

Sumário

VOLUME 9
FASCÍCULO 3
2021

EDITORIAL

- 1 **A proteção da saúde em perigo, em plena pandemia**
Geraldo Lucchese

ARTIGO

- 2 **Adverse outcome pathways - development and potential regulatory application**
Thania Rios Rossi Lima, Nathália Pereira de Souza, Lílian Cristina Pereira, João Lauro Viana de Camargo
- 14 **Experiências de regulação de preços de medicamentos em países selecionados: lições para o Brasil**
Caroline Miranda, Julia Paranhos, Lia Hasenclever
- 23 **Painel de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos no Brasil**
Juçara Ribeiro Franca, Ana Cerúlia Moraes Carmo, Raphael Sanches Pereira
- 32 **Avaliação do risco potencial: da teoria à prática em Vigilância Sanitária**
Marcus Vinicius Teixeira Navarro, Eliana Auxiliadora Magalhães Costa, Luciana Freitas, Vanessa Lorena Sousa de Medeiros Freitas, Carina Kindermann, Luiz Gustavo da Cruz Duarte
- 40 **Gestão da qualidade na administração pública: autoavaliação sobre a aplicação de práticas em órgãos do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária**
Wilma Madeira da Silva, Vera Maria Borralho Bacelar, Artur Iuri Alves de Sousa, Danila Augusta Accioly Varella Barca, Cláudio Medeiros Santos, Bruno Lopes Zanetta
- 49 **Normas e atribuições institucionais para avaliação de mosquitos modificados para o controle de arbovírus no Brasil**
Cláudia Santos Turco, Eduardo Nazareth Paiva
- 58 **Avaliação biofarmacêutica de dipirona comprimido pós-comercialização: medicamentos de referência, genéricos e similares**
Eliane Silva dos Santos, Amanda dos Santos Teles Cardoso, Edith Cristina Laignier Cazedey
- 69 **Vigilância Sanitária de estabelecimentos veterinários: uma área carente de legislação sanitária**
Flavio Fernando Batista Moutinho
- 77 **A frequência e a importância da identificação de anticorpos sanguíneos em doadores de sangue com pesquisa de anticorpos irregulares positiva no estado do Amapá**
Clayton Josef Thomaz Pinheiro, Amanda Furtado de Almeida, Mylner Oliveira Fermiano de Souza, Deyse de Souza Dantas, Madson Ralide Fonseca Gomes
- 84 **Vigilância Sanitária e Atenção Primária à Saúde: dimensões e práticas colaborativas em uma capital**
Manoel Ribeiro de Sales Neto, Felipe Moreira de Paiva, Nadja Mara de Sousa Lopes, Cremeilda Dantas de Abrantes Lôbo, Ana Paula Soares Gondim
- 92 **Monitoramento pós-mercado dos testes rápidos para COVID-19: enfrentamento da pandemia**
Marisa Coelho Adati, Álvaro da Silva Ribeiro, Caique de Assis Cirilo, Danielle Copello Vigo, Danielle Custódio Deslandes do Passo, Gabriella Pires da Silva Macedo, Helena Cristina Balthazar Guedes Borges, José Roberto Niemeyer de Castro, Lívia Vieira Teixeira, Marti Melo da Silva, Paulo Cesar Moreno Guimarães, Raimundo Ismael Freitas de Maria, Renata Malachini Maia, Roberto Machado do Passo, Rogério Soares da Cunha, Valeria Furtado de Mendonça, Yasmin Rosa Ribeiro, Ana Carolina Moreira Marino Araújo, Julierme Gonçalves da Silva, Nélcio César de Aquino

- 102 **Avaliação retrospectiva dos testes de toxicidade inespecífica realizados no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde em produtos biológicos**
Líliá Serodio, Cristiane Caldeira, Carolina Oliveira, Elias de Jesus, Wlamir Moura, Octavio Presgrave,
- 107 **Dentifrícios infantis comercializados no município de Londrina/PR, Brasil: análise da rotulagem segundo especificações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**
Letícia Nascimento Martins da Fonseca, Caroline Pagani Martins, Luciana Tiemi Inagaki, Pablo Guilherme Caldarelli
- 114 **Determinação de arsênio total e de sua especiação química em produtos à base de arroz e isentos de glúten**
Juliana Monteiro Bastos da Silva, Alicia Sánchez Ortega, Ramon Jose Barrio Diez-Caballero, Josino Costa Moreira
- 122 **Qualidade do leite bovino produzido no Brasil - parâmetros físico-químicos e microbiológicos: uma revisão integrativa**
Thaís Müller, Claudete Rempel
- 130 **Análise da rotulagem de bebidas mistas de frutas e vegetais denominadas *detox***
Eliane Beatriz Magalhães Silva, Valéria Regina Martins Vieira, Simone Aparecida Rodrigues de Oliveira Gonçalves, Jacqueline Aparecida Takahashi, Raquel Linhares Bello de Araújo
- 137 **Uso de adoçantes dietéticos por usuários da Atenção Básica no Sistema Único de Saúde, Brasil**
Bianca Maria Santos da Paz, Ediná Alves Costa
- 149 **Qualidade microscópica de alfaces (*Lactuca sativa* L.) oriundas de diferentes formas de cultivo e minimamente processadas comercializadas em municípios das regiões nordeste e metropolitana do estado de São Paulo**
Elaine Cristina de Mattos, Jaqueline Pereira Santana, Nathália Oliveira Sgarbosa, Rute Dal Col, Vilma Menezes dos Santos Gaiotto Daros, Sonia de Paula Toledo Prado
- 159 **Avaliação das atuações da Vigilância Sanitária municipal em serviços de alimentação em uma capital no nordeste do Brasil**
Renata Lacerda Pessoa, Roberval Edson Pinheiro de Lima, Priscilla Moura Rolim, Larissa Mont'Alverne Jucá Seabra, Sônia Soares
- RELATO DE EXPERIÊNCIA**
- 169 **Relato de experiência de um protocolo de implementação de cantinas escolares saudáveis**
Naiane Gomes Braz, Greisse Viero da Silva Leal, Carla Cristina Bauermann Brasil, Cariza Teixeira Bohrer, Daniela Paini, Vanessa Ramos Kirsten

A proteção da saúde em perigo, em plena pandemia

Geraldo Lucchese* 

Nestes tempos de pandemia, o Sistema Único de Saúde (SUS) foi reconhecido e elogiado por aquela parcela da sociedade que não o valorizava como uma política pública emancipadora, civilizadora, humanista e de justiça social. Parte importante do trabalho do SUS, que o fez reconhecido e valorizado, foi feita pela Vigilância Sanitária (Visa). Desde a análise e aprovação de pesquisas clínicas de vacinas; a autorização para seu uso emergencial; a flexibilização normativa visando a produção ou importação acelerada de álcool em gel, kits diagnósticos e outros insumos e a orientação para a organização dos serviços de saúde; até a orientação ao comércio em geral; a atuação em barreiras sanitárias e a fiscalização de serviços no cumprimento das medidas sanitárias adotadas em cada município ou região. Mesmo outras instâncias do próprio SUS perceberam de forma mais clara o papel da Visa para o sistema e para a sociedade. Entretanto, não obstante o reconhecimento de sua imensa importância para os brasileiros, o SUS enfrenta sérias ameaças. Desde 2015, com o início do Governo Temer, setores do mercado da saúde, com o velho e falso argumento da maior competência dos serviços privados, estão propondo a hibridização do SUS. Querem até mesmo operar na Atenção Primária, nas equipes de saúde da família, um dos pilares essenciais do sistema e o de maior contato com a população local. Isso significa a drenagem de recursos da saúde para as empresas particulares que, mesmo que falem o contrário, não têm o compromisso social necessário ao fortalecimento do SUS e a visão da determinação social da saúde. Sabemos que nenhum dos grandes problemas do país será resolvido pela lógica do mercado que, infelizmente, é hegemônica e convence até os mais humildes de que ela é a saída. As ameaças ao SUS público, universal e gratuito significam, necessariamente, ameaças à Visa e ao seu trabalho de proteção da saúde. O anseio neoliberal é um Estado frágil, que praticamente não tem estrutura e poder para intervir no mercado privado, em qualquer área. Por isso a proibição de se aumentar o teto de gastos. O objetivo é sucatear qualquer serviço público e justificar sua extinção ou privatização. Há tempos não temos, por exemplo, concursos para o trabalho na Visa. E os trabalhadores da Visa têm consciência de que são parte do SUS, universal, público e gratuito. E que trabalham para concretizar o direito social à saúde. Sabem que seu trabalho está voltado a proteger a saúde das outras pessoas, com o cuidado do outro. Sabem que o SUS, e a Visa dentro dele, é diferente do modelo de mercado, no qual quem tem dinheiro compra a proteção à sua saúde. O objetivo principal desta Revista é estimular a produção de estudos e pesquisas e divulgá-los a todos os interessados, de forma aberta e pública. Entretanto, o fomento à pesquisa, ao desenvolvimento e à inovação é outra área imensamente prejudicada pela política governamental. Os recursos para pesquisa nas universidades públicas, a principal fonte de produção de conhecimentos no Brasil, foram, também, imensamente reduzidos. O negacionismo científico propalado pelo Governo Federal condena o Brasil, um país com recursos valiosos e estratégicos, ao papel de um produtor primário, fornecedor eterno de matérias primas. Apesar desse contexto, resistimos e estamos aqui com mais um número, que traz artigos de grande importância para a saúde pública brasileira, como a relação entre a Visa e a Atenção Primária, o controle de qualidade dos testes rápidos para o diagnóstico da COVID-19, a regulação de preços de medicamentos, a gestão da qualidade, o registro de medicamentos, a avaliação de mosquitos modificados para o controle de arboviroses, a contaminação em diferentes alimentos de alto consumo e cantinas escolares saudáveis, entre outros. Nosso propósito de fundo é a proteção à saúde dos brasileiros, a qualificação dos serviços prestados pelo SUS e seu fortalecimento, com vistas a concretizar o direito social à saúde previsto na Constituição Federal. Por isso, o Brasil precisa do SUS e o SUS precisa da Visa.

Grupo Temático de Vigilância Sanitária (GTVISA), Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

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

Adverse outcome pathways - development and potential regulatory application

Vias de desfecho adverso - desenvolvimento e potencial aplicação regulatória

ABSTRACT

Thania Rios Rossi Lima^{1,*,#} 

Nathália Pereira de Souza^{1,#} 

Lílian Cristina Pereira^{1,II} 

João Lauro Viana de Camargo^I 

Introduction: Over the last two decades, chemical safety assessment and regulatory toxicology have progressed from empirical science based on direct observation of apical adverse outcomes in whole organisms to a predictive practice that infers outcomes and risks on the basis of accumulated understanding of toxicological mechanisms and modes of action. **Objective:** To provide general concepts on how Adverse Outcome Pathways (AOPs) are developed and examples related to skin sensitization, endocrine disruption, and mitochondrial dysfunction. **Method:** Narrative review based on data of the scientific literature relevant to the theme addressed and on the experience of the authors. **Results:** An AOP framework provides a systematic approach to organize knowledge about mechanisms of toxicity that may inform analytical domains in regulatory decision-making. AOPs are open structures that may indicate not only data gaps in the understanding of a toxicity process, but also testing procedures that will generate the necessary knowledge to fill those gaps. Every AOP should be continuously refined through the collaborative efforts of the scientific community. Depending on the amount and detail of information that is successively inserted, AOP may progress from the stage of a putative AOP to the stages of qualitative and quantitative AOPs, which are more fit-for-purpose to support regulatory decision-making. **Conclusions:** Continuous collaboration between AOP developers within the scientific community and the regulatory corps toward the development of this mechanistic structure will support the advancement of toxicological sciences, regardless of its immediate application for regulatory purposes.

KEYWORDS: Adverse Outcome Pathways; Hazard Assessment; Mode of Action; Risk Assessment; Regulatory Toxicology

RESUMO

Introdução: Durante as duas últimas décadas, a avaliação da segurança química e a toxicologia regulatória evoluíram de uma ciência empírica em grande parte baseada na observação de desfechos adversos em órgãos e ou organismos inteiros para uma prática preditiva que infere desfechos e riscos a partir do conhecimento acumulado sobre mecanismos e modos de ação toxicológicos. **Objetivo:** Discorrer sobre como as AOPs são desenvolvidas e fornecer exemplos relacionados à sensibilização cutânea, desregulação endócrina e disfunção mitocondrial. **Método:** Revisão narrativa baseada em dados da literatura científica relevantes para o tema abordado e na experiência dos autores. **Resultados:** A estrutura conceitual denominada AOP (do inglês, *Adverse Outcome Pathway*) permite uma abordagem sistemática do conhecimento disponível sobre mecanismos de toxicidade que pode subsidiar a tomada de decisões regulatórias. AOPs são estruturas abertas que podem indicar lacunas de dados para a compreensão de determinada via patogênica de toxicidade, de modo que podem ser continuamente aperfeiçoadas por esforços da comunidade científica. Dependendo das informações sucessivamente inseridas, as AOPs podem passar do estágio de uma AOP hipotética para os estágios de AOP qualitativa e AOP quantitativa, sendo este último o mais adequado para

^I Center for Evaluation of Environmental Impact on Human Health (TOXICAM), Department of Pathology, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brazil

^{II} Department of Bioprocesses and Biotechnology, School of Agricultural Sciences, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brazil

[#] Equally contributed to the drafting of the manuscript.

* E-mail: thania.lima49@gmail.com



subsidiar decisões regulatórias. **Conclusões:** A colaboração contínua entre os desenvolvedores de AOPs dentro da comunidade científica e os corpos regulatórios para o desenvolvimento dessa estrutura mecanicista apoiará o avanço das ciências toxicológicas, independente de sua aplicação imediata para fins normativos.

PALAVRAS-CHAVE: Vias de Desfecho Adverso; Avaliação do Perigo; Modo de Ação; Avaliação do Risco; Toxicologia Regulatória

INTRODUCTION

The fast progression of the horizons of toxicological sciences, the increasing number of chemicals requiring safety assessment, and the social-ethical pressure on putting the 3Rs principles into practice during animal experiments¹ have stimulated changes in toxicity testing, assessment frameworks, and regulatory toxicology^{2,3}. Efforts have been focused on moving away from extensive toxicity testing based on phenotypic responses in laboratory animals toward a mechanistic pathway-based approach that relies mostly on combining high-throughput and high-content data from *in vitro* assays, such as cell-based assays, with computational modeling (based on data generated *in vivo*) to predict toxicological effects of concern^{3,4,5}.

A major step in this direction was taken in 2001 when the International Programme on Chemical Safety (IPCS) proposed the mode-of-action (MoA) framework^{6,7,8,9}. The MoA framework causally correlates key events (KEs) along a linear biological pathway that spans from the initial chemical interaction to the adverse effect, to provide a detailed mechanistic description of the process^{6,7,9}. The adoption of MoA frameworks has encouraged the development of alternative testing methods and has helped to prioritize higher tier toxicity tests for chemicals with higher potential to promote adverse outcomes (AOs), which are suitable to inform risk assessments^{8,10}.

As the process of toxicological testing refinement and interpretation advanced, the National Academy of Sciences (NAS) introduced the concept of “pathways of toxicity” in 2007¹¹. This concept was first formalized as a system to support improved ecological risk assessment by grouping the existing ecotoxicological knowledge generated by *in vivo*, *in vitro*, and *in silico* toxicological studies¹¹. Given that the Adverse Outcome Pathway (AOP) framework concept also refers to human health, the adoption of alternative methodologies (e.g., *in vitro* assays that employ cell systems relevant to human biology and computational models) has been proposed because they can help to evaluate not only specific apical adverse effects, but also the altered biological pathway triggered by chemical exposure¹². The NAS emphasized the need to develop assessment approaches that make the best use of existing knowledge to focus on targeted search for critical new knowledge, while minimizing dependence on resource-intensive testing approaches¹¹.

The definitions and practices of MoA and AOP frameworks commonly overlap; however, MoA represents a specific chemical description up to the organ level, whereas AOP is generalizable to any chemical focusing on a given molecular initiating event (MIE) that can lead to an AO, which can be extended to the

populational level. In addition, KEs in an AOP do not necessarily provide a comprehensive molecular description of every aspect of the underlying biology, which is in contrast with MoA¹³. Thus, in the same way that AOPs can serve as a starting point for MoA analysis of specific chemicals, MoA can also be used as basis for AOP development^{12,14,15,16,17,18}.

