões planejadas de amostras pela Visa. Os medicamentos são elencados para os programas levando-se em conta a prevalência de seu consumo no mercado, notificações prévias de suspeita de desvio da qualidade e apresentação de resultados insatisfatórios em análises anteriores^{3,4,5}.

Comprimidos de maleato de enalapril fazem parte do escopo do Programa Municipal de Verificação da Qualidade de Medicamentos da rede pública municipal de São Paulo, iniciado no ano de 2008 por meio de parceria entre o Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen) de São Paulo (Instituto Adolfo Lutz) e a Coordenação de Vigilância em Saúde do município de São Paulo (Covisa). Os medicamentos são coletados pela Covisa nas diversas unidades de saúde municipais e encaminhados ao Lacen para análises fiscais, visando avaliação de sua qualidade físico-química. Atualmente, o programa passa por reformulações que visam fortalecê-lo e torná-lo mais abrangente.

Por outro lado, notificações espontâneas de EAM demandam investigação individual da queixa em questão, constituindo-se uma estratégia primordial para ações de farmacovigilância. As notificações são essenciais para a identificação de reações adversas a medicamentos, erros de medicação, ineficácia terapêutica e desvios de qualidade em medicamentos⁶.

Constitui-se queixa técnica a suspeita de alteração ou irregularidade de um produto por desvio dos parâmetros de qualidade exigidos em seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ou, ainda, por práticas ilegais, podendo acarretar danos à saúde do paciente ou não^{7,8}.

Em período concomitante e também posterior à realização do programa descrito acima, algumas queixas técnicas (QT) relacionadas a comprimidos de maleato de enalapril foram investigadas. As queixas envolviam suspeitas de desvio da qualidade relacionado ao aspecto do produto (presença de material estranho nos comprimidos), alterações físicas (esfarelamento ao retirar os comprimidos do *blister*) ou ineficácia terapêutica (alteração do teor de substância ativa ou de sua liberação a partir da forma farmacêutica).

O objetivo deste estudo foi avaliar a qualidade físico-química de comprimidos de maleato de enalapril referentes ao programa de monitoramento da qualidade citado e provenientes de notificações de QT em municípios do estado de São Paulo (SP).

MÉTODO

Amostras

Foram analisadas na modalidade fiscal seis amostras pertencentes ao Programa de Monitoramento da Qualidade de Medicamentos da Covisa/SP (seis lotes de comprimidos de maleato de enalapril 5 mg e 20 mg distribuídos na rede pública municipal de SP) no ano de 2013.

Quatro amostras provenientes de notificações de QT foram analisadas no período de 2013 a 2016. Uma das amostras foi encaminhada por um serviço de Visa municipal do interior do estado de SP (Q1) alguns meses antes do início das análises referentes ao programa, sendo analisada na modalidade de orientação no ano de 2013 (um lote de comprimidos de maleato de enalapril 20 mg). As outras três amostras restantes foram encaminhadas pela própria Covisa (Q2, Q3 e Q4) após o início das análises referentes ao programa, sendo analisadas na modalidade fiscal, no período de 2013 a 2016 (três lotes de comprimidos de maleato de enalapril 20 mg).

A análise fiscal é efetuada em medicamentos com objetivo de comprovar sua conformidade com a fórmula do registro sanitário concedido pela autoridade reguladora do país. As amostras de análises fiscais podem ser coletadas em triplicata ou na forma de amostra única. Já a análise de orientação é realizada quando a natureza, forma de coleta ou finalidade da análise não permitem a realização da análise na modalidade fiscal⁹.

Todas as amostras eram oriundas do mesmo fabricante (medicamento similar) e foram processadas no laboratório assim que deram entrada no serviço, de acordo com a rotina específica do mesmo. O Quadro 1 contém informações detalhadas relativas às amostras avaliadas.