In 2013, the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) proposed a formal resource to develop AOPs under the guidance of the Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics (EAGMST), which also provides a public available inventory of existing AOPs¹⁹. The United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA) and other organizations have collaborated with the OECD in the development of the AOP Knowledge Base (AOP-KB; <https://aopkb.oecd.org/index.html>; <https://aopkb.oecd.org/>), a portal that houses the official copy of all OECD-endorsed AOPs^{20,21}. The AOP-KB covers four elements: AOP-Wiki (<https://aopwiki.org/>), Effectopedia (tool for AOP visual exploration and development; <https://www.effectopedia.org/>), AOPXplorer (computational tool that enables automated graphical representation of AOPs and networks - *under development*), and the Intermediate Effects Database (IEDB; host chemical-related data and information on how individual compounds trigger an MIE and KEs - *under development*). Through the AOP-Wiki, any individual can submit an AOP proposal either to the Society for the Advancement of Adverse Outcomes Pathways (SAAOP), which reviews and refines AOPs in the early stages of development, or to the OECD AOP Development Work Plan. In this last instance, the proposal is internally reviewed by the EAGMST and then subjected to an external review by international experts. Once the AOP is considered scientifically sound, it is submitted to the OECD Working Group of National Coordinators (WNT) and the OECD Task Force on Hazard Assessment for endorsement and is finally posted as a reviewed AOP^{22,23,24,25}. The USEPA Distributed Structure-Searchable Toxicity (DSSTox) database, which houses over 875,000 curated compounds related to toxicity tests, literature, health effects, and chemical/structural/analytical information²⁶, is a public tool that can aid AOP development. Although about 359 AOPs have been included in the AOP-Wiki to date, few of them (around 16, ~4%-5%) have been completely developed (high-confidence data) or endorsed by the OECD, which is a challenge that has to be overcome during the process of AOP acceptance for regulatory purposes²⁷.

This article aims to provide the scientific and regulatory communities with an overview of the principles that rule AOP development and applications in toxicological testing and assessment, so that these communities can keep up with the current developments in risk assessment and regulatory decision-making practices.



METHOD

This narrative review allows the update of knowledge and identification of gaps to be explored on the theme addressed in a non-systematized way. It was constituted by the steps of literature search and interpretation by the authors, based on the following guiding questions: How to develop AOPs? Can AOPs be applied for regulatory purposes?

A search was carried out on the following databases: PubMed, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Embase, Scientific Electronic Library (SciELO), Scopus and Web of Science, using the descriptors: (“Adverse Outcome Pathways”) AND (Development) AND (“Potential Regulatory Application”). Studies that presented relevance with the theme were included in this review.

RESULTS AND DISCUSSION

AOP concept and development

An AOP framework is a sequence of successive causally related events leading to an *in vivo* apical AO that is of interest to human and environmental health and may inform regulatory decisions^{13,18,20,21,22} (Figure 1). An AOP framework integrates and organizes data of different biological levels, increases understanding of causal links between KEs, and allows detection of knowledge gaps along the toxicity pathway. Data retrieved from the literature and data coming from newly performed experiments support the descriptions of MIEs, KEs, and AOs. Key event relationships (KERs) define structural and functional relationships between two KEs¹³. If a previous KE (upstream) is altered to a sufficient degree, predictable changes can be expected in the downstream succeeding events^{15,28}.

Because the series of KEs do not always provide a comprehensive description of the underlying biological process, a limited number of KEs should be selected, normally on the basis of the existing information, to conceive an AOP to support assessment of the Weight-of-Evidence (WoE) in a regulatory context²⁹.

KE descriptions should include the evidence that the identified KE is essential for the AOP, the indication of the assays that can characterize the KE, its biological organization level (from molecular or cellular up to organ, individual, or populational level), and the taxonomic applicability, i.e., indication of how conserved the KE is across the species of concern³⁰. Any type of information - *in silico*, *in vitro*, or *in vivo* data - can be added to an AOP^{30,31,32}. Systematic organization of the available knowledge into AOP frameworks is informative and operational and may help to direct the design and development of computational prediction models³³.

Five core principles of AOP

Although no universal strategy for AOP development exists, at least five core principles should be kept in mind to produce a consistent AOP^{16,30,34}.

1. AOPs are not chemical-specific

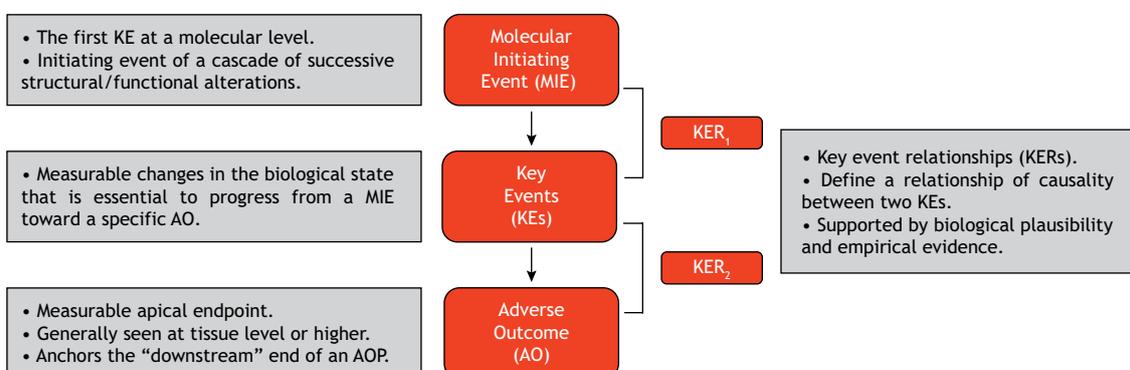
Any stressor that triggers an MIE can potentially induce the chain of downstream causally related KEs that are represented in an AOP. Accordingly, a defined AOP is not specific for a determined chemical. Once AOPs are developed, they can be used to predict the AOs of other chemicals that have at least some molecular mechanisms (MIE) and biological interactions (KEs) that adjust to that AOP. Provided that the respective information on exposure and toxicokinetics/toxicodynamics are available, that AOP can ultimately have regulatory applications^{35,36,37,38}, as further indicated in this article.

2. AOPs are modular

An AOP framework needs to be clear and easy to understand and to apply. It must also offer flexibility to accommodate new data with varying levels of detail. Therefore, AOPs are modular structures, which means that each AOP can be broken down into its fundamental units, KEs and KERs^{30,36}.

3. AOPs are pragmatic units

AOPs provide a structured way to describe one of the possible pathways following a specific MIE that results in a given AO, not



Source: Adapted from Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), 2016¹³.

Figure 1. Structure of an Adverse Outcome Pathway (AOP). An initial molecular interaction between a chemical and a biological system (molecular initiating event, MIE) is followed by units of key events (KEs) and the corresponding key event relationships (KERs), eventually leading to a verifiable apical adverse outcome (AO).



intending to describe every possible pathway from point A to point B; rather, it is a single route acting as the simplest functional unit of prediction^{30,36}.

4. AOP networks will emerge and are the basis for prediction

A single molecular perturbation (MIE) can lead to more than one route of system failure and can thus reveal different AOPs. Consequently, multiple AOPs can share one or more common KEs and KERs, which results in the emergence of AOP networks. Analysis of AOP networks may show unexpected biological interactions, which imply in a wider interpretation of the modulation that determined that toxicological pathway. These multiple interactions indicate that AOPs occur in a context of systems biology^{30,36,39}.

5. AOPs are living documents

AOPs are not static; that is, they have the potential to evolve over time as additional knowledge becomes available. AOP developers can focus on developing AOPs that relate to their expertise, but they count on other developers to add branches to the AOP network as they contribute to the AOP-KB^{30,36}.

Fit-for-purpose: AOP for regulatory decisions

Evaluating the potential contribution of a certain AOP to regulatory decision-making depends on the WoE for the hypothesized pathway, including consistency of the supporting data and the level of confidence on the KEs and KERs based on biological plausibility. In other words, this evaluation relies on expert evaluation of criteria such as the AOP stage (see next item), level of complexity and confidence, and assay validation, which may also be provided by external reviews^{27,31}.

For WoE assessments to sustain a reliable AOP evaluation, the OECD proposed five key questions^{29,32}: Is the AOP well characterized? Is the AOP specific to certain tissues, life stages, or age classes? Are the MIE and KEs causally linked to the AO? Are the MIE and KEs expected to be conserved across the species? What are the limitations of the AOP? These questions should be preferentially supplemented by others based on the Bradford Hill's viewpoints for causality⁴⁰.

AOP stages

On the basis of the supporting evaluation, AOPs are classified into three different stages of development. As the amount and quality of data supporting the WoE increases, an AOP goes from the putative to the qualitative and from the qualitative to the quantitative stages³⁰, defined as follows:

- a. *Putative AOPs* are characterized by hypothetic KEs and KERs, which are supported by incomplete biological plausibility or statistical inference as a result of data gaps and uncertainties.
- b. *Qualitative AOP* have KEs supported by descriptions of how they can be verified and KERs supported by empirical data, but without relevant information for consistent transition from one KE to another.

- c. *Quantitative AOPs* contain precisely characterized KEs and KERs, supported by quantitative information that allow the magnitude and duration of change in sequential KEs to be predicted. These AOPs can also predict dose-response^{27,30}.

Level of AOP complexity - AOP networks

AOPs are first developed in a linear format (Figure 1) to show progression from an MIE to an AO. AOP connections can occur over time due to shared KEs, to culminate in a network format that increases data complexity^{27,39}.

Confidence in the AOP

The level of confidence varies from low to moderate and high and is associated with a WoE approach that considers biological plausibility, essentiality, and empirical evidence^{3,27,40,41}.

External review of the AOP

The possible statuses of an AOP in the AOP-Wiki is indicated after a reviewing process established by the OECD: a) under development, b) under review by the EAGMST, c) approved by the EAGMST, or d) Endorsed by the Working Group of the National Coordinators of the Test Guideline Programme (WNT) and the Working Party on Hazard Assessment (WPHA)²⁷.

Assay methods

Assay methods to investigate KEs in AOPs may be widely standardized methods at the international or national level or more recently developed methods that have not undergone formal validation, but which are well described and accepted by the scientific community within the context for which they are to be applied²⁷.

An AOP may inform a number of analytical domains during decision-making: (1) priority setting for testing the chemicals to be regulated; (2) grouping the chemicals according to common toxicity pathways, data needs, and consideration of non-testing methods, such as read-across and (quantitative) structure-activity relationship ((Q)SAR); and (3) priority setting for informed risk assessment by considering qualitative and quantitative determinations of human and ecological relevance, such as exposure, dose-response extrapolations, and the potential for combined effects of chemicals^{3,28}.

Prioritization/screening

To prioritize substances that should undergo evaluation, confidence in the biological plausibility of the AOP must be solid, particularly in the assay(s) that characterize the MIE^{3,42}. Initially, less complex and faster screening methods are used to examine the biological activity of the chemicals²⁹. The substances that result positive are ranked from the least to the most potent and will proceed to a more complex and detailed testing evaluation. Full understanding of the dose-response of each KE or quantitative KERs is not necessary for this type of application^{3,43}. Even putative, partially characterized AOPs can furnish sufficient data for the early steps of chemical screening by either filling data gaps or



predicting chemical effects based on reliable assays²⁷. Mechanistic information described in AOPs not only facilitates its application in priority setting and assessment of chemical hazards, but also contributes to safety assessment in the drug discovery process^{44,45}.

Quantitative Structure-Activity Relationship ((Q)SAR), Read-across, and *In Silico* methods

Few chemicals are so isolated in their properties or exposure characteristics that their potential toxicity and MoA cannot be estimated from similar class members. In fact, chemicals can be grouped by similar characteristics such as bioavailability, reactivity, and metabolism, which may also be obtained through non-testing approaches like (Q)SARs or already available testing data^{3,46}. A chemical that is first in its respective class, whether on the basis of its molecular structure, biological targets, or MoA, will require more extensive evaluation than the subsequent members of that class.

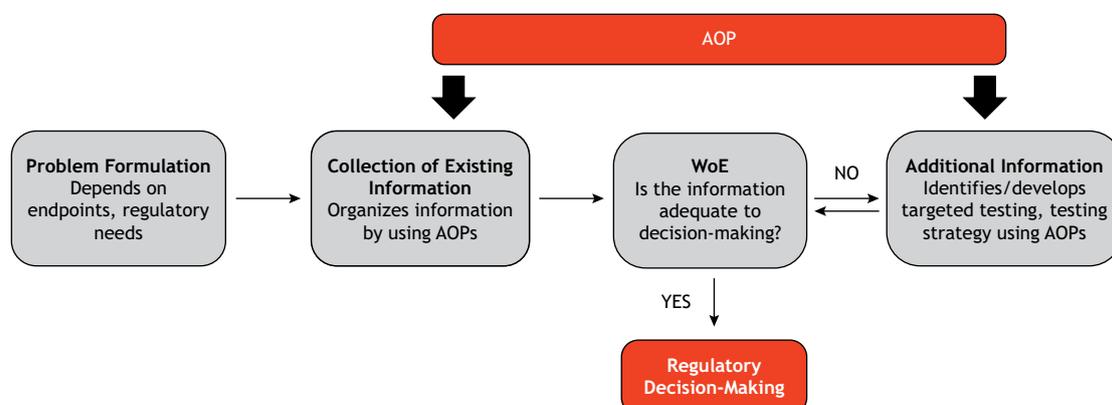
The read-across approach may gather sufficient information to guide informed decisions about the risk imposed by a particular chemical. With the growing number of synthetic chemicals awaiting evaluation and the practical limitations of the different national regulatory corps that evaluate them, the desire to exploit read-across approaches to address data gaps has increased, but acceptance has been restrained, especially for complex endpoints such as the endpoints that depend on repeated dose toxicity⁴⁷. This happens probably because read-across has been traditionally anchored on chemical structural similarity without a meaningful way of assimilating a biological parallel characteristic. In these circumstances, if an AOP is available for a complex endpoint, *in vitro* data to characterize the MIE and KEs could be generated to corroborate read-across predictions for an *in vivo* AO^{3,43,47}. Decades of data generation on exposure and toxicity, dose-response, and *in vivo* end-points, which are currently available in online databases, may be sufficient to conduct focused data mining to guide regulatory decisions^{5,42}. In this context, *in silico* tools may help to organize, to compare, and to retrieve stored information from past and current research and thus provide massive and organized knowledge to build predictive models^{33,45}.

Risk assessment

Risk assessment requires that the assays be quantitatively validated at each KE and KER to justify, for example, the read-across prediction within a chemical category³. This quantitative understanding may be measured with regard to the magnitude and duration of the changes, which should be defined in terms of correlations, dose-response relationships, dose-dependent transitions, or points-of-departure^{29,30,31}. Therefore, when an AOP is applied to characterize human risk, one has to acquire a quantitative understanding of not only the MIE and the AO, but also the critical KEs along the pathway, particularly their respective dose-responses and temporal concordances, that is, the KERs.

For risk assessment, the tolerated level of uncertainty of an AOP must be low, and the WoE must be high. Risk assessment will be more robust in the case of an AOP for which extensive downstream KEs are available along with quantitative data on exposure, dose-response, and pharmacokinetics. As indicated previously, putative or qualitative AOPs, for which there is no sufficient quantitative knowledge of the complex biological interactions and dose-responses, may also provide valuable information to identify data gaps, indicating low tier screening and informing hypothesis-driven testing assays^{3,24}.

Once an AOP has helped to identify and to develop the necessary experimental (*in vivo*, *in vitro*, *in chemico*) assays and non-testing (*in silico*, read-across) approaches to support regulatory decisions, an objective tool is needed to interpret the corresponding results and to build prediction models so as to facilitate their application in regulatory decision-making^{3,25,48,49,50}. This role may be filled in by the Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA), which is an iterative approach to answer well-defined questions in a specific regulatory context, taking the acceptable level of uncertainty associated with the needed decision into account^{49,51}. If the available evidence is insufficient to address a given regulatory purpose, whether it be for priority setting, read-across, or hazard identification, the IATA may also indicate what type of data is required to make the decision effective while reducing dependence on animal testing^{3,49} (Figure 2).



Source: Adapted from Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), 2017⁵¹.

Figure 2. The Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) integrates AOPs and provides mechanistic information to answer problem formulations in order to facilitate regulatory decision-making.



As new chemicals become available in the market, scientific research is further developed, and toxicological information is added to the literature. In this context, AOPs are developed by allowing continuous integration of the available data and ponderation about its relevance, a process based on critical assessment of the evidences, including submission to approval by the SAAOP or OECD expert groups.

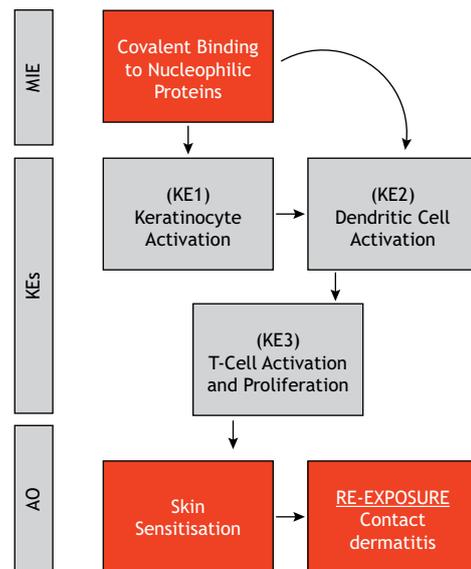
Case examples

Herein, case examples of AOPs that have already been endorsed by the OECD²⁵ are presented, namely: (1) skin sensitization, (2) endocrine disruption, and (3) mitochondrial dysfunction. We will highlight how they can contribute to risk assessment and regulatory decision-making by decreasing the use of traditional toxicity tests.

Example 1 - Skin sensitization

Traditionally, tests to determine skin sensitization have involved animal models, including the Mouse Local Lymph Node Assay (LLNA), the Buehler Assay, and the Guinea Pig Maximization Test^{52,53}. To comply with the 3Rs policy, non-animal methods have been proposed to assess potential chemical sensitizers^{54,55}. In 2016, the Brazilian National Council for the Control of Animal Experimentation (*Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal* - CONCEA) indicated two validated alternative tests to replace the *in vivo* methods for evaluating the potential for skin sensitization: a) the OECD TG 442C - *In chemico* Skin Sensitization: Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA), and b) the OECD TG 442D - Skin sensitization *in vitro*: ARE-Nrf2 Luciferase Test Method⁴⁴. As documented in the AOP-Wiki AOP N. 40 “The adverse outcome pathway for skin sensitization initiated by covalent binding to proteins”⁵⁶, the sensitizer binds to nucleophilic proteins to activate keratinocytes that lead to inflammatory cytokine release (e.g., IL-18) and dendritic cell activation. Immature dendritic cells internalize the sensitizer-protein complex and present them to the T-cells in the proximal lymph nodes. These cells differentiate into proliferating specific memory T-cells that can efficiently respond to the next contact with the corresponding sensitizer, thereby triggering the AO in the form of contact dermatitis (Figure 3)^{32,56,57,58}.

The recent report by Bezerra et al.⁶⁰ exemplifies a practical contribution toward the applicability of the existing OECD guidance⁵⁹ for skin AOPs and the IATA. These authors evaluated the immunotoxicity of carbon nanotubes containing titanium dioxide and of fullerene. By using *in vitro* assays for accurate assessment of skin sensitization, these authors indicated that the nanomaterials were internalized into keratinocytes (KE1), interacted with skin protein-like molecules (KE2), and stimulated inflammatory cytokine production by monocytic cells (KE3)⁶⁰. Accordingly, the nanomaterials were deemed to be skin sensitizers *in vitro*, indicating that they should be considered for further higher tier studies to support risk assessment, including exposure and dose-response evaluations.



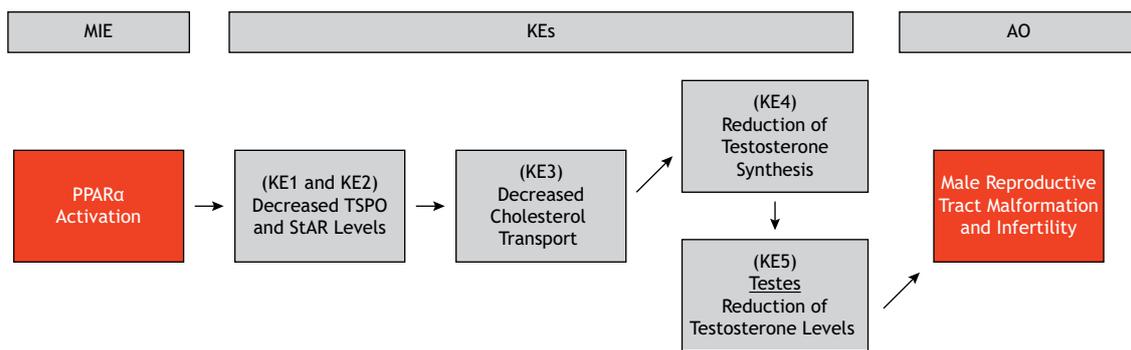
Source: Adapted from AOP Wiki, 2019⁵⁶ and Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), 2016⁵⁹.

Figure 3. AOP for skin sensitization. Binding of the sensitizer to skin proteins (MIE) activates keratinocytes (KE1), dendritic cells (KE2), and T cells (KE3), successively. Activated memory T-cells may subsidize eventual contact dermatitis (AO) in case of re-exposure.

Example 2 - Endocrine disruption

Humans are exposed to the so-called endocrine disruptors, various substances or mixture of substances that can alter the synthesis, excretion, transport, binding, action, or elimination of natural hormones at certain doses, leading to adverse effects on the organism, its offspring, or the population^{61,62}. For example, activation of steroids, thyroid, or peroxisome proliferator-activated receptors, such as the PPAR α , can trigger endocrine disruption⁶³. The AOP-Wiki AOP N. 18 “PPAR α activation leading to impaired fertility”, describes *in utero* PPAR α activation as the MIE for toxicity toward the male reproductive system⁶⁴. This MIE is followed by the KEs indicated in the Figure 4. Phthalates are examples of chemicals with PPAR-mediated activity; metabolism of phthalate diesters to hydrolytic monoesters seems to play a central part in PPAR activation and its toxicological effects⁶⁵. Due to their endocrine disrupting potential, four phthalates - (bis(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP), dibutyl-phthalate (DBP), benzyl-butyl-phthalate (BBP), and diisobutyl-phthalate (DIBP) - had their use in plasticized materials such as toys and childcare articles restricted by the European Union in 2018⁶⁶.

Applied to ecotoxicology, the AOP-Wiki AOP N. 23 “Androgen receptor agonism leading to reproductive dysfunction (in repeat-spawning fish)”⁶⁷ describes biological responses to androgen receptor (AR) activation. Binding of a determined chemical to the AR reduces circulating gonadotrophins and the synthesis of steroid hormones by the gonads and of vitellogenin by the liver. In this context, vitellogenin uptake by the oocyte decreases, which impairs its development. Over time, reduction of the total amount of eggs released by the females can influence the size of fish population. Consequently, the local food web is modified.



Source: Adapted from AOP Wiki N. 18, 2016⁶⁵.

Figure 4. AOP for endocrine disruption in male rodents. PPAR α activation (MIE) decreases TSPO and StAR protein levels (KE1, K2) and reduces cholesterol transport (KE3), thus impairing testosterone synthesis (KE4) and its testicular levels (KE5); the risk of malformation of the male reproductive tract and infertility (AOs) increases.

This AOP was developed from evidence obtained with three fish species, but some of its aspects are conserved across vertebrate species⁶⁷. For example, on the basis of evidence collected from rodents, it shares the same KE of decreased 17-beta-estradiol synthesis by ovarian granulosa cells, as indicated by AOP-Wiki AOP N. 7 “Aromatase (Cyp19a1) reduction leading to impaired fertility in adult female”⁶⁸.

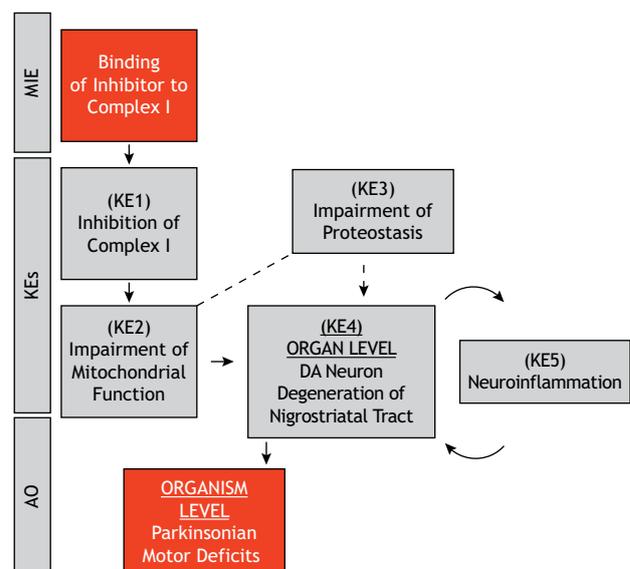
The U.S. EPA’s Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) uses validated methods in a two-tiered approach to screen and to evaluate potential endocrine disruptors in order to assess hazard and risks and ultimately issue regulatory guidance. While Tier 1 comprises *in vitro* and *in vivo* assays to evaluate the estrogen, androgen, and thyroid hormone systems, Tier 2 tests may be requested to characterize dose-response relationships and adverse effects on mammals, fish, amphibians, and birds (*in vivo* assays) of chemicals having potential endocrine activity⁶⁹. When adjusted to this context, AOP frameworks can facilitate the WoE determination of a chemical’s potential endocrine activity, identify data gaps, aid study design, direct assay development, and guide testing strategies, which speeds analytical processes and may save costs and experimental efforts. In cases where computational methods are validated, they may be considered as alternatives to specific assays or endpoints^{69,70}.

Example 3 - Mitochondrial dysfunction

Besides their role in bioenergetics, mitochondria participate in various other cellular activities, including programmed cell death and signal transduction^{71,72}. Mitochondria are present not only in liver, a main target organ in toxicity investigations, but also in tissues that have high-energy demand, including muscles and brain. In the latter organ, mitochondria play a critical role in membrane excitability, neurotransmission, and plasticity of neurons. Therefore, association of mitochondrial dysfunction with impairment of neurological functions as in the case of Parkinson’s disease is not surprising^{73,74,75,76}. As documented in the AOP-Wiki, the AOP-Wiki N. 3 “Inhibition of the mitochondrial complex I of nigro-striatal neurons leads to parkinsonian motor deficits”⁷⁷ describes that binding of an inhibitor agent such as the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) to

the complex I of the mitochondrial electron transport chain is the MIE (Figure 5). The MPTP molecule is structurally similar to paraquat (1,1’-dimethyl-4,4’-bipyridine), an herbicide that has been suspected to induce Parkinson’s disease in animals and humans⁷⁸ and which has been recently banned from the Brazilian market by the National Health Surveillance Agency (*Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa*) due to its toxicological potential⁷⁹.

Our laboratory has proposed the AOP-Wiki N. 335⁸⁰ for chemically induced rat urinary bladder tumors on the basis of successive animal and *in vitro* studies in which the herbicide diuron was used as chemical stressor^{81,82,83}. This proposal was based on considerable amount of evidence that linked long-term



Source: Adapted from AOP Wiki N. 3, 2019⁷⁷.

Figure 5. AOP for mitochondrial dysfunction. Binding of a compound to the complex I (MIE) of the electron transport chain inactivates such chain (KE1), impairs mitochondrial activity (KE2), and potentially leads to proteostasis injury (KE3). In the brain, degeneration of the dopaminergic (DA) neurons (KE4) of the nigrostriatal tract is accompanied by neuroinflammation (KE5) and parkinsonian motor disorders (AO).



exposures to some chemicals with KEs like urothelial cytotoxicity, cell proliferation, hyperplasia, and benign and malignant tumors (AOs)^{84,85}. The AOP-Wiki N. 335, which is currently under development, hypothesizes that the MIE in this pathway consists of mitochondrial dysfunction induced by urothelial stressors. To verify human relevance, this putative MIE is currently under scrutiny in *in vitro* approaches that test human 1T1 urothelial bladder cells exposed to the herbicide diuron and its main metabolites⁸⁶.

CONCLUSIONS

AOP frameworks represent a clear scientific progress of chemical safety assessment and regulatory toxicology and are largely based on knowledge about toxicological mechanisms and modes of action. Because these frameworks have been only recently developed^{13,16,17,18,22}, their full use for regulatory purposes worldwide remains to be accomplished. However, progressive application of AOPs by regulatory agencies can be foreseen in the same way that MoA frameworks have been incorporated into

safety assessments for regulatory aims since they were proposed in 2001^{6,9}. Being more comprehensive and informative than MoA frameworks, AOPs may allow toxicological information to be shared between the scientific community and regulatory agencies more effectively via easy-to-access systematic knowledge construction and database.

Limitations have to be overcome before AOP frameworks can be effectively employed in regulatory practices. Examples of such limitations are chemically induced outcomes involving more than one MIE and numerous KEs, which can hardly be fully explored in a single AOP, not to mention the events that may trigger compensatory mechanisms or feedbacks that can modify the downstream evolution of a putative framework. Nevertheless, continuous collaborative interaction between AOP developers within the scientific community and the regulatory corps toward AOPs development will support the advancement of toxicological sciences at various levels, based on real-world human and environmental health issues, regardless of immediate regulatory purposes.

REFERENCES

1. Russell WMS, Burch RL. The principles of humane experimental technique. London: Methuen; 1959.
2. Garcia-Reyero N. Are adverse outcome pathways here to stay? *Environ Sci Technol*. 2015;49(1):3-9. <https://doi.org/10.1021/es504976d>
3. Patlewicz G, Simon TW, Rowlands JC, Budinsky RA, Becker RA. Proposing a scientific confidence framework to help support the application of adverse outcome pathways for regulatory purposes. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015;71(3):463-77. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.02.011>
4. Krewski D, Acosta Jr D, Andersen M, Anderson H, Bailar 3rd JC, Boekelheide K et al. Toxicity testing in the 21st century: a vision and a strategy. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2010;13(2-4):51-138. <https://doi.org/10.1080/10937404.2010.483176>
5. Pastoor TP, Bachman AN, Bell DR, Cohen SM, Dellarco M, Dewhurst IC et al. A 21st century roadmap for human health risk assessment. *Crit Rev Toxicol*. 2014;44(Suppl.3):1-5. <https://doi.org/10.3109/10408444.2014.931923>
6. Boobis AR, Cohen SM, Dellarco V, McGregor D, Meek MEB, Vickers C et al. IPCS framework for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans. *Crit Rev Toxicol*. 2006;36(10):781-92. <https://doi.org/10.1080/10408440600977677>
7. Boobis AR, Doe JE, Heinrich-Hirsch B, Meek ME, Munn S, Ruchirawat M et al. IPCS framework for analyzing the relevance of a noncancer mode of action for humans. *Crit Rev Toxicol*. 2008;38(2):87-96. <https://doi.org/10.1080/10408440701749421>
8. National Research Council - NRC. Toxicity testing for assessment of environmental agents: interim report. Washington: National Research Council; 2006.
9. Sonich-Mullin C, Fielder R, Wiltse J, Baetcke K, Dempsey J, Fenner-Crisp P et al. IPCS conceptual framework for evaluating a mode of action for chemical carcinogenesis. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2001;34(2):146-52. <https://doi.org/10.1006/rtph.2001.1493>
10. Linkov I, Fox-Lent C, Read L, Allen CR, Arnott JC, Bellini E et al. Tiered approach to resilience assessment. *Risk Anal*. 2018;38(9):1772-80. <https://doi.org/10.1111/risa.12991>
11. National Research Council - NRC. Toxicity testing in the 21st century: a vision and a strategy. Washington: The National Academies; 2007.
12. Meek M. AOPs in hazard characterization for human health. *Curr Opin Toxicol*. 2017;3:80-6. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.06.002>
13. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. Users' handbook supplement to the guidance document for developing and assessing AOPs. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2016.
14. Meek M. International experience in addressing combined exposures: increasing the efficiency of assessment. *Toxicology*. 2013;313(2-3):185-9. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.09.015>
15. Meek MEB, Palermo CM, Bachman AN, North CM, Lewis RJ. Mode of action human relevance (species concordance) framework: evolution of the Bradford Hill considerations and comparative analysis of weight of evidence. *J Appl Toxicol*. 2014;34(6):595-606. <https://doi.org/10.1002/jat.2984>