Quadro 1. Amostras referentes ao Programa de Monitoramento da Qualidade de Medicamentos da Covisa/SP e provenientes de notificações de queixas técnicas (suspeitas de desvio da qualidade) relacionadas a comprimidos de maleato de enalapril, encaminhadas no período de 2013 a 2016 por serviços de Vigilância Sanitária municipais do estado de São Paulo (Brasil).

Amostra	Dose	Programa de monitoramento	Queixa técnica	Ano	Modalidade de análise
P1	5 mg	X	-	2013	Fiscal
P2	5 mg	X	-	2013	Fiscal
P3	5 mg	X	-	2013	Fiscal
P4	20 mg	X	-	2013	Fiscal
P5	20 mg	X	-	2013	Fiscal
P6	20 mg	X	-	2013	Fiscal
Q1	20 mg	-	Corpo estranho junto aos comprimidos	2013	Orientação
Q2	20 mg	-	Esfarelamento dos comprimidos ao retirar do <i>blister</i>	2013	Fiscal
Q3	20 mg	-	Ineficácia terapêutica	2014	Fiscal
Q4	20 mg	-	Ineficácia terapêutica	2016	Fiscal

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Ensaio realizado

Ensaio de aspecto do produto

Todos os comprimidos encaminhados (P1 - P6 e Q2 - Q4 = 60 comprimidos; Q1 = 180 comprimidos) foram inspecionados visualmente quanto à aparência (formato e cor dos comprimidos), ao acondicionamento (embalagem primária, secundária e presença de lacre) e a eventuais não conformidades do produto (presença de material estranho, alterações das características físicas e de cor).

Ensaio de determinação de peso

Vinte comprimidos foram pesados em balança analítica (Mettler Toledo AL204, Columbus, EUA) para determinação do peso médio. São tolerados até dois comprimidos fora do limite de $\pm 7,5\%$ em relação ao peso médio. Nenhum comprimido pode estar fora do limite de $\pm 15\%$ ¹⁰.

Identificação e doseamento do teor de maleato de enalapril

Utilizou-se cromatógrafo líquido de alta eficiência equipado com detector de ultravioleta (CLAE-UV) (Waters, Milford, EUA), coluna Nucleodur C8 Gravity 250 x 4,6 mm, 5 μm (Macherey-Nagel, Düren, Alemanha) ou Zorbax C8 250 x 4,6 mm, 5 μm (Agilent, Santa Clara, EUA) e temperatura de 65 °C. A fase móvel foi composta por tampão fosfato de potássio monobásico pH 2,0 (Vetec/Sigma Aldrich, Duque de Caxias, Brasil) e acetoneitrila (Vetec/ Sigma Aldrich, Duque de Caxias, Brasil) (60:40). Utilizou-se fluxo de 1,5 mL/min e volume de injeção de 50 μL . A detecção foi realizada no comprimento de onda 215 nm.

As amostras foram preparadas na concentração teórica de 200 ppm em metanol (Carlo Erba, Val de Reuil, França) e tampão fosfato pH 2,0, sendo constituídas de alíquotas (em duplicata) resultantes da trituração dos 20 comprimidos utilizados no ensaio de determinação de peso. A solução de referência foi constituída por padrão primário de maleato de enalapril (Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil) preparada com os mesmos diluentes utilizados nas amostras e na mesma concentração.

As respostas das soluções-amostra e de referência foram comparadas por meio do *software* Empower 3.0 (Waters, Milford, EUA). Os produtos cumprem o teste de identificação se apresentam tempo de retenção do pico de maleato de enalapril do cromatograma das soluções-amostra correspondente àquele da solução de referência. Já o ensaio de doseamento é cumprido se os produtos apresentam de 90% a 110% da quantidade declarada de maleato de enalapril¹¹.

Ensaio de uniformidade de doses unitárias

Dez comprimidos foram avaliados individualmente quanto ao conteúdo de maleato de enalapril de acordo com o método de quantificação descrito no ensaio de doseamento. O ensaio de uniformidade é cumprido se os comprimidos apresentam valor de aceitação (VA) ≤ 15 . No caso de valores de VA maiores que 15, mais 20 comprimidos são testados aplicando-se novos critérios de aceitação¹⁰.