16. Vinken M, Knapen D, Vergauwen L, Hengstler JG, Angrish M, Whelan M. Adverse outcome pathways: a concise introduction for toxicologists. *Arch Toxicol.* 2017;91(11):3697-707. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-2020-z>
17. Vinken M. Taking adverse outcome pathways to the next level. *Toxicol In Vitro.* 2018;50:a1-a2. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.03.017>
18. Ankley GT, Bennett RS, Erickson RJ, Hoff DJ, Hornung MW, Johnson RD et al. Adverse outcome pathways: a conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environ Toxicol Chem.* 2010;29(3):730-41. <https://doi.org/10.1002/etc.34>
19. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. Proposal for a template and guidance on developing and assessing the completeness of adverse outcome pathways. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2012.
20. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. Adverse outcome pathway knowledge base. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2020[access Sept 19, 2020]. Available from: <https://aopkb.oecd.org/index.html>
21. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. Adverse outcome pathway Wiki. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2013[access Sept 19, 2020]. Available from: <https://aopwiki.org/>
22. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. Proposal for a template and guidance on developing and assessing the completeness of adverse outcome pathways. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2012[access Sept 19, 2020]. Available from: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/49963554.pdf>
23. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. Lists of projects on the AOP development programme workplan. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2016[access Sept 19, 2020]. Available from: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/projects-adverse-outcome-pathways.htm>
24. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. Revised guidance document on developing and assessing adverse outcome pathways: series on testing and assessment 184. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2017.
25. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. Adverse outcome pathway wiki: OECD status: SAAOP status: recent AOP. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2013[access Sept 19, 2020]. Available from: https://aopwiki.org/aops?direction=asc&sort=oecd_status
26. Christopher M, Antony J, Inthirany T, Ann M. EPA's DSSTox database: history of development of a curated chemistry resource supporting computational toxicology research. *Comput Toxicol.* 2019;12:1-15. <https://doi.org/10.1016/j.comtox.2019.100096>
27. Coady K, Browne P, Embry M, Hill 3rd T, Leinala E, Steeger T et al. When are adverse outcome pathways and associated assays fit for purpose for regulatory decision-making and management of chemicals? *Integr Environ Assess Manag.* 2019;15(4):633-47. <https://doi.org/10.1002/ieam.4153>
28. Meek M, Boobis A, Cote I, Dellarco V, Fotakis G, Munn S et al. New developments in the evolution and application of the WHO/IPCS framework on mode of action/species concordance analysis. *J Appl Toxicol.* 2014;34(1):1-18. <https://doi.org/10.1002/jat.2949>
29. Vinken M. Adverse outcome pathways as tools to assess drug-induced toxicity. *Methods Mol Biol.* 2016;1425:325-37. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3609-0_14
30. Villeneuve D, Crump D, Garcia-Reyero N, Hecker M, Hutchinson TH, LaLone CA et al. Adverse outcome pathway (AOP) development I: strategies and principles. *Toxicol Sci.* 2014;142(2):312-20. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu199>
31. Villeneuve D, Crump D, Garcia-Reyero N, Hecker M, Hutchinson TH, LaLone CA et al. Adverse outcome pathway development II: best practices. *Toxicol Sci.* 2014;142(2):321-30. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu200>
32. Vinken M. The adverse outcome pathway concept: a pragmatic tool in toxicology. *Toxicology.* 2013;312(1):158-65. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.08.011>
33. Wittwehr C, Aladjov H, Ankley G, Byrne HJ, Knecht J, Heinze E et al. How adverse outcome pathways can aid the development and use of computational prediction models for regulatory toxicology. *Toxicol Sci.* 2017;155(2):326-36. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw207>
34. Edwards SW, Tan YM, Villeneuve DL, Meek ME, McQueen CA. Adverse outcome pathways: organizing toxicological information to improve decision making. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;356(1):170-81. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.228239>
35. Bal-Price A, Lein P, Keil K, Sethi S, Shafer T, Barenys M et al. Developing and applying the adverse outcome pathway concept for understanding and predicting neurotoxicity. *Neurotoxicology.* 2017;59:240-55. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.05.010>
36. Fay KA, Villeneuve DL, LaLone CA, Song Y, Tollefsen KE, Ankley GT. Practical approaches to adverse outcome pathway development and weight-of-evidence evaluation as illustrated by ecotoxicological case studies. *Environ Toxicol Chem.* 2017;36(6):1429-49. <https://doi.org/10.1002/etc.3770>
37. Perkins E, Garcia-Reyero N, Edwards S, Wittwehr C, Villeneuve D, Lyons D et al. The adverse outcome pathway: a conceptual framework to support toxicity testing in the twenty-first century. In: Hoeng J, Peitsch MC, editors. *Computational systems toxicology.* Basingstoke: Springer; 2015. p. 1-29.



38. Russom CL, Lalone CA, Villeneuve DL, Ankley GT. Development of an adverse outcome pathway for acetylcholinesterase inhibition leading to acute mortality. *Environ Toxicol Chem.* 2014;33(10):2157-69. <https://doi.org/10.1002/etc.2662>
39. Knapen D, Angrish MM, Fortin MC, Katsiadaki I, Leonard M, Margiotta-Casaluci L et al. Adverse outcome pathway networks I: development and applications. *Environ Toxicol Chem.* 2018;37(6):1723-33. <https://doi.org/10.1002/etc.4125>
40. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58(5):295-300.
41. Becker RA, Ankley GT, Edwards SW, Kennedy SW, Linkov I, Meek B et al. Increasing scientific confidence in adverse outcome pathways: application of tailored Bradford-Hill considerations for evaluating weight of evidence. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2015;72(3):514-37. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.04.004>
42. Embry MR, Bachman AN, Bell DR, Boobis AR, Cohen SM, Dellarco M et al. Risk assessment in the 21st century: roadmap and matrix. *Crit Rev Toxicol.* 2014;44(Supl.3):6-16. <https://doi.org/10.3109/10408444.2014.931924>
43. Patlewicz G, Simon T, Goyak K, Phillips RD, Rowlands JC, Seidel SD et al. Use and validation of HT/HC assays to support 21st century toxicity evaluations. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2013;65(2):259-68. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.12.008>
44. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (BR). Resolução normativa Nº 31, de 18 de agosto de 2016. Reconhece métodos alternativos ao uso de animais em atividades de pesquisa no Brasil. *Diário Oficial União.* Aug 19, 2016.
45. Raies AB, Bajic VB. In silico toxicology: computational methods for the prediction of chemical toxicity. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci.* 2016;6(2):147-72. <https://doi.org/10.1002/wcms.1240>
46. Rusyn I, Sedykh A, Low Y, Guyton KZ, Tropsha A. Predictive modeling of chemical hazard by integrating numerical descriptors of chemical structures and short-term toxicity assay data. *Toxicol Sci.* 2012;127(1):1-9. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs095>
47. Ball N, Bartels M, Budinsky R, Klapacz J, Hays S, Kirman C et al. The challenge of using read-across within the EU Reach regulatory framework; how much uncertainty is too much? Dipropylene glycol methyl ether acetate, an exemplary case study. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2014;68(2):212-21. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.12.007>
48. Bal-Price A, Crofton KM, Sachana M, Shafer TJ, Behl M, Forsby A et al. Putative adverse outcome pathways relevant to neurotoxicity. *Crit Rev Toxicol.* 2015;45(1):83-91. <https://doi.org/10.3109/10408444.2014.981331>
49. Tollefsen KE, Scholz S, Cronin MT, Edwards SW, Knecht J, Crofton K et al. Applying adverse outcome pathways (AOPs) to support integrated approaches to testing and assessment (IATA). *Regul Toxicol Pharmacol.* 2014;70(3):629-40. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.09.009>
50. Worth AP, Patlewicz G. Integrated approaches to testing and assessment. *Adv Exp Med Biol.* 2016;856:317-42. https://doi.org/10.1007/978-3-319-33826-2_13
51. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. Guidance document for the use of adverse outcome pathways in developing integrated approaches to testing and assessment (IATA). Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2017.
52. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. OECD guidelines for the testing of chemicals: report test 406: skin sensitisation. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 1992.
53. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. OECD guidelines for the testing of chemicals: report test 429: skin sensitisation: local lymph node assay. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2010.
54. Netzlaff F, Lehr CM, Wertz PW, Schaefer UF. The human epidermis models EpiSkin, SkinEthic and EpiDerm: an evaluation of morphology and their suitability for testing phototoxicity, irritancy, corrosivity, and substance transport. *Eur J Pharm Biopharm.* 2005;60(2):167-78. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2005.03.004>
55. Vecchi R, Dakic V, Mattos G, Rigaudeau AS, Oliveira V, Garcia C et al. Implementation, availability and regulatory status of an OECD accepted reconstructed human epidermis model in Brazil. *Vigil Sanit Debate.* 2018;6(1):64-71. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01055>
56. Sharon M, Brigitte L, Coralie D. Covalent protein binding leading to skin sensitisation. *Adverse Outcome Pathway Wiki.* 2019[access Oct 25, 2020]. Available from: <https://aopwiki.org/aops/40>
57. Maxwell G, MacKay C, Cubberley R, Davies M, Gellatly N, Glavin S et al. Applying the skin sensitisation adverse outcome pathway (AOP) to quantitative risk assessment. *Toxicol In Vitro.* 2014;28(1):8-12. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2013.10.013>
58. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Lymphocytes and the cellular basis of adaptive immunity. In: Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K et al. editors. *Molecular biology of the cell.* 4th ed. New York: Garland Science; 2002[access Oct 25, 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26921/>
59. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. Guidance document on the reporting of defined approaches and individual information sources to be used within integrated approaches to testing and assessment (IATA) for skin sensitisation: series on testing & assessment: report 256. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2016.



60. Bezerra SF, Rodrigues BS, Silva ACG, Ávila RI, Brito HRG, Cintra ER et al. Application of the adverse outcome pathway (AOP) framework for investigating skin sensitization potential of nanomaterials using new approach methods. *Contact Derm.* 2021;84(2):64-74. <https://doi.org/10.1111/cod.13669>
61. Monneret C. What is an endocrine disruptor? *C R Biol.* 2017;340(9-10):403-5. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2017.07.004>
62. World Health Organization - WHO. State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012: summary for decision-makers. Geneva: World Health Organization; 2013.
63. Vitti M, Emidio G, Carlo M, Carta G, Antonosante A, Artini PG et al. Peroxisome proliferator-activated receptors in female reproduction and fertility. *PPAR Res.* 2016;2016:1-12. <https://doi.org/10.1155/2016/4612306>
64. Nepelska M, Grignard E, Munn S. PPAR α activation in utero leading to impaired fertility in males. *Adverse Outcome Pathway Wiki.* 2016[access Oct 25, 2020]. Available from: <https://aopwiki.org/aops/18>
65. Latini G, Scoditti E, Verrotti A, Felice C, Massaro M. Peroxisome proliferator-activated receptors as mediators of phthalate-induced effects in the male and female reproductive tract: epidemiological and experimental evidence. *PPAR Res.* 2008;2008:1-13. <https://doi.org/10.1155/2008/359267>
66. Safe Guards - SGS. EU expands restriction of phthalates under Reach. News Center. Mar 14, 2019[access Oct 25, 2020]. Available from: <https://www.sgs.com/en/news/2019/01/safeguards-00219-eu-expands-restriction-of-phthalates-under-reach>
67. Villeneuve D. Androgen receptor agonism leading to reproductive dysfunction (in repeat-spawning fish). *Adverse Outcome Pathway Wiki.* 2019[access Oct 25, 2020]. Available from: <https://aopwiki.org/aops/23>
68. Nepelska M, Grignard E, Munn S. Aromatase (Cyp19a1) reduction leading to impaired fertility in adult female. *Adverse Outcome Pathway Wiki.* 2016[access Oct 25, 2020]. Available from: https://aopwiki.org/aops/7#aop_title
69. Browne P, Noyes PD, Casey WM, Dix DJ. Application of adverse outcome pathways to US EPA's endocrine disruptor screening program. *Environ Health Perspect.* 2017;125(9):1-11. <https://doi.org/10.1289/EHP1304>
70. United States Environmental Protection Agency - US EPA. Weight-of-evidence: evaluating results of EDSP tier 1 screening to identify the need for tier 2 testing. Washington: United States Environmental Protection Agency; 2011.
71. Zolkipli-Cunningham Z, Falk MJ. Clinical effects of chemical exposures on mitochondrial function. *Toxicology.* 2017;391:90-9. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.07.009>
72. West AP. Mitochondrial dysfunction as a trigger of innate immune responses and inflammation. *Toxicology.* 2017;391:54-63. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.07.016>
73. Kann O, Kovacs R. Mitochondria and neuronal activity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;292(2):C641-57. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00222.2006>
74. Mattson MP, Gleichmann M, Cheng A. Mitochondria in neuroplasticity and neurological disorders. *Neuron.* 2008;60(5):748-66. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.10.010>
75. Van Laar VS, Berman SB. The interplay of neuronal mitochondrial dynamics and bioenergetics: implications for Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2013;51:43-55. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.05.015>
76. Course MM, Wang X. Transporting mitochondria in neurons. *F1000Res.* 2016;5:1-10. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7864.1>
77. Bal-Price A, Leist M, Schildknecht S, Tschudi-Monnet F, Paini A, Terron A. Inhibition of the mitochondrial complex I of nigro-striatal neurons leads to parkinsonian motor deficits. *Adverse Outcome Pathway Wiki.* 2019[access Oct 25, 2020]. Available from: <https://aopwiki.org/aops/3>
78. Vaccari C, El-Dib R, Gomaa H, Lopes LC, Camargo JLV. Paraquat and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Environ Health Toxicol.* 2019;22(5-6):172-202. <https://doi.org/10.1080/10937404.2019.1659197>
79. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Paraquate: Anvisa mantém data para banimento. *Agrotóxicos.* Sept 15, 2020[access Oct 25, 2020]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/paraquate-anvisa-mantem-data-p-ara-banimento>
80. Souza NP, Lima TRR, Pereira LC, Carmargo JLV. AOP for urothelial carcinogenesis due to chemical cytotoxicity by mitochondrial impairment. *Adverse Outcome Pathway Wiki.* 2020[access Oct 30, 2020]. Available from: <https://aopwiki.org/aops/335>
81. Rocha MS, Arnold LL, Luiza M, Sartor C, Catalano SMI, Paula A et al. Diuron-induced rat urinary bladder carcinogenesis: mode of action and human relevance evaluations using the international programme on chemical safety framework. *Crit Rev Toxicol.* 2014;44(5):1-14. <https://doi.org/10.3109/10408444.2013.877870>
82. Rocha MS, Nascimento MG, Cardoso APF, Lima LAD, Zelandi EA. Cytotoxicity and regenerative proliferation as the mode of action for diuron-induced urothelial carcinogenesis in the rat. *Toxicol Sci.* 2010;113(1):37-44. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp241>
83. Ihlaseh SM, Bailey KA, Hester SD, Jones C, Ren H, Cardoso APF et al. Transcriptional profile of diuron-induced toxicity on the urinary bladder of male wistar rats to inform mode of action. *Toxicol Sci.* 2011;122(2):330-8. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr108>
84. Cohen SM. Screening for human urinary bladder carcinogens: two-year bioassay is unnecessary. *Toxicol Res (Camb).* 2018;7(4):565-75. <https://doi.org/10.1039/c7tx00294g>



85. Cohen SM, Ohnishi T, Clark NM, He J, Arnold LL. Investigations of rodent urinary bladder carcinogens: collection, processing, and evaluation of urine and bladders. *Toxicol Pathol.* 2007;35(3):337-47. <https://doi.org/10.1080/01926230701197115>

86. Lima TRR, Camargo JLV, Pereira LC. Cytotoxicity assessment in human urothelial 1T1 cells exposed to diuron and its metabolites. In: *Proceedings of 21th Brazilian Congress of Toxicology*; Águas de Lindóia, Brazil. São Paulo: Sociedade Brasileira de Toxicologia; 2019.

Acknowledgments

This work was supported by the São Paulo Research Foundation (*Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - Fapesp*) - Grant No. 2017/25402-5 - and the Center for Evaluation of Environmental Impact on Human Health (*Núcleo de Avaliação do Impacto Ambiental sobre a Saúde Humana - TOXICAM*), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brazil. Ms. Marlucci Betini provided technical assistance.

Authors' Contributions

Lima TRR, Souza NP, Pereira LC, Camargo JLV - Conception, planning (study design), data acquisition, analysis, and interpretation, and writing of the manuscript. Lima TRR, Souza NP - Writing the manuscript. All authors approved the final draft of the manuscript.

Conflict of Interest

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



"Attribution-NonCommercial: CC BY-NC" License. With this license you may access, download, copy, print, share, reuse and distribute the articles, provided that for non-commercial use and with the citation of the source, conferring the proper credits of authorship and mention to *Visa em Debate*. In such cases, no permission is required by the authors or publishers.

Experiências de regulação de preços de medicamentos em países selecionados: lições para o Brasil

Drug price regulation experiences in selected countries: lessons for Brazil

Caroline Miranda^{1,*} 

Julia Paranhos¹ 

Lia Hasenclever^{1,II} 

RESUMO

Introdução: A regulação de preços no mercado farmacêutico é comum aos países de diversos níveis de desenvolvimento, mas a motivação para sua implementação difere entre países desenvolvidos e em desenvolvimento. **Objetivo:** Discutir, com base em outras experiências de regulação de preços de medicamentos em países selecionados, a regulação de preços de medicamentos em vigor no Brasil, de modo a acumular evidências da necessidade de melhorias na regulação em vigor. **Método:** Revisão da literatura sobre modelos regulatórios de preços de medicamentos em países selecionados. **Resultados:** Com a sistematização da literatura, realizou-se a análise dos diferentes tipos de regulação de preços de medicamentos por grupo de países europeus e em desenvolvimento. **Conclusões:** A revisão de literatura serviu para observar as diferenças da regulação de preços dos medicamentos em distintos países em comparação com a brasileira e trazer sugestões de como aperfeiçoar a regulação atual para se alcançar resultados mais desejáveis.

PALAVRAS-CHAVE: Regulamentação Governamental; Preço de Medicamento; Medicamentos Genéricos

ABSTRACT

Introduction: Price regulation in the pharmaceutical market is common to countries at different levels of development, but the motivation for its implementation differs between developed and developing countries. **Objective:** To discuss the drug price regulation in Brazil and the need for improvements based on experiences and evidences of drug price regulation in selected countries. **Method:** Review of the literature on regulatory models of drug prices in selected countries. **Results:** Based on the systematized literature, an analysis of different types of drug price regulation by group (European and developing countries) was carried out. **Conclusions:** The literature review was used to observe the different drug price regulations among countries, and to identify examples on how to improve the current regulation in Brazil to achieve more desirable results.

KEYWORDS: Government Regulation; Drug Price; Generic Drugs

¹ Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Universidade Cândido Mendes, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

* E-mail: caroline.souza@pped.ie.ufrj.br



INTRODUÇÃO

Em mercados onde as forças competitivas não estão presentes, pelo menos não em extensão suficiente para garantir preços eficientes, como nos mercados farmacêuticos, há amplo consenso de que é necessária alguma forma de intervenção por parte do Estado, seja para promover a concorrência ou para regular os preços dos medicamentos¹.

A regulação de preços no mercado farmacêutico é comum aos países de diversos níveis de desenvolvimento, mas a motivação para sua implementação difere entre países desenvolvidos e países em desenvolvimento (PED). Nos países em que uma porção substancial da população é coberta por esquemas de seguro saúde, controles de preços são vistos como parte da estratégia de contenção de gastos. Em países em que os consumidores arcam com a maior parte das despesas com medicamentos, o controle de preços é visto principalmente como um modo de aumentar o acesso².

Esta regulação pode ocorrer por meio de duas óticas: (i) a da oferta, que pode atuar de duas formas, minorando os problemas decorrentes do funcionamento do mercado (efeitos indiretos sobre os preços) ou por meio de políticas ativas sobre preços e/ou margens de lucro (efeitos diretos na redução dos preços); e (ii) a da demanda, buscando fortalecer o poder de barganha do comprador².

Como apontam Espin et al.¹, o alto preço dos medicamentos é uma grande preocupação para governos, formuladores de políticas, seguradoras e pacientes, dado que podem tornar os medicamentos inacessíveis, comprometer o acesso equitativo e ameaçar a sustentabilidade financeira dos sistemas públicos de saúde. Segundo Sood et al.³, regulações tendem a restringir os gastos com medicamentos, melhorando o bem-estar da população, mas, se inadequadas, também podem limitar os incentivos à pesquisa e desenvolvimento (P&D), atrasar o lançamento, limitar a disponibilidade e até mesmo a concorrência de novos medicamentos.

Na onda de desregulamentação que foi imposta aos PED entre 1980-1990, o Brasil desregulamentou amplamente os preços dos produtos farmacêuticos. Antes disso, os preços dos medicamentos eram estritamente regulados pelo Comitê Interministerial de Preços (CIP), que monitorava os preços de vários produtos, incluindo medicamentos e outros produtos relacionados à saúde⁴. Além disso, a Central de Medicamentos (Ceme), órgão da Presidência da República, destinado a promover e organizar o fornecimento, por preços acessíveis, de medicamentos àqueles que, por suas condições econômicas, não podiam adquiri-los, atuou como regulador da produção e da distribuição de medicamentos dos laboratórios farmacêuticos⁵. Em 1992, quando o CIP e a Ceme foram desativados, os preços passaram a ser apenas monitorados pelo governo, tarefa atribuída inicialmente ao Conselho Administrativo de Defesa Econômica e, posteriormente, à Secretaria de Acompanhamento Econômico do Ministério das Finanças, entre 1997-1999⁴.

O aumento abusivo dos preços dos medicamentos e a venda de produtos farmacêuticos de qualidade duvidosa levaram, em

1999, a instauração da Comissão Parlamentar de Inquérito (CPI) dos medicamentos. Ainda nesse mesmo ano, foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com a missão institucional de proteger a saúde da população brasileira por meio do controle sanitário exercido sobre os produtos e sobre a comercialização de medicamentos⁶. No período subsequente, como desdobramento da CPI, ficou definida a necessidade de reduzir a escalada de preços de medicamentos e realinhá-los a patamares da década anterior. Devido a isto, houve a desoneração da tributação dos medicamentos, por meio da Lei nº 10.147, de 21 de dezembro de 2000, pelo Programa de Integração Social/Contribuição para Financiamento da Seguridade (PIS/Cofins), e a desindexação dos preços de medicamentos de índices de inflação^{7,8}.

Ainda em 2000, a Medida Provisória (MP) nº 2.063, de 18 de dezembro, definiu as normas de regulação para o setor de medicamentos no Brasil, instituindo a Fórmula Paramétrica de Reajuste de Preços de Medicamentos e criando a Câmara de Medicamentos. Esta MP foi convertida na Lei nº 10.213, de 27 de março de 2001, e, posteriormente, revogada pela Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003, que levou a criação da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em 2003⁹.

Por meio da Lei nº 10.742/2003, estabeleceram-se, no Art. 4, as regras para o ajuste e a determinação dos preços dos medicamentos, que deveria ser baseado em um modelo de teto de preços calculado com base em um índice (Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo - IPCA), em um fator de produtividade (expresso em percentual, permitindo repassar aos consumidores projeções de ganhos de produtividade das empresas) e em um fator de ajuste de preços relativos intrassector (calculado com base no poder de mercado, determinado pelo poder de monopólio/oligopólio, assimetria de informação e barreiras à entrada) e entre setores (calculada com base na variação dos custos dos insumos, desde que tais custos não sejam recuperados pelo cômputo do índice)⁹.

A fórmula utilizada para cálculo do reajuste passou a ser:

$$VPP = IPCA - X + Y + Z$$

Onde VPP representa a variação percentual do preço do medicamento; IPCA representa a taxa de inflação medida pela variação percentual do IPCA; X representa o fator de produtividade; Y representa o fator de ajuste de preços relativos entre setores; e Z representa o fator de ajuste de preços relativos intrassector¹⁰.

Por meio da Resolução nº 2, de 5 de março de 2004¹¹, a CMED passou a ser responsável por controlar os preços de entrada dos medicamentos, conforme regras específicas para cada tipo: (i) produtos novos (objeto de patente e com ganho para o tratamento) - preço-fábrica (PF) não pode ser superior ao menor PF praticado nos países relacionados (Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos, França, Grécia, Itália, Nova Zelândia, Portugal e o PF praticado no país de origem do produto), agregando-se os impostos incidentes; (ii) produtos novos não enquadrados na



definição anterior - PF tem como base o custo de tratamento com os medicamentos utilizados para a mesma indicação terapêutica; (iii) nova apresentação de medicamento já comercializado pela empresa - PF não pode ser superior à média aritmética dos preços das apresentações do medicamento; (iv) não comercializado pela empresa ou já comercializado em nova forma farmacêutica - PF não pode ultrapassar o preço médio das apresentações dos medicamentos disponíveis no mercado ponderado pelo faturamento de cada apresentação; (v) nova forma farmacêutica no país ou nova associação de princípios ativos já existentes no país - PF, no caso de novas associações, não pode ser superior à soma dos preços das monodrogas, ou no caso de novas formas farmacêuticas, ao custo de tratamento com os medicamentos existentes no mercado brasileiro para a mesma indicação terapêutica; (vi) genéricos - PF não pode ser superior a 65% do preço do medicamento de referência.

Em 2012, o relatório do Acórdão nº 3.016 do Tribunal de Contas da União recomendou ao Ministério da Saúde rever o modelo regulatório previsto na Lei nº 10.742/2003, de forma a desvincular os reajustes da inflação. Após ser constatado que 86% dos medicamentos de uma amostra de fármacos com maior faturamento apresentavam preço acima da média internacional, sendo 46% com maior preço no Brasil, recomendou também a revisão periódica dos preços a partir de critérios como comparação internacional, variação cambial e custos dos diferentes tratamentos. O Acórdão deu margem a uma consulta pública, que culminou na mudança de parâmetros para cálculo do Fator Z⁸. Destaca-se, porém, que a regulação define somente reajustes positivos, não havendo possibilidade de redução de preços^{7,12}.

Este modelo regulatório, a parte suas modificações acima comentadas, já tem 16 anos. Segundo Dias et al.⁸, a longevidade do modelo de reajuste de preços, sem realinhamento periódico dos tetos aos preços de mercado, tem gerado preços máximos descolados da realidade, que aumentam a assimetria de informação e podem respaldar futuros aumentos abusivos. O modelo regulatório em vigor permanece sem qualquer realinhamento, com consequentes distorções acumuladas entre Preço Máximo ao Consumidor (PMC) e preços praticados. Além disto, não há um monitoramento efetivo dos preços dos medicamentos nos pontos de venda pela CMED¹².

Desse modo, dado que a regulação no Brasil não tem levado a resultados satisfatórios^{8,12} e ao enorme período sem modificações expressivas, buscou-se realizar um levantamento da literatura internacional acerca de modelos regulatórios aplicados aos preços de medicamentos em outros países para buscar aprendizados para o Brasil. Sendo assim, o objetivo deste artigo foi discutir, com base em outras experiências de regulação de preços de medicamentos em países selecionados, a regulação de preços de medicamentos no Brasil, de modo a acumular evidências da necessidade de melhorias na regulação em vigor.

MÉTODO

Para a revisão de literatura foi realizada uma busca eletrônica nas bases de dados *Google Scholar* e *Science Direct*, as quais foram escolhidas por serem bases mais amplas e por possuírem artigos

de diversas áreas e países. Na busca foram utilizadas as palavras-chave: “medicamentos genéricos”, “*generic drug*” e “*international price comparisons*”. Essa pesquisa resultou na seleção de 92 textos, dos quais foram excluídos aqueles que não mencionavam “regulação de preços” e que não eram artigos publicados em periódicos, restando 34 artigos. Após a leitura do resumo desses 34 artigos, foram selecionados 12 que apresentavam modelos regulatórios de preços de medicamentos em diversos países. Após a leitura detalhada dos 12 artigos, foram utilizados apenas os seguintes: Brekke et al.¹³, Dylst e Simoens¹⁴, Simoens¹⁵, Vogler¹⁶ e Wouters e Kanavos¹⁷. Foi realizada uma nova busca no *Science Direct*, utilizando-se a palavra-chave “*precio de medicamentos*”, que resultou em um total de 51 artigos. Após uma breve leitura do título e do resumo, foram selecionados quatro artigos que descreviam a forma de atuação da regulação de preços de medicamentos em algum PED, destes apenas foi utilizado o artigo de Vacca et al.¹⁸. Por meio da leitura destes artigos, foi realizada a seleção de artigos referenciados, os quais foram inseridos na base. Além dessa busca sistemática, foram acrescentados artigos conhecidos previamente. Ao final, a base possuía 17 artigos.

Essa revisão de literatura serviu para observar como ocorre a regulação de preços dos medicamentos em distintos países, comparando estas regulações com a brasileira e levando a evidência de sugestões de como aperfeiçoar a regulação brasileira atual para se alcançar resultados mais desejáveis. A sistematização da literatura foi feita por grupo de países, a saber, países europeus e PED.

RESULTADOS

Esta seção está dividida em três partes: a primeira trata da regulação de preços de medicamentos nos países europeus, apresentando os tipos de regulação nestes países; a segunda, das vantagens e desvantagens dessas regulações nos países europeus; e a terceira, sobre a regulação de preços de medicamentos em PED.

Tipos de regulação de preços de medicamentos nos países europeus

Na Europa, os sistemas de precificação de medicamentos tendem a adotar: a) um sistema de preços regulados, com preços sendo estabelecidos por uma base regulatória; b) uma abordagem de livre mercado, em que os fabricantes são (relativamente) livres para fixar os preços; ou c) uma combinação destas abordagens¹⁵.

Dentre os países europeus, apenas Malta, Dinamarca e Alemanha não possuíam controle estatal de preços de medicamentos no setor privado, sendo conhecidos como países de “preços livres”. Na Bélgica, República Tcheca, Chipre, Grécia, Letônia e Luxemburgo, todos os medicamentos eram preços-controlados. Na Bulgária, Holanda, Portugal e Romênia, apenas os preços dos genéricos de prescrição eram controlados¹⁹. No Quadro 1, é possível observar as três principais formas de regulação implementadas em países europeus, uma breve descrição de sua metodologia e os países que as aplicam.

Quanto ao modelo de vinculação de preços dos genéricos, na Áustria, o primeiro genérico era considerado economicamente eficiente se o seu preço fosse pelo menos 48% abaixo do de



Quadro 1. Tipos de regulações implementadas em países europeus.

Regulação	Metodologia	Países
Vinculação de preços dos genéricos	Preços dos medicamentos genéricos são determinados em uma porcentagem abaixo do preço do medicamento de referência.	República Tcheca, Grécia, Irlanda, Itália e Luxemburgo (até 20% abaixo); Bélgica, Chipre (medicamentos produzidos localmente); Hungria, Polônia e Portugal (de 20-50% abaixo); França (pelo menos 50% abaixo) ¹⁹ .
PRE	Prática de usar o preço de um medicamento em um ou vários países para obter um preço de referência com o objetivo de definir ou negociar o preço em um determinado país.	Segundo Vogler ¹⁶ , 25 países europeus utilizavam o PRE para determinar os preços dos medicamentos e apenas Dinamarca, Suécia e Reino Unido não aplicavam o PRE.
PRR	Implica agrupar produtos idênticos ou similares nos chamados grupos de referência, determinando um valor máximo de reembolso a ser coberto por terceiros. O paciente paga apenas a diferença entre o PRR e o preço na farmácia.	Bélgica, Bulgária, Dinamarca, Eslovênia, Espanha, Estônia, França, Finlândia, Grécia, Itália, Lituânia, Noruega, Portugal (ATC 5); Alemanha, Croácia, Eslováquia, Holanda, Hungria, Letônia, Polônia, República Tcheca, Romênia (<i>clusters</i>) ¹⁶ .

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

PRE: Preço de referência externa; PRR: Preço de referência para reembolso.

referência, e a eficiência econômica era assumida se o segundo, e cada seguidor subsequente, oferecesse uma diferença de preço suficientemente grande em relação ao genérico incluído anteriormente. Além disso, o preço do medicamento de referência deveria ser reduzido em pelo menos 30% dentro de três meses após a inclusão do primeiro genérico¹⁹.

Para o preço de referência externa (PRE), pode-se adotar diferentes métodos para escolhê-lo ou calculá-lo levando em consideração: (i) a cesta dos países de referência; (ii) a data do preço (atual ou no lançamento); e, (iii) o cálculo do preço de referência (menor preço, média simples ou ponderada). O valor resultante pode ser ajustado por um parâmetro específico para levar em conta a menor capacidade econômica do país em relação aos países de referência. Além disso, os países europeus tendiam a selecionar como países de referência aqueles que compartilhavam semelhanças econômicas, proximidade geográfica ou disponibilidade de informações sobre preços. Na Estônia, por exemplo, o PRE é usado para medicamentos de referência reembolsados e genéricos, toma como referência todos os estados-membros da União Europeia, mas examina explicitamente os preços da Letônia, Lituânia e Hungria. A Letônia e a Lituânia foram escolhidas por serem os países mais próximos, com situação econômica, estrutura populacional e *status* epidemiológico semelhantes. A Hungria foi escolhida por possuir um procedimento de preços semelhante¹.

As políticas voltadas para o controle de preços de venda ao consumidor podem ainda estar sujeitas a controle das margens de comercialização, a definição de critérios de fixação dos preços iniciais de venda e regras para reajustes futuros de preços. Em Portugal, o sistema nacional de saúde negociava o preço com o laboratório e estabelecia o preço de venda ao consumidor, controlando as margens de comercialização. Além disso, os preços eram revistos anualmente de acordo com a variação da inflação, podendo haver anos em que a revisão não era autorizada²⁰.

Vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de regulação de preços de medicamentos nos países europeus

Segundo Simoens¹⁵, os PF dos genéricos variavam substancialmente tanto entre países quanto dentro de um mesmo país, o que sugeria que os preços não apenas refletiam os custos de produção subjacentes, mas que também eram influenciados pelo

ambiente regulatório em torno do registro, precificação, reembolso e distribuição. Wouters e Kanavos¹⁷ observaram que os PF e de varejo de uma amostra de genéricos variaram muito entre sete países europeus. Dinamarca e Suécia tinham os preços mais baixos entre os sete países, enquanto França e Itália tinham os mais altos na maioria dos índices ponderados. Os autores verificaram que: (i) a variação de preços diferia entre os grupos terapêuticos e devido a diferenças na regulação das margens de atacadistas e varejistas; e (ii) os pacientes tendiam a consumir mais dos medicamentos que eram mais baratos em seus países.