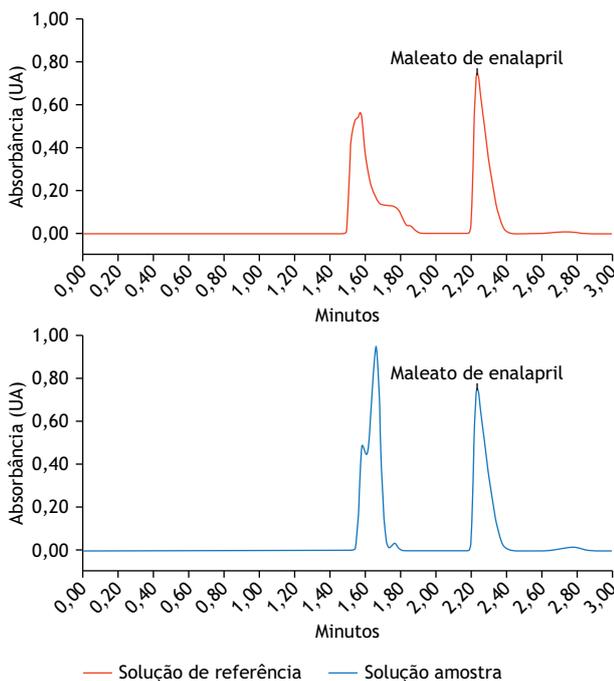
Ensaio de dissolução

Seis comprimidos são avaliados em aparelho dissolutor (Erweka DT 12R, Heusenstamm, Alemanha). Utilizou-se como meio de dissolução 900 mL de água destilada por cuba (37 \pm 0,5 °C), pás e velocidade de 50 rpm. A quantidade de maleato de enalapril dissolvida também é analisada pelo método de quantificação descrito no ensaio de doseamento. O critério de aceitação é de no mínimo 85% da quantidade declarada de maleato de enalapril dissolvida em 30 min¹¹.

RESULTADOS

Programa de Monitoramento da Qualidade

Todas as amostras apresentaram resultados satisfatórios quanto aos ensaios realizados. O aspecto dos comprimidos estava condizente com os critérios adotados. A Figura 1 apresenta o cromatograma obtido no ensaio de identificação e doseamento do teor de maleato de enalapril, no qual é possível observar o mesmo tempo de retenção do pico de maleato de enalapril para a solução amostra e para a solução de referência. Os ensaios de determinação de peso, doseamento do teor de maleato de enalapril, uniformidade de doses unitárias e dissolução apresentaram valores dentro dos limites determinados pelos critérios de aceitação de cada ensaio (Quadro 2).



Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Figura 1. Cromatograma obtido no ensaio de identificação e doseamento do teor de maleato de enalapril.

Queixas técnicas (suspeitas de desvio da qualidade)

Entre as amostras provenientes de notificações de QT, uma foi considerada insatisfatória devido à não conformidade no ensaio de aspecto (Q1). Um dos blisters deste lote apresentou dois alvéolos contendo material estranho sólido solto, de cor acinzentada, localizado entre o blister e os comprimidos. Os resultados referentes às amostras provenientes de notificações de QT são apresentados no Quadro 3. Para a amostra Q1, não foi dada continuidade aos outros ensaios devido à não conformidade constatada no ensaio de aspecto que condenou o lote logo no início da investigação.

DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a qualidade físico-química de comprimidos de maleato de enalapril referentes a um Programa de Monitoramento da Qualidade de Medicamentos municipal e provenientes de notificações de QT, cujos resultados foram satisfatórios para todos os ensaios previstos, exceto pelo ensaio de aspecto na amostra Q1, na qual foi constatada presença de material estranho junto aos comprimidos.

Investigações em farmacovigilância devem ter por objetivo encontrar explicações para o problema e alterar as condições do risco

Quadro 2. Resultados das análises referentes ao Programa de Monitoramento da Qualidade de Medicamentos realizadas nas amostras de comprimidos de maleato de enalapril, encaminhadas no ano de 2013 pela Coordenação de Vigilância em Saúde do município de São Paulo (Covisa/SP), Brasil.

Amostra	Aspecto do produto ^a	Determinação de peso ^b		Identificação de maleato de enalapril ^c	Teor de maleato de enalapril (%) ^d	Uniformidade de doses unitárias (VA) ^e	Dissolução (%) ^f	Resultado
		Mínima (%)	Máxima (%)					
P1	De acordo	-2,7	+2,2	Positiva	92,4	14,2	92,5; 86,8; 98,1; 94,3; 93,8; 86,2	Satisfatório
P2	De acordo	-2,6	+1,9	Positiva	91,3	12,9	102,2; 87,7; 91,0; 85,7; 97,4; 87,4	Satisfatório
P3	De acordo	-2,1	+2,1	Positiva	92,6	14,0	101,3; 94,0; 93,0; 100,0; 101,7; 103,4	Satisfatório
P4	De acordo	-7,1	+2,7	Positiva	92,9	14,6	93,8; 92,5; 85,8; 96,6; 97,9; 96,2	Satisfatório
P5	De acordo	-3,3	+3,2	Positiva	94,5	7,7	103,1; 98,1; 98,1; 95,1; 99,9; 93,7	Satisfatório
P6	De acordo	-1,4	+1,9	Positiva	92,5	8,3	95,4; 97,0; 94,4; 94,9; 95,7; 96,1	Satisfatório

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Critérios de aceitação: ^a embalagem lacrada, aparência conforme critérios adotados, ausência de não conformidades; ^b até $\pm 7,5\%$ ¹⁰; ^c positiva¹¹; ^d 90%-110%¹¹; ^e VA $\leq 15\%$ ¹⁰; ^f $\geq 85\%$ da quantidade declarada dissolvida em 30 min¹¹.

Quadro 3. Resultados das análises realizadas nas amostras provenientes de notificações de queixas técnicas (suspeitas de desvio da qualidade) relacionadas a comprimidos de maleato de enalapril, encaminhadas no período de 2013 a 2016 por serviços de Vigilância Sanitária municipais do estado de São Paulo, Brasil.

Amostra	Aspecto do produto ^a	Determinação de peso ^b		Identificação de maleato de enalapril ^c	Teor de maleato de enalapril (%) ^d	Uniformidade de doses unitárias (VA) ^e	Dissolução (%) ^f	Resultado
		Mínima (%)	Máxima (%)					
Q1	Presença de material estranho em dois alvéolos	-	-	-	-	-	-	Insatisfatório
Q2	De acordo	-1,4	+1,3	Positiva	94,9	9,8	96,7; 99,4; 97,8; 103,0; 102,4; 95,3	Satisfatório
Q3	De acordo	-2,2	+1,8	Positiva	91,8	9,5	96,7; 96,8; 95,4; 98,7; 96,2; 99,1	Satisfatório
Q4	De acordo	-3,7	+3,0	Positiva	100,3	10,0	105,3; 101,0; 100,5; 104,8; 100,6; 101,7	Satisfatório

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Critérios de aceitação: ^a embalagem lacrada, aparência conforme critérios adotados, ausência de não conformidades; ^b até $\pm 7,5\%$ ¹⁰; ^c positiva¹¹; ^d 90%-110%¹¹; ^e VA $\leq 15\%$ ¹⁰; ^f $\geq 85\%$ da quantidade declarada dissolvida em 30 min¹¹.



sanitário em questão¹. Os EAM constituem-se como um grave problema de saúde pública, impactando na morbimortalidade dos pacientes e elevando os gastos do sistema público de saúde¹².