Foi observado ainda que países que não exigiam explicitamente que os genéricos fossem precificados a uma determinada porcentagem mais baixa relatavam diferenças consideráveis de preço em relação aos de referência (por exemplo: Holanda e Eslováquia), e atribuíam isto à concorrência. Além disso, a penetração dos genéricos era mais bem-sucedida em países com livre precificação do que com regulação. Isto ocorria porque, em países com livre mercado, os fabricantes dos medicamentos de referência podiam cobrar preços mais elevados, antes e depois da expiração da patente, atraindo a entrada de genéricos. Os genéricos, por sua vez, eram capazes de aumentar seu *market-share* oferecendo reduções de preço. A principal conclusão foi que, se por um lado, a diferença de preço entre genéricos e de referência tendia a ser maior em países de preços livres devido à concorrência, por outro, a regulação tendia a reduzir o preço do medicamento de referência sobre seu ciclo de vida, o que desencorajava a entrada de genéricos^{15,16}.

Além disso, Dylst e Simoens¹⁴ observaram que os níveis mais altos de preços dos genéricos estavam no Reino Unido, França, Holanda e Alemanha, e isto ocorria porque a concorrência entre os fabricantes de genéricos assumia a forma de descontos para a cadeia de distribuição. Segundo os autores, este tipo de concorrência não é transparente para os atores do mercado e não é justa, pois atacadistas e varejistas são recompensados por sua capacidade de negociar descontos em preços artificiais, tendendo a superestimar o preço dos genéricos. Por causa disso, a França passou a regular o tamanho desses descontos. Por outro lado, os autores observaram que a concorrência de preços de genéricos é transparente para todos os atores do mercado, garantindo que os preços pagos reflitam o valor real do produto e sendo capazes de reduzir os preços de medicamentos de referência.



Quanto aos problemas referentes à utilização do PRE, notou-se que, na Alemanha, algumas empresas haviam decidido manter altos os preços de alguns medicamentos, apesar dos preços de referência interna (PRI) serem mais baixos, o que levava a perda subsequente de participação no mercado. Isto ocorreu porque as empresas sabiam que os preços neste país mais tarde se tornariam referências para outros países. Desse modo, ao manter os preços altos na Alemanha, as empresas eram capazes de obter preços mais altos em outros países. Portanto, uma consequência do PRE é pressionar os países selecionados como referência a manter preços altos¹.

Quanto à utilização do preço de referência para reembolso (PRR), Brekke et al.¹³ observaram que, na Noruega, este mecanismo era capaz de reduzir significativamente os preços de medicamentos de marca e de genéricos no grupo de referência, dado que este mecanismo visa estimular a concorrência e assim torna a demanda por medicamentos mais elástica. Enquanto isso, com o *price-cap* (PC), que era obrigatório apenas para os medicamentos de marca, foi observada uma grande redução de preço nos genéricos, enquanto os de marca obtinham apenas reduções abaixo do teto. Com isto, Brekke et al.¹³ sugeriram que o PRR era mais eficaz do que o PC na redução dos preços.

A regulação de preços nos países em desenvolvimento: América Latina, África e Ásia

Nesta seção são discutidos modelos regulatórios de preços de medicamentos em PED. Nesses países, os gastos com medicamentos representam 25-66% do total dos gastos públicos e

privados em saúde e, portanto, representam a maior despesa familiar após alimentação²¹. A maior parte da população desses países não é portadora de planos de saúde e depende do sistema público para o acesso a medicamentos. O mecanismo de reembolso fortemente utilizado nos sistemas europeus, quando o setor público arca com a despesa ou parte dela (copagamento), é tanto um regulador eficiente de preços quanto um estimulador do aumento da participação dos genéricos no mercado. A ausência desses mecanismos nos PED, ou em parte deles, mostra a importância da regulação de preços dos medicamentos.

Todavia, como destacaram Kaplan et al.¹⁹ e Ali e Yahia²², estudos publicados sobre a forma como os governos dos PED regulam os preços dos medicamentos são relativamente escassos. No Quadro 2 são apresentados alguns modelos de regulação que vigoram em PED.

Como consta no Quadro 2, na Colômbia, são estabelecidos três regimes: (a) Liberdade Supervisionada, que aceita o preço estabelecido pelo fabricante com o compromisso de relatar variações e a determinação dos preços à *Comisión Nacional de Precios de Medicamentos* (entidade que determina o regime no qual um medicamento entra); (b) Regime de Liberdade Regulada (RLR), no qual ingressam os medicamentos que servem para proteger a saúde pública, com alta concentração de mercado ou sem substitutos ao entrar no mercado. Calcula-se um PRE (média dos três preços mais baixos dos mesmos medicamentos produzidos pela mesma empresa matriz nos países de referência e no mesmo nível da cadeia de distribuição), estabelecido como preço máximo. Em 2010, os países tomados como referência eram: Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Equador,

Quadro 2. Modelos de regulação de preços de medicamentos em países em desenvolvimento (PED).

País	Modelo de regulação
Colômbia	Desde 2006, são estabelecidos três regimes: (a) Regime de Liberdade Supervisionada; (b) RLR; (c) Regime de Controle Direto. Além do PRE, também se utiliza uma metodologia de análise de minimização de custos, selecionando medicamentos comparáveis e avaliando os custos do tratamento ¹⁸ .
México	Desde 2004, a regulação de preço máximo: (a) se aplica apenas a medicamentos protegidos por patente vendidos no setor privado; (b) tem participação voluntária dos fabricantes; (c) usa o PRE para estabelecer o limite para o PMVP; (d) para novos produtos sem comparadores, permite que o fabricante defina o preço, sujeito a reavaliação após três meses; e (e) isenta da regulação de medicamentos genéricos e de referência cujas patentes expiraram ²³ .
África do Sul	Em 1996, desenvolveu uma Política Nacional de Medicamentos, a qual levou posteriormente a medidas para o controle de preços de fabricantes, entre elas o chamado “preço único de saída”, assim como uma taxa única fixa de distribuição ou dispensação. O uso de licitações é limitado ao setor público ²⁴ .
Sudão	Em 2009, a lei que regula os preços dos medicamentos passou a ser denominada como “Lei de Medicamentos e Venenos”. Antes da comercialização, um medicamento deve ser registrado no NMPB, o qual aprova um preço C&F. Com base no C&F total, o NMPB fixa as porcentagens máximas de <i>mark-up</i> (margem para cobrir os custos fixos e o lucro) para todos os medicamentos em duas etapas de distribuição: atacadista, 15% dos custos totais, e varejista, 20% do preço do atacadista ²² .
China	Segundo Tang et al. apud Kaplan et al. ¹⁹ , em 2006, o mecanismo para definir o preço máximo de varejo baseava-se em: i) custo de produção; ii) <i>spread</i> de preço de atacadista estabelecido pelo governo; e iii) preços de produtos comparáveis no mercado. Porém, os preços são estabelecidos no nível desejado pelos fabricantes.
Filipinas	Em 2008, foi assinada a política de controle de preços de medicamentos, com a definição de um preço máximo de varejo para uma lista de medicamentos que se enquadram na <i>Universally Accessible Cheaper and Quality Medicine Act of 2008</i> . Medicamentos de marca sob patente eram o principal alvo das leis de controle de preços ¹⁹ .
Índia	Em 2012, a Índia aprovou uma nova política de preços projetada para aumentar o número de medicamentos essenciais com controle de preços. A legislação é projetada para reduzir os preços de medicamentos de marca. Sob a nova política, um sistema PRI, o preço-limite de um medicamento em particular é calculado pela média dos preços de todas as marcas com mais de 1% de participação de mercado ¹⁹ . Ademais, os preços dos medicamentos que não estão com controle de preços também são regulados até certo ponto, em que o governo garante que os preços não aumentem em mais de 10% em um ano ²⁵ .
Tailândia	Emprega algumas políticas para controlar indiretamente os preços e despesas de medicamentos no setor público, como: a implementação da Lista Nacional de Medicamentos, os Esquemas Nacionais de Seguro de Saúde e a utilização do Grupo Relacionado a Medicamentos para reembolsar as despesas de internação de funcionários do governo ²⁶ .

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

PRE: Preço de referência externa; RLR: Regime de Liberdade Regulada; C&F: custo e frete; PMVP: Preço máximo de venda ao público; NMPB: *National Medicines and Poisons Board*; PRI: Preços de referência interna.



México, Panamá, Peru e Uruguai; (c) Caso um medicamento na RLR exceda o preço limite, ele passa para o Controle Direto, no qual se define diretamente um limite para o preço máximo de venda ao público (PMVP) com base no PRE¹⁸.

No México, a regulação de preço máximo é administrada pelo Ministério da Economia, com as características apresentadas no Quadro 2. Os genéricos são isentos dessa regulação, pois argumenta-se que a concorrência elimina a lógica da regulação²³. Porém, embora a oferta de genéricos no país tenha aumentado significativamente nos anos 2000, a sua participação permaneceu baixa em comparação com outros países, em parte devido aos preços altos²⁷. Além disso, são definidos três preços: (i) o PRE, calculado como a média ponderada dos PF do trimestre anterior nos seis países em que o produto possui a maior penetração de vendas. O fabricante deve submeter ao Ministério da Economia a cada ano o PRE, que está sujeito a verificação anual por um auditor externo; (ii) o preço de referência para venda ao público (PRVP), decorrente da multiplicação do PRE por 1,72, e convertido em pesos usando a taxa de câmbio média calculada pelo Banco Central do México correspondente ao período em que o PRE foi calculado; (iii) o PMVP, preço permitido para um medicamento sob patente definido pelo fabricante e impresso na etiqueta do produto. Se o PMVP ou os aumentos propostos resultarem em um PMVP maior que o PRVP, o primeiro deverá se ajustar para baixo em relação ao PRVP. A *Procuraduría Federal del Consumidor* é a responsável por garantir o cumprimento dos preços máximos estabelecidos e monitorar a adesão das farmácias à lei²³.

Na África do Sul, como mencionado no Quadro 2, a partir da Política Nacional de Medicamentos, foi sinalizada uma série multifacetada de intervenções para reduzir os preços dos medicamentos e melhorar as práticas de prescrição e distribuição. O preço único de saída é o único preço pelo qual os fabricantes podem vender o medicamento a qualquer entidade que não seja o Estado, e uma única taxa fixa de distribuição ou dispensação destinava-se a controlar os custos na cadeia de distribuição²⁴.

No Sudão, além das informações presentes no Quadro 2, o certificado do medicamento era válido por cinco anos, sendo permitidas alterações nos preços em resposta a mudanças nas circunstâncias econômicas, como flutuações na taxa de câmbio e ajustes na inflação. O governo tributava 1,5% dos preços de compra no caso dos varejistas e cobrava um imposto de *mark-up* de 15,0% a ser pago pelos importadores. Os importadores eram obrigados a estampar o preço nas embalagens. No setor público, as compras eram realizadas pela *Central Medical Supplies Public Corporation (CMSPC)*, sendo o preço custo e frete (C&F) determinado pelo Comitê de Licitação. Os produtos da CMSPC eram vendidos para instituições de saúde públicas e privadas com um *mark-up* de 20,0% e 12,0% para os *Revolving Medicine Funds* nos níveis estaduais. Cada nível adicionava seu *mark-up* antes que os medicamentos fossem vendidos aos consumidores²².

Segundo Tang et al. apud Kaplan et al.¹⁹, em 2006, na China, os hospitais tinham o monopólio da compra de medicamentos e suas finanças dependiam fortemente da venda de medicamentos. Para aliviar o ônus das despesas médicas e garantir a implementação do

plano de seguro médico, eram regulados os preços de varejo dos medicamentos qualificados para o programa e incluídos no *National Basic Medical Insurance Scheme Drug Catalogue*.

Em 2012, a Índia aprovou, como mencionado no Quadro 2, a Política Nacional de Precificação de Produtos Farmacêuticos. Dos novos medicamentos incluídos nessa política, 348 são definidos como essenciais. Com a prerrogativa de incentivar o investimento, esta política estabelece que medicamentos patenteados sob o *Indian Patents Act* de 1970, e que são resultado de produtos ou processos endógenos, ficam isentos de controle de preços por um período de cinco anos, assim como uma formulação que envolve um novo sistema de entrega desenvolvido por meio de P&D endógena^{19,28}.

Na Tailândia, em 2006, cerca de 60% dos medicamentos no país eram importados. Ademais, a aquisição dos hospitais públicos ocorria por meio de mecanismos de compra em grupo, e os preços de varejo estabelecidos não eram controlados pelo governo, mas as empresas notificavam as autoridades os aumentos de preços. Os *mark-ups* nos genéricos eram consideravelmente mais altos do que nos medicamentos de marca, no entanto, os preços dos medicamentos de marca eram mais de quatro vezes superiores aos dos genéricos²⁶.

DISCUSSÃO

A análise da regulação de preços de medicamentos no Brasil, em perspectiva com a literatura internacional, fornece alguns exemplos e pontos para reflexão que podem gerar melhorias na regulação em vigor. Por exemplo, enquanto no Brasil não há distinção na regulação de preços para produtos inovadores desenvolvidos internamente, a Índia, como mostrado acima, deixa isentos de controle de preços por um período de cinco anos os produtos ou processos desenvolvidos endogenamente e o mesmo ocorre para formulações com um novo sistema de entrega desenvolvido por meio de P&D endógena^{19,28}. Isso mostra que a regulação atual de preços de medicamentos no Brasil não gera incentivos para que se realizem esforços inovativos no país. Assim, o exemplo da Índia mostra que a regulação de preço brasileira perde a oportunidade de estimular a entrada de medicamentos inovadores, principalmente aqueles que são introduzidos pelas empresas brasileiras com inovações incrementais.

Outro exemplo internacional que traz reflexões sobre a regulação brasileira diz respeito à regulação de preços dos medicamentos genéricos. Na Áustria, para cada seguidor de genérico subsequente, deveria haver uma diferença de preço suficientemente grande em relação ao genérico incluído anteriormente e, além disso, o preço do medicamento de referência também deveria ser reduzido¹⁹. Desta forma, a regulação em vigor no Brasil poderia alcançar resultados mais desejáveis, em relação ao preço dos genéricos, se o diferencial de preço de entrada destes medicamentos, em relação ao medicamento de referência, fosse maior que 35% e se fosse incentivada a redução do preço dos genéricos subsequentes pela regulação.

Os dois parágrafos anteriores mostram que a regulação brasileira não está alinhada com as políticas públicas de genéricos e de



incentivo à inovação, como encontrado em alguns países. Logo, a regulação de preços não está atingindo os objetivos listados por Espin et al.¹, que indicam que um sistema ótimo de regulação de preços deve: (i) estar alinhado com os objetivos de política previamente acordados; (ii) garantir acessibilidade, sustentabilidade financeira e qualidade do produto; (iii) ser direcionado para atingir preços mais baixos do que aqueles que de outra forma prevaleceriam; (iv) ser capaz de melhorar a inovação, a disponibilidade e a produção doméstica; e (v) ser fácil, objetivo, transparente, previsível e não muito caro para administrar.

A regulação brasileira do preço dos medicamentos parece ter sido inspirada naquelas que já vigoravam nos países europeus quando foi criada a CMED. Porém, algumas recomendações têm sido propostas para que, em conjunto com a regulação de preços, ou por meio da sua modificação, países europeus com baixa participação de genéricos possam ampliar o seu uso e garantir uma melhor eficiência em seus mercados. Algumas recomendações são válidas também para o caso brasileiro, como as listadas no estudo da *Medicines for Europe*³⁰, resumidas no Quadro 3.

Foi observada uma grande preocupação no estudo da *Medicines for Europe*³⁰ para que a redução de preços dos genéricos não leve ao desabastecimento de medicamentos, devendo haver equilíbrio entre disponibilidade e preço. Este não parece ser o caso do Brasil, sobretudo observado o grande número de fornecedores atuando no mercado varejista²⁹. Além disso, tanto a vinculação do preço dos genéricos aos medicamentos de referência como a própria margem administrada no Brasil foram recomendadas a outros países. Para uma parte dos países europeus foi recomendado reduzir a margem.

No México, por exemplo, acreditava-se que os preços dos genéricos poderiam ser definidos pela concorrência, sem necessidade de regulação²³. Entretanto, a consequência disto foi um baixo mercado de genéricos no país devido aos altos preços²⁷, situação distinta dos países europeus, talvez devido às diferenças dos mercados e formas de regulação. Também foram observadas críticas à aplicação do reajuste anual do preço para os genéricos, em que se assume que o preço dos genéricos já está vinculado ao preço do medicamento de referência. Deste modo, desde que exista um método de reajuste anual de preços para o medicamento de referência, qualquer alteração no preço deste já afetará o preço do respectivo genérico³⁰.