Potenciais EAM associados a desvios de qualidade do produto podem ser evitados por meio dos programas de monitoramento da qualidade, nos quais a qualidade do medicamento é monitorada por um período predeterminado de acordo com o plano de amostragem. Constatou-se que os lotes de comprimidos de maleato de enalapril avaliados pelo programa em questão apresentavam qualidade satisfatória para utilização pela população.

As investigações de EAM envolvem as investigações caso-a-caso e as investigações em farmacoepidemiologia de campo. O principal fator de desencadeamento das investigações em farmacoepidemiologia de campo, realizada devido a problemas emergenciais em saúde pública associados a medicamentos, é o aumento de casos inesperados de EAM. Desta forma, investigações caso a caso são fundamentais para o processo investigativo inerente às ações de farmacovigilância¹.

A investigação caso a caso é realizada quando se recebe uma notificação de EAM por parte das Visa ou pela rede de vigilância sentinela¹. A observação de desvio dos parâmetros de qualidade preestabelecidos para o produto pode gerar QT de medicamentos. Após realização da notificação, as queixas são avaliadas para classificação do risco sanitário e planejamento da ação, o que desencadeia inspeção, coleta e análise fiscal do produto ou mesmo a adoção de medidas preventivas⁵.

De todas as QT investigadas no presente estudo, somente a amostra Q1 (referente à queixa técnica de aspecto) foi considerada insatisfatória. Queixas que envolvem alteração no aspecto do produto geralmente são constatadas antes mesmo da utilização do medicamento⁵ devido à fácil visualização do desvio por parte do farmacêutico que irá dispensar o produto ou pelo próprio paciente.

Nenhum tipo de desvio da qualidade nas amostras referentes às QT de ineficácia terapêutica foi constatado. Embora a eficácia terapêutica de um medicamento dependa de vários fatores além da qualidade do produto, como uso correto e estado clínico do paciente, é essencial que a investigação de queixas de ineficácia terapêutica inclua a análise laboratorial do produto. Ainda que todos os ensaios associados à análise fiscal sejam importantes, a investigação de casos de ineficácia terapêutica deve focar na identificação e doseamento das substâncias ativas declaradas^{3,5}.

O maleato de enalapril é um medicamento comumente prescrito para o tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca, sendo parte do componente básico da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e da Relação Municipal de Medicamentos (REMUME) do município de São Paulo^{13,14}. Destaca-se que, quanto mais prevalente o uso de um medicamento, maiores são as chances de QT relacionadas, devido ao maior número de pessoas que o utilizam e consequentemente maior número de unidades do produto em circulação.

A coleta de amostras para análise laboratorial deve ser feita prontamente, uma vez que o resultado das análises pode vir a

confirmar os achados farmacoepidemiológicos¹. Análises realizadas na modalidade fiscal, de acordo com métodos farmacopeicos e com utilização de padrões de referência primários, garantem resultados confiáveis, principalmente quando o laudo da análise indicar um resultado condenatório.

Tanto a farmacovigilância quanto a farmacoepidemiologia têm como objetivo a identificação e a reunião de evidências que corroborem a associação entre uso do medicamento e ocorrência do evento adverso. A observação de evidências consistentes facilita o estabelecimento de inferências de causalidade entre a ocorrência do EAM e a utilização do medicamento em questão, embora a elaboração de tais inferências dependa também de outros fatores¹⁵.

Resultados satisfatórios em programas de monitoramento da qualidade indicam a segurança e a eficácia do tratamento farmacológico, evidenciando o caráter preventivo de tais ações^{5,16,17,18,19,20}. Estudos realizados nos últimos cinco anos mostram que diversos medicamentos que fazem parte do escopo de programas de monitoramento no estado de SP apresentaram qualidade satisfatória no que tange aos ensaios físico-químicos^{18,19,20}.