Brekke et al.¹³ mostraram que, na Noruega, quando vigorava o PC (compulsório apenas para o medicamento de referência), o preço do medicamento de referência tendia a flutuar próximo ao teto, enquanto o do genérico se reduzia bastante. O PC é utilizado no

Brasil para o reajuste de preços de medicamentos genéricos e de referência. Entretanto, os medicamentos de referência têm mantido seus preços mais próximos ao teto do que os genéricos, que tendem a descolar o seu preço praticado do PMC²⁹. Desta maneira, a revisão de preços para os genéricos por PC no Brasil, pode estar levando à não efetividade da regulação atual.

Foram observadas outras críticas ao modelo de reajuste anual de preços no Brasil, principalmente no tocante à determinação dos fatores e à falta de clareza na forma como são calculados. Como mostraram Dias et al.⁸, na determinação do Fator X, quanto menor a produtividade estimada, maior o aumento permitido. Isto pode ser um problema, pois, de certa forma, a regulação não está incentivando as empresas a ampliarem a sua produtividade, visando obter reajustes maiores. Na determinação do Fator Y, os valores negativos são acumulados e descontados em momentos futuros de aumento dos custos de produção. Para os genéricos, os custos de produção tendem a diminuir com o tempo, o que pode estar contribuindo para a determinação de PMC mais elevados. Podem ainda existir outros fatores contribuindo para a queda de custos, que estão sendo acumulados e não descontados, levando a, mais uma vez, o descolamento do PMC dos preços praticados no mercado.

Além disso, como já mencionado, não há nenhum monitoramento dos preços nos pontos de venda pela CMED¹² para checar esses descolamentos, cabendo apenas ao órgão de proteção e defesa do consumidor fiscalizar as relações de consumo³¹. Todavia, o processo de fiscalização tende a ocorrer apenas quando há reclamação por parte dos consumidores³¹.

A principal crítica, no caso do Brasil, à utilização do PRE é quanto à seleção dos países utilizados como referência. Todos possuem um nível de renda mais elevado, e não são consideradas nem a proximidade geográfica nem as semelhanças econômicas, sanitárias e de desembolso, não refletindo a dinâmica do mercado nacional. As discussões sobre este ponto deixam bem evidente a necessidade de aceitar as particularidades de cada país na determinação dos preços dos medicamentos. A Colômbia, por exemplo, em 2010, já utilizava como referência países com maior proximidade geográfica e semelhanças econômicas¹⁸, devendo este ponto ser revisado na regulação em vigor no Brasil. Além disso, em 2013, a Colômbia realizou um projeto técnico para propor mudanças na regulação em vigor³², mostrando a importância de que sejam feitos estudos destinados a verificar a efetividade do modelo regulatório e que sejam modificados fatores que impeçam essa maior efetividade.

Quadro 3. Recomendações para ampliar o mercado de genéricos na Europa.

País	Recomendações de política	
Bulgária	Evitar, ou pelo menos otimizar, a vinculação de preço dos genéricos (a relação de preço com o medicamento de referência é de 30%, sugerindo-se que esta porcentagem seja reduzida).	Evitar, ou otimizar, a utilização do PRE para os genéricos.
França	Evitar reduções de preços para os genéricos (que recebe 60% do preço do medicamento de referência antes da expiração da patente).	Evitar, ou otimizar, a utilização do PRE para os genéricos.
Portugal	Limitar a redução do preço dos novos genéricos a 65% do preço do medicamento de referência.	Abolir a revisão anual de preços de genéricos.

Fonte: Elaborado pelos autores segundo *Medicines for Europe*³⁰, 2020.
PRE: Preço de referência externa.



Por fim, há críticas ao modelo de concorrência por descontos na cadeia de distribuição, mostrando-se que estes levam a preços mais altos do que aqueles que vigorariam na concorrência por preço¹⁴. No Brasil, este é o tipo de concorrência que tem se observado para os genéricos. Porém, tendo em vista as críticas sobre a falta de clareza dos preços reais quando vigora este tipo de concorrência, deveria se observar de que modo isto pode estar atrapalhando o crescimento da participação dos genéricos no mercado nacional e, até mesmo, levando à prática de preços mais elevados. Deveria haver maior controle da agência reguladora no que diz respeito a este ponto e, talvez, ser estabelecida algum tipo de regulação a estes descontos na cadeia de distribuição.

CONCLUSÕES

O modelo regulatório de preços de medicamentos no Brasil está em vigor há 16 anos sem quaisquer alterações significativas.

REFERÊNCIAS

1. Espin J, Rovira J, Labry AO. WHO/HAI project on medicine prices and availability: review series on pharmaceutical pricing policies and interventions: working paper 1: external reference pricing. Geneva: World Health Organization; 2011.
2. Hasenclever L, coordenador. Diagnóstico da indústria farmacêutica brasileira. Brasília: Representação da Unesco do Brasil; 2002.
3. Sood N, Vries H, Gutierrez I, Lakdawalla DN, Goldman DP. The effect of regulation on pharmaceutical revenues: experience in nineteen countries. *Health Aff.* 2008;27(Supl.1):125-37. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.28.1.w125>
4. Nóbrega OT, Marques AR, Araújo ACG, Karnikowski MGO, Naves JOS, Silver LD. Retail prices of essential drugs in Brazil: an international comparison. *Rev Panam Salud Publica.* 2007;22(2):118-23.
5. Brasil. Decreto Nº 68.806, de 25 de junho de 1971. Institui a Central de Medicamentos (CEME). *Diário Oficial União.* 25 jun 1971.
6. Kornis GEM, Braga MH, Fagundes M, Paula PAB. A regulação em saúde no Brasil: um breve exame das décadas de 1999 a 2008. *Physis.* 2011;21(3):1077-102. <https://doi.org/10.1590/S0103-73312011000300017>
7. Sarai L, Pscheidt KR. Regulação de preços de medicamentos: o estado está no caminho certo? *Rev Direito Econ Socioambiental.* 2018;9(2):140-72. <https://doi.org/10.7213/rev.dir.econ.soc.v9i2.14723>
8. Dias LLS, Santos MAB, Pinto CDBS. Regulação contemporânea de preços de medicamentos no Brasil: uma análise crítica. *Saude Deb.* 2019;43(121):543-58. <https://doi.org/10.1590/0103-1104201912120>
9. Brasil. Lei Nº 10.742, de 6 de outubro de 2003. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos CMED e altera a lei Nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. *Diário Oficial União.* 7 out 2003.
10. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Resolução Nº 1, de 27 de fevereiro de 2004. Estabelece os critérios de composição de fatores para o ajuste de preços de medicamentos. *Diário Oficial União.* 1 mar 2004.
11. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Resolução Nº 2, de 5 de março de 2004. Aprova os critérios para definição de preços de produtos novos e novas apresentações de que trata o artigo 7 da lei Nº 10.742, de 6 de outubro de 2003. *Diário Oficial União.* 6 maio 2004.
12. Miziara NM, Coutinho DR. Problemas na política regulatória do mercado de medicamentos. *Rev Saude Publica.* 2015;49:1-6. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2015049005779>
13. Brekke KR, Grasdal AL, Holmas TH. Regulation and pricing of pharmaceuticals: reference pricing or price cap regulation? *Eur Econ Review.* 2009;53(2):170-85. <https://doi.org/10.1016/j.eurocorev.2008.03.004>
14. Dylst P, Simoens S. Generic medicine pricing policies in Europe: current status and impact. *Pharmaceuticals.* 2010;3(3):471-81. <https://doi.org/10.3390/ph3030471>
15. Simoens S. A review of generic medicine pricing in Europe. *Gener Biosim Init J.* 2012;1(1):8-12. <https://doi.org/10.5639/gabij.2012.0101.004>
16. Vogler S. The impact of pharmaceutical pricing and reimbursement policies on generics uptake: implementation of policy options on generics in 29 european countries: an overview. *Gener Biosim Init J.* 2012;1(2):44-51. <https://doi.org/10.5639/gabij.2012.0102.020>
17. Wouters OJ, Kanavos PG. A comparison of generic drug prices in seven european countries: a methodological analysis. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):1-7. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2184-5>



18. Vacca C, Acosta A, Rodriguez I. Precios de referencia internacional y análisis de costo minimización para la regulación de precios de medicamentos en Colombia. *Val Health*. 2011;14(1):s16-9. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.034>
19. Kaplan W, Wirtz V, Nguyen A, Ewen M, Vogler S, Laing R. Policy options for promoting the use of generic medicines in low- and middle-income countries. Amsterdam: Health Action International; 2016.
20. Rêgo ECL. Políticas de regulação do mercado de medicamentos: a experiência internacional. *Rev BNDES*. 2000;7(14):367-99.
21. Babar ZUD, Ramzan S, El-Dahiyat F, Tachmazidis I, Adebisi A, Hasan SS. The availability, pricing, and affordability of essential diabetes medicines in 17 low-, middle-, and high-income countries. *Front Pharmacol*. 2019;10:1-10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01375>
22. Ali GKM, Yahia AY. Controlling medicine prices in Sudan: the challenge of the recently established medicines regulatory authority. *East Mediterr Health J*. 2012;18(8):811-20. <https://doi.org/10.26719/2012.18.8.811>
23. Moïse P, Docteur E. Pharmaceutical pricing and reimbursement policies in Mexico. Paris: Organization for Economic Co-operation and Development; 2007.
24. Gray AL. Medicine pricing interventions: the South African experience. *Southern Med Review*. 2009;2(2):15-9.
25. Kohli S. National pharmaceutical policy 2012. *SpicyIP*. 23 dez 2012[acesso 11 out 2019]. Disponível em: <https://spicyip.com/2012/12/national-pharmaceutical-policy-2012.html>
26. Sooksriwong C, Yoongthong W, Suwattanapreeda S, Chanjaruporn F. Medicine prices in Thailand: a result of no medicine pricing policy. *Southern Med Review*. 2009;2(2):10-4.
27. Pier EG, Lloréns MB. Trabajando por la salud de la población: propuestas de política para el sector farmacéutico. Ciudad de México: Fundación Mexicana para la Salud; 2011.
28. Department of Pharmaceuticals (IN). National pharmaceuticals pricing policy, 2012. New Delhi: Department of Pharmaceuticals; 2012.
29. Souza CMA. A regulação do preço dos medicamentos genéricos no Brasil [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2020.
30. Medicines for Europe. Country specific market access policies 2018. Brussels: Medicines for Europe; 2018[acesso 15 set 2019]. Disponível em: https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2018/05/20180524-Medicines-for-Europe-recommendations_V1.0.pdf
31. Brasil. Decreto Nº 2.181, de 20 de março de 1997. Dispõe sobre a organização do sistema nacional de defesa do consumidor, SNDC, estabelece as normas gerais de aplicação das sanções administrativas previstas na lei Nº 8.078, de 11 de setembro de 1990, revoga o decreto Nº 861, de 9 julho de 1993, e dá outras providências. *Diário Oficial União*. 21 mar 1997.
32. Consultor Salud. Así quedaría control de precio de medicamentos. *Consultor Salud*. 11 abr 2013[acesso 3 abr 2020]. Disponível em: <https://consultorsalud.com/asi-quedaria-control-de-precio-de-medicamentos-2/>

Contribuição dos Autores

Miranda C - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Paranhos J, Hasenclever L - 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.

Painel de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos no Brasil

Market authorization scenario for synthetic and semisynthetic drug products in Brazil

Juçara Ribeiro Franca* 

Ana Cerúlia Moraes Carmo 

Raphael Sanches Pereira 

RESUMO

Introdução: O registro sanitário é a autorização governamental necessária para que um medicamento possa ser comercializado no Brasil. As exigências relacionadas ao registro sanitário foram reestruturadas a partir de 1999 com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e com a instituição da Política Nacional de Medicamentos Genéricos. **Objetivo:** Cerca de 20 anos após a implementação desta política e a criação da Anvisa, este trabalho objetivou descrever o cenário atual de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos, a fim de fornecer subsídios para a tomada de decisão dos agentes reguladores e regulados. **Método:** Para realizar o levantamento dos dados referentes aos produtos registrados, foi utilizado o Sistema de Produtos e Serviços sob a Vigilância Sanitária (Datavisa), que é de acesso exclusivo aos servidores da Anvisa. **Resultados:** Foram localizados 6.454 processos de registros de medicamentos sintéticos e semissintéticos válidos, que correspondem a 7.721 produtos diferentes. Mais de 80,0% dos produtos registrados são genéricos ou similares. As empresas nacionais desempenham papel importante no mercado farmacêutico brasileiro, porém ainda é possível identificar dificuldades relacionadas à inovação. Dentre as principais categorias registradas, estão os medicamentos isentos de prescrição médica, os antibacterianos de uso sistêmico, os medicamentos que atuam no sistema nervoso central, os agentes antineoplásicos e os medicamentos para tratamento de síndrome metabólica. As doenças tratadas por esses medicamentos possuem alta prevalência na população brasileira. **Conclusões:** Os dados apresentados demonstram a efetividade das políticas adotadas e podem ser utilizados na elaboração de novas políticas relacionadas à regularização de medicamentos no Brasil.

PALAVRAS-CHAVE: Registro; Medicamentos Genéricos; Medicamentos Similares; Medicamento Novos; Política Nacional de Medicamento Genéricos; Anvisa

ABSTRACT

Introduction: Market authorization is the government approval needed for drug product commercialization in Brazil. The requirements for market authorization were reorganized in 1999, when the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa) was created and, also, when the National Police for Generic Drugs was implemented. **Objective:** About 20 year after the implementation of the Police and the creation of Anvisa, this work aimed to describe the current scenario of market authorization for synthetic and semisynthetic drug products. This scenario aims to aid the decision-making process of regulators and regulated. **Method:** We used the System of Product and Services under Health Surveillance (Datavisa) to perform the data survey regarding valid market authorizations. Access to this database is exclusive to Anvisa's employees. **Results:** We found 6,454 valid market authorizations, accounting for 7,721 different drug products. More than 80.0% of the market authorizations are for generic and similar drug products. The national companies play an important role in the Brazilian pharmaceutical market, but we still identified some difficulty related to innovation. Among the main approved categories, we could find several over-the-counter drug products and, also, antibacterials for systemic use, drug

Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Brasília, DF, Brasil

* E-mail: jucara.franca@anvisa.gov.br

Recebido: 21 jul 2020

Aprovado: 19 jan 2021



products with action in the central nervous system, antineoplastic agents, and drug product for management of metabolic syndrome. The diseases treated by these drugs are highly prevalent in Brazil. **Conclusions:** The data showed the effectiveness of the adopted policies and can be used in the formulation of new policies related to the regularization of drug product in Brazil.

KEYWORDS: Market Authorization; Generic Drug Products; Similar Drug Products; New Drug Application; National Police for Generic Drugs; Anvisa

INTRODUÇÃO

O mercado farmacêutico do Brasil ocupa uma posição de destaque no comércio mundial de medicamentos, podendo chegar à quinta colocação no *ranking* mundial até 2023. Neste ano, espera-se que este mercado movimente entre US\$39 bilhões e US\$43 bilhões, com a venda de 238 milhões de unidades¹.

Para que esses produtos possam ser comercializados, é necessária a obtenção do registro sanitário. De acordo com a Lei n° 6.360, de 23 de setembro de 1976², o registro é uma “inscrição, em livro próprio após o despacho concessivo do dirigente do órgão do Ministério da Saúde, sob número de ordem, dos produtos de que trata esta Lei, com a indicação do nome, fabricante, da procedência, finalidade e dos outros elementos que os caracterizem”. Em outras palavras, registro de um medicamento é a autorização de um órgão governamental especializado para que um produto seja fabricado e comercializado³. Embora a obrigação de se registrar medicamento seja anterior à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), este processo foi aprimorado a partir da sua criação, por meio da Lei n° 9.782, de 26 de janeiro de 1999⁴.

Ainda no ano de 1999, foi implementada no Brasil a política de medicamentos genéricos⁵. Essa política visava estimular a concorrência comercial, melhorar a qualidade dos medicamentos e facilitar o acesso da população ao tratamento medicamentoso⁶ e foi incorporada pela Anvisa por meio de diversos atos normativos internos. Em 2004, os atos normativos referentes ao registro de medicamentos foram redefinidos por meio da política de Regulamentação de Medicamentos no Brasil, que trouxe regras mais rígidas e maiores exigências para o registro de medicamentos. Entre outros pontos, essa política é baseada no reconhecimento de três categorias principais para o registro de medicamentos sintéticos, a saber: medicamentos novos, genéricos e similares⁷. Posteriormente, os medicamentos novos foram reclassificados em novos e inovadores. As definições dessas quatro categorias de produtos são encontradas atualmente na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 200, de 26 de dezembro de 2017⁸, e estão descritas a seguir:

XXVI - medicamento genérico - medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI;

XXVII - medicamento similar - aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma

concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (Medida Provisória n° 2.190-34, de 2001);

XXVIII - medicamento novo - medicamento com Insumo Farmacêutico Ativo - IFA novo no país;

XXIX - medicamento inovador - medicamento com inovação incremental, com desenvolvimento de melhorias em relação a um medicamento já registrado no país, incluindo novos sais, isômeros ou mistura de isômeros, ésteres ou éteres de moléculas anteriormente registradas [...]