Estudos realizados em municípios de outros estados apontam resultados diversos em relação à qualidade de medicamentos distribuídos pela rede pública. Um estudo realizado no estado da Bahia apresentou resultados satisfatórios para comprimidos de captopril dispensados pela rede pública de saúde de um dos municípios do estado¹⁶, enquanto outro estudo apontou desvios de qualidade em comprimidos de cloridrato de propranolol e maleato de enalapril distribuídos pela rede pública de saúde de um município de Santa Catarina¹⁷. A diversidade destes resultados evidencia a necessidade de continuação da realização de estudos nesta área a fim de se manter um espaço para discussão sobre a qualidade e a segurança dos medicamentos distribuídos à população pela rede pública de saúde e consequente qualificação de seus fornecedores.

Já estudos avaliando a qualidade de medicamentos envolvidos em notificações de QT apresentam resultados extremamente variados, uma vez que os eventos decorrentes da suspeita de queixa técnica apresentam características únicas que variam de caso para caso, devendo então receber uma avaliação individual e minuciosa, principalmente em casos que apresentem desfecho clínico grave^{21,22}.

Resultados satisfatórios em análises referentes a QT indicam que não há relação causal entre o EAM e a qualidade do produto, embora não se possa afirmar que a utilização do medicamento não esteja relacionada ao EAM. A administração de doses diferentes da prescrita, o não cumprimento do intervalo entre as doses, a interrupção do tratamento, a utilização do medicamento por outra via de administração que não a indicada e o uso *off-label* do medicamento podem estar relacionados ao EAM, devendo também ser investigados.

Todas as QT recebidas se referiam a comprimidos na dose de 20 mg. Embora as queixas continuassem a ocorrer por três anos após o período de monitoramento estabelecido pelo programa, as investigações apontaram que não havia desvios de qualidade que as



fundamentassem. A única amostra considerada insatisfatória foi aquela encaminhada por um serviço de Visa do interior do estado de SP previamente à coleta das amostras pertencentes ao programa de monitoramento descrito. Cabe ressaltar que após este interm as queixas cessaram, considerando-se a esfera avaliada.

A percepção e a utilização de medicamentos similares, genéricos e de referência foram discutidas em um estudo realizado com 200 pacientes de uma Unidade Básica de Saúde (UBS) de Minas Gerais. Os resultados mostraram que o tipo de medicamento mais conhecido pelos pacientes era o genérico (70%), seguido pelo de referência (24%) e similar (1%). As frequências de utilização dos produtos seguiram a mesma ordem, sendo de 69%, 26% e 3%, respectivamente. O estudo ainda mostrou que 67% dos pacientes não sabiam o que é o princípio ativo de um medicamento, no entanto, atribuíam melhor eficácia ao medicamento de referência (63%), seguido pelo genérico (26%), similar (4%) e ambos (7%)²³.

Parâmetros cada vez mais criteriosos têm sido estabelecidos para os medicamentos similares nos últimos anos. A Lei nº 13.235, de 29 de dezembro de 2015²⁴, trouxe modificações acerca destes produtos, alterando alguns pontos da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976²⁵, a fim de equiparar o controle de qualidade dos medicamentos similares ao de medicamentos genéricos. Desta forma, passou a constar na Lei nº 6.360/1976²⁵ (Art. 21, § 6º) que “o medicamento similar [...] deverá ter sua eficácia, segurança e qualidade comprovadas de forma equivalente à adotada para o medicamento genérico”.

Independentemente das atualizações regulatórias e da publicação de estudos científicos recentes que apontam resultados satisfatórios para este tipo de produto^{26,27} - em concordância com os resultados gerais observados no presente estudo -, a desconfiança por parte de muitos consumidores e profissionais da saúde quanto à utilização de medicamentos similares parece perdurar.

Pode-se identificar como limitações deste estudo a reduzida quantidade de amostras avaliadas e a falta de maiores detalhes sobre

as QT investigadas. Estudos futuros mais abrangentes poderão complementar os achados discutidos nesta pesquisa.

Recomenda-se a firmação de novas parcerias para o estabelecimento de programas de monitoramento semelhantes, com a inclusão de maior número de lotes de maleato de enalapril na dose de 20 mg na oportuna ocasião, uma vez que a seleção dos medicamentos elencados deve considerar, dentre outros fatores, aqueles com maior número de notificações de QT.

Destaca-se que o maleato de enalapril continua a compor o elenco de programas de monitoramento, tal como o Programa Nacional de Verificação da Qualidade de Medicamentos (Proveme), coordenado pela Anvisa em parceria com o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) e realizado entre os anos de 2016 a 2018.

CONCLUSÕES

Todas as amostras avaliadas pertencentes ao Programa de Monitoramento de Medicamentos da Covisa/SP apresentaram resultados satisfatórios, conforme os parâmetros de qualidade preestabelecidos, enquanto uma das amostras provenientes de notificações de QT foi considerada insatisfatória devido a uma não conformidade no ensaio de aspecto. O fornecimento de evidências resultantes das análises laboratoriais contribui para o estabelecimento de inferências de causalidade, subsidiando a tomada de decisões em vigilância sanitária.

Desta forma, propõem-se o fortalecimento das parcerias entre os serviços de Visa e os Lacens para realização de maior número de Programas de Monitoramento da Qualidade de Medicamentos, levando-se em conta as especificidades, interesses e condições locais. Incentiva-se também a notificação de suspeitas de QT (desvios de qualidade) de medicamentos por parte dos profissionais de saúde, a fim de, em conjunto, fortalecer as ações de farmacovigilância no país.

REFERÊNCIAS

1. Mota DM. Investigação em farmacoepidemiologia de campo: uma proposta para as ações de farmacovigilância no Brasil. *Rev Bras Epidemiol.* 2011;14(4):565-79. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2011000400004>
2. Ministério da Saúde (BR). Portaria de consolidação N° 2, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do sistema único de saúde. *Diário Oficial União.* 3 out 2017.
3. Silva ACP. O laboratório oficial na avaliação analítica. In: Rozenfeld S, organizador. *Fundamentos da vigilância sanitária.* 6a ed. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2000. p. 271-301.
4. Secretaria de Estado de Saúde do Goiás - SES-GO. Monitoramento de medicamentos. Goiânia: Secretaria de Estado de Saúde do Goiás; 2019[acesso 5 set 2019]. Disponível em: <http://www.visa.goias.gov.br/post/ver/128171/monitoramento-de-medicamentos>
5. Lombardo M, Eserian JK. A análise da qualidade de medicamentos e o papel do laboratório oficial no contexto da saúde pública. *Rev Adm Saude.* 2017;17(67):1-14. <https://doi.org/10.23973/ras.67.28>
6. Varallo FR, Guimarães SOP, Abjaude SAR, Mastroianni PC. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review. *Rev Esc Enferm USP.* 2014;48(4):739-47. <https://doi.org/10.1590/S0080-6234201400004000023>
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Perguntas frequentes: farmacovigilância. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019[acesso 10 set 2019]. Disponível em: portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2895429/Perguntas+frequentes+%E2%80%93+Farmacovigil%C3%A2ncia/f8935efb-7ba4-404e-96a7-271871f5f9d2