No âmbito das definições, cabe ainda incluir os medicamentos “clones”, que foram criados por meio da RDC n° 31, de 29 de maio de 2014⁹. Esta Resolução instituiu o procedimento simplificado de solicitações de registro, pós-registro e renovação de registro e definiu que o medicamento “clone” é aquele cujos relatórios técnico e clínico estão vinculados aos apresentados em um processo “matriz”, podendo divergir deste exclusivamente no que se refere ao nome de medicamento, *layout* de embalagem e informações legais presentes na bula e na rotulagem.

Ainda sobre o registro de medicamentos, é importante notar que ele é concedido com prazo definido, que pode ser de três ou de dez anos, conforme estabelecido na RDC n° 317, de 22 de outubro de 2019¹⁰. As empresas detentoras dos registros de medicamentos devem solicitar frequentemente as renovações destes registros, para atualizar as suas validades. A solicitação de renovação de registro tem prazo estipulado na Lei n° 6.360/1976² e também na RDC n° 317/2019¹⁰. Caso um detentor de registro de medicamento não solicite a renovação tempestivamente, o registro é considerado caduco e cancelado. Além disso, outros fatos podem levar ao cancelamento do registro de um medicamento, tais como: i) infrações sanitárias da parte da detentora do registro ou da fabricante do medicamento; ii) reprovação pela Anvisa do pedido de renovação de registro por motivos técnicos ou avaliação de que o medicamento não apresenta mais benefício terapêutico que supere o risco sanitário - por exemplo, por novas descobertas relacionadas à sua eficácia, segurança ou qualidade que não eram conhecidas no momento da concessão do registro; iii) pedido da empresa detentora. Assim, pode-se dizer que os medicamentos têm um



“ciclo de vida”, que se inicia com a concessão do seu registro, passa pela realização de diversas mudanças pós-registro e termina com o seu cancelamento.

Neste contexto, cerca de 20 anos após a criação da Anvisa e da política dos genéricos e após a intensificação da regulação de medicamentos no país, o objetivo deste trabalho foi apresentar um panorama geral dos medicamentos sintéticos registrados no Brasil nas categorias de novos/inovadores, genéricos e similares, de modo a dar transparência às empresas e à sociedade sobre o trabalho da Agência e a fim de fornecer subsídios para a tomada de decisão dos agentes reguladores e regulados.

MÉTODO

Para realizar o levantamento dos dados referentes aos produtos registrados, foi utilizado o Sistema de Produtos e Serviços sob a Vigilância Sanitária (Datavisa). O Datavisa é o sistema interno de informação da Anvisa, que congrega dados sobre o cadastro de produtos e empresas, além de controlar a tramitação e o arquivo dos documentos na Agência¹¹. Embora as informações obtidas a partir do sistema e apresentadas neste trabalho sejam de acesso público, por meio do site da Anvisa, a base de dados que consolida as informações é de acesso exclusivo aos servidores da Anvisa¹¹.

Para este trabalho, foram considerados os registros de medicamentos válidos e, para tanto, foram examinados os produtos que protocolaram Histórico de Mudanças do Produto (HMP) nos últimos dois anos consecutivos. Essa estratégia foi adotada porque, para se obter o número de registros válidos, é necessário considerar aqueles que foram concedidos e aqueles que estão, de fato, ativos - isto é, os que não foram cancelados nem estão caducos. A declaração da caducidade ou o efetivo cancelamento podem levar algum tempo para se concretizar, de modo que uma listagem direta dos registros “não cancelados” pode apresentar um resultado superestimado por considerar registros já em fase de cancelamento ou já caducos. Por outro lado, a RDC n° 73, de 7 de abril de 2016¹², determina que o HMP deve ser submetido anualmente, no mês de aniversário do produto, em todos os processos de registro ativos. O HMP, lista todas as mudanças realizadas ao longo do ano ou declara não ter havido mudanças pós-registro nesse mesmo período¹². Assim, uma forma eficiente de estimar o número de medicamentos registrados em um ano é a listagem de todos os HMP protocolados neste ano, visto que seu protocolo é obrigatoriamente anual para os medicamentos ativos e que não haverá protocolo de HMP para medicamentos em fase de cancelamento ou com registro caduco, mesmo que o efetivo cancelamento ainda não tenha sido publicado pela Anvisa. Neste trabalho, a listagem de HMP de dois anos consecutivos foi utilizada para possibilitar a realização de dupla conferência dos dados, reduzindo erros decorrentes da falta de protocolo do documento em um ano específico e evitar a perda de produtos que eventualmente, por algum motivo, tenham tido atraso no envio do HMP em um ano.

Os medicamentos classificados como clones foram excluídos por estarem vinculados diretamente a uma matriz, não caracterizam,

dessa forma, a variabilidade de medicamentos disponíveis no mercado. Em seguida, os dados foram tratados para inclusão dos produtos registrados no último ano, exclusão dos medicamentos cancelados no último ano e alteração dos titulares de registro dos produtos que solicitaram transferência de titularidade no último ano. Essa atualização foi realizada em 8 de abril de 2020.

Após levantamento inicial, os registros considerados válidos foram revisados para separação por forma farmacêutica, de modo que os processos que continham mais de uma forma farmacêutica foram divididos em dois ou mais produtos, a depender do número de formas farmacêuticas presentes. O motivo da divisão de produtos em formas farmacêuticas diferentes foi para equalizar os dados, visto que registros solicitados desde 11 de janeiro de 2015 são individualizados por forma farmacêutica conforme previsto na RDC n° 60, de 10 de outubro de 2014¹³, isto é, se a divisão não fosse feita, os produtos anteriores a esta data ficariam divididos de forma diferente dos posteriores.

Os produtos com registro válido foram, então, reavaliados, para inclusão da classe terapêutica, conforme sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*.

Os dados extraídos da base de dados foram organizados e tratados utilizando o *software* Microsoft Excel® versão 2002.

RESULTADOS

Foram localizados 6.454 processos de registros de medicamentos sintéticos válidos, que correspondem a 7.721 produtos diferentes. A distribuição dos produtos entre as categorias de novos/inovadores, genéricos e similares está apresentada na Tabela 1. A base de dados não permitiu que os processos de registros de medicamentos novos e inovadores fossem separados entre si. Como pode ser verificado, mais de 80,0% dos produtos registrados são cópias de outros medicamentos que já se encontravam previamente no mercado.

A distribuição de processos registrados por empresa está apresentada na Tabela 2. Pode-se verificar que cerca de 60,0% dos processos de registro ativos (4.112; 63,7%) estão concentrados em 30 empresas. A maioria dessas empresas (17) são de capital nacional.

A distribuição dos produtos registrados por forma farmacêutica está apresentada na Figura 1. Como pode ser observado na Figura 1, as formas farmacêuticas mais registradas são as de uso oral, especialmente os comprimidos revestidos (1.678; 21,7%)

Tabela 1. Número de processo de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos por categoria regulatória.

Categoria	Número de processos de registro	%
Genérico	2.819	43,7%
Similar	2.457	38,1%
Novo	1.178	18,3%
Total	6.454	100,0%

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.



Tabela 2. Distribuição de processo de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos ativos por empresa.

Categoria	Número do processo de registro	Porcentagem
Empresa 1 (Nacional)	380	5,9%
Empresa 2 (Nacional)	276	4,3%
Empresa 3 (Nacional)	265	4,1%
Empresa 4 (Nacional)	234	3,6%
Empresa 5 (Nacional)	227	3,5%
Empresa 6 (Nacional)	209	3,2%
Empresa 7 (Nacional)	193	3,0%
Empresa 8 (Nacional)	185	2,9%
Empresa 9 (Multinacional)	183	2,8%
Empresa 10 (Nacional)	175	2,7%
Empresa 11 (Nacional)	172	2,7%
Empresa 12 (Nacional)	166	2,6%
Empresa 13 (Nacional)	122	1,9%
Empresa 14 (Multinacional)	122	1,9%
Empresa 15 (Multinacional)	100	1,5%
Empresa 16 (Multinacional)	96	1,5%
Empresa 17 (Multinacional)	87	1,3%
Empresa 18 (Multinacional)	84	1,3%
Empresa 19 (Nacional)	83	1,3%
Empresa 20 (Nacional)	82	1,3%
Empresa 21 (Nacional)	81	1,3%
Empresa 22 (Multinacional)	78	1,2%
Empresa 23 (Nacional)	73	1,1%
Empresa 24 (Multinacional)	70	1,1%
Empresa 25 (Multinacional)	67	1,0%
Empresa 26 (Multinacional)	64	1,0%
Empresa 27 (Nacional)	61	0,9%
Empresa 28 (Multinacional)	61	0,9%
Empresa 29 (Multinacional)	59	0,9%
Empresa 30 (Multinacional)	57	0,9%
Outras empresas	2.342	36,3%

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

e comprimidos simples (1.336; 17,3%). Outras formas farmacêuticas, não representadas nesta figura, somam 562 produtos (7,3%).

As principais classificações terapêuticas identificadas para os produtos sintéticos registrados estão apresentadas na Tabela 3. Além dos medicamentos normalmente classificados como isentos de prescrição, tais como analgésicos (377; 4,9%), majoritariamente pirazolonas (124) e anilidas (116); os anti-inflamatórios e antirreumáticos (370; 4,8%); antifúngicos de uso dermatológico (279; 3,6%), anti-histamínicos de uso sistêmico (251; 3,3%), preparações para tosse e resfriado (224; 2,9%), chama a atenção o número de registro dos antibacterianos para uso sistêmico (732; 9,5%), em especial as fluoroquinolonas

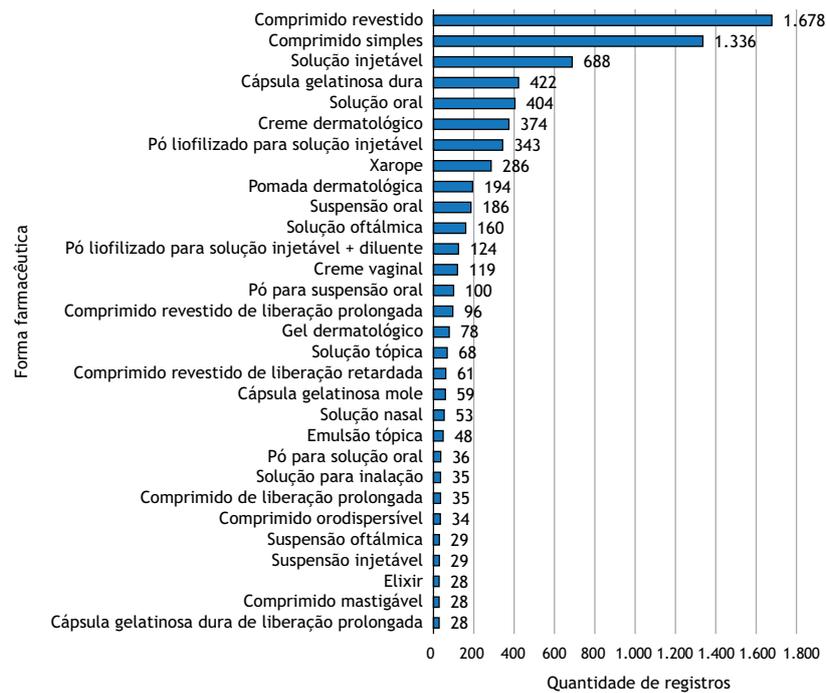
(117) e penicilinas de amplo espectro (80); os psicoalépticos (343; 4,4%), com destaque inibidores seletivos da recaptção da serotonina (155); psicolépticos (299; 3,9%), com destaque para os derivados benzodiazepínicos (89). Ainda podemos destacar os agentes antineoplásicos (298; 3,9%) e os produtos para tratamento de síndrome metabólica (agentes que atuam no sistema renina-angiotensina (223; 2,9%), diuréticos (133; 1,7%), agentes modificadores de lipídeos (132; 1,7%), betabloqueadores (124; 1,6%), medicamentos utilizados no diabetes (113; 1,5%) e terapia cardíaca (93; 1,2%).

Os principais princípios ativos isolados e as principais associações farmacêuticas registradas estão apresentados, respectivamente, nas Figuras 2 e 3. Foram encontrados 6.374 produtos (82,6%) contendo princípios ativos isolados e 1.347 associações medicamentosas (17,4%). Foram identificados 886 princípios ativos isolados diferentes e 371 associações medicamentosas diferentes. Em ambos os casos, verifica-se predominância dos medicamentos de uso esporádico, em especial, dos analgésicos, antitérmicos e antimicrobianos.

DISCUSSÃO

A concessão de registros de medicamentos de uso humano é uma das atribuições da Anvisa, estabelecidas na Lei nº 9.782/1999⁴. De acordo com os procedimentos administrativos estabelecidos pela Anvisa, os medicamentos podem ser enquadrados em diversas categorias regulatórias, incluídos medicamentos novos/inovadores, genéricos, similares, específicos, fitoterápicos, dinamizados, gases medicinais, produtos biológicos, radiofármacos e medicamentos de baixo risco sujeitos a notificação simplificada. Os medicamentos novos/inovadores, genéricos e similares compreendem os produtos cujos insumos farmacêuticos ativos são de origem sintética ou semissintética e correspondem à maioria dos produtos regulamentados pela Anvisa^{14,15}. Os produtos enquadrados nesta categoria são regulamentados pela RDC nº 200/2017⁸ e pela RDC nº 73/2016¹².

Ao possibilitar a troca de medicamentos de referência por seus genéricos, a Política Nacional de Medicamentos Genéricos trouxe maior competitividade ao mercado farmacêutico, tendo se mostrado eficaz na regulação do preço dos medicamentos e favorecendo o direito de escolha do consumidor⁶. Não se pode negar, que, ao incentivar a concorrência de produtos com patentes expiradas, a Política Nacional de Medicamentos Genéricos foi uma grande impulsionadora da indústria nacional^{16,17}. Como podemos observar na Tabela 2, a maioria das empresas detentoras de registro de medicamentos no Brasil são de capital nacional e muitas fazem parte de grandes grupos econômicos, que não foram listados no presente trabalho para evitar que as empresas pudessem ser identificadas. O crescimento das empresas nacionais, no entanto, não alterou a estrutura do mercado farmacêutico brasileiro, caracterizado como um oligopólio diferenciado¹⁶. Os dados do presente estudo demonstram que mais da metade dos processos de registro ativos estão concentrados em 30 empresas. Tais dados corroboram com os divulgados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)



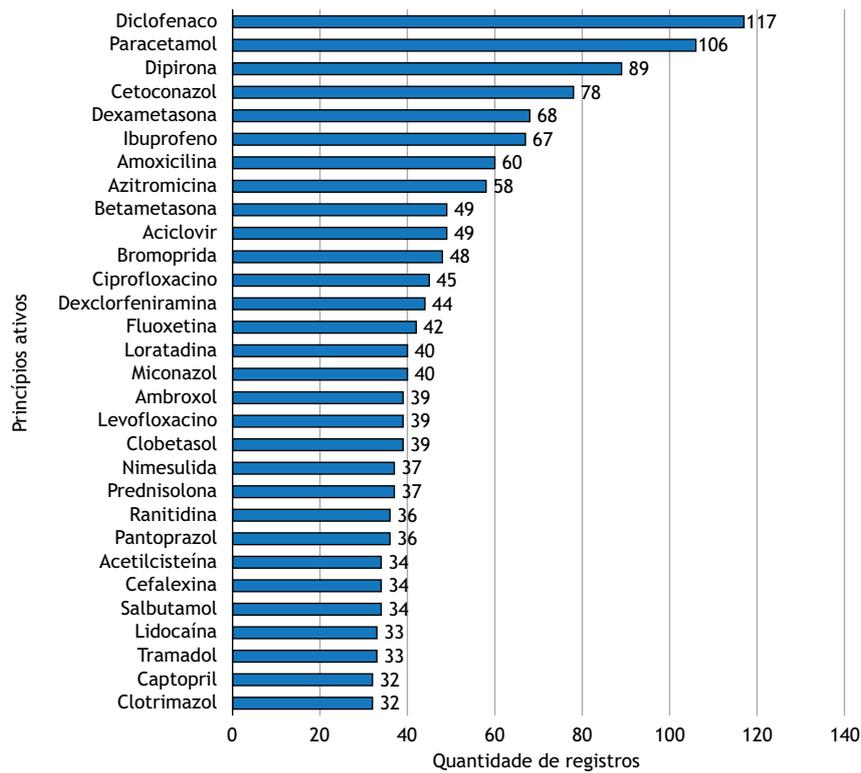
Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

Figura 1. Número de produtos sintéticos