8. Centro de Vigilância Sanitária - CVS. Queixa técnica de medicamentos. São Paulo: Centro de Vigilância Sanitária; 2010[acesso 10 set 2019]. Disponível em: http://www.cvs.saude.sp.gov.br/apresentacao.asp?te_codigo=30
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Coleta, acondicionamento, transporte, recepção e destinação de amostras para análises laboratoriais no âmbito do sistema nacional de vigilância sanitária. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019[acesso 23 jul 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2957432/Guia+n%C2%BA+19-2019+-+vers%C3%A3o+2.pdf/43c1ad08-004b-4665-881d-6da2177e1f54>
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Farmacopeia Brasileira. 5a ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010.
11. United States Pharmacopeia Convention - USP. United States pharmacopeia. 35a ed. North Bethesda: US Pharmacopeia Convention; 2012.
12. Sousa LAO, Fonteles MMF, Monteiro MP, Mengue SS, Bertoldi AD, Dal Pizzol TS et al. Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2018;34(4):1-14. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00040017>
13. Ministério da Saúde (BR). Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename 2018. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
14. Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo. Relação municipal de medicamentos: Remume SP. São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo; 2016.
15. 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>
16. Peixoto MM, Santos Júnior AF, Santos CAA, Caetité Júnior E. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana, BA. *Infarma*. 2005;16(13-14):69-73.
17. Bianchin MD, Blatt CR, Soares AS, Kulkamp-Guerreiro IC. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. *Cienc Saude Coletiva*. 2012;17(2):491-8. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232012000200022>
18. Eserian JK, Lombardo M. Monitoramento da qualidade de comprimidos de clonazepam distribuídos na rede pública estadual de São Paulo e sua contribuição para o sucesso terapêutico. *Rev Eletron Farm*. 2015;12(4):57-65. <https://doi.org/10.5216/ref.v12i4.36761>
19. Eserian JK, Lombardo M. Avaliação da qualidade de comprimidos revestidos de diclofenaco sódico dispensados pela rede pública municipal de São Paulo. *Infarma*. 2016;28(3):185-90. <https://doi.org/10.14450/2318-9312.v28.e3.a2016.pp185-190>
20. Eserian JK, Lombardo M. Análise da qualidade farmacêutica de medicamentos hipoglicemiantes na eficácia do tratamento de diabetes no âmbito do sistema público de saúde. *Cad Bras Med*. 2017;30:11-8.
21. Hermanns-Clausen M, Weinmann W, Auwärter V, Ferreirós N, Trittler R, Müller C et al. Drug dosing error with drops: severe clinical course of codeine intoxication in twins. *Eur J Pediatr*. 2009;168(7):819-24. <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0842-7>
22. Eserian JK, Lombardo M. Investigação de desvios de qualidade em comprimidos de tiamina (vitamina B1) devido à suspeita de ineficácia terapêutica no tratamento de condições neuropsiquiátricas. *Vigil Sanit Debate*. 2019;7(1):76-80. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01249>
23. Dias JC, Paula Junior W. Percepções e utilização de medicamentos genéricos, similares e referência por pacientes atendidos na unidade básica de saúde do bairro Major Prates no município de Montes Claros, MG. *Rev Farm Fac S Agost*. 2015;5(1):29-45.
24. Brasil. Lei Nº 13.235, de 29 de dezembro de 2015. Altera a lei Nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, para equiparar o controle de qualidade de medicamentos similares ao de medicamentos genéricos. *Diário Oficial União*. 30 dez 2015.
25. Brasil. Lei Nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. 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. *Diário Oficial União*. 24 set 1976.
26. Sousa MN, Silva TP, Teodoro EIS, Lopes-Ortiz MA, Mello JCP, Medeiros-Araújo DC. Estudo de equivalência farmacêutica entre comprimidos de furosemida similares e genéricos. *Infarma*. 2020;32(1):77-85. <https://doi.org/10.14450/2318-9312.v32.e1.a2020.pp77-85>
27. Silva TP, Teodoro EIS, Paula MN, Mello JCP, Medeiros-Araújo DC. Estudo de equivalência farmacêutica de comprimidos de cloridrato de metformina genéricos e similares. *Infarma*. 2020;32(2):160-7. <https://doi.org/10.14450/2318-9312.v32.e2.a2020.pp160-167>

Contribuição da Autora

Eserian JK - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. A autora aprovou 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.



Licença CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (download), copiar, imprimir, compartilhar, reutilizar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à *Visa em Debate*. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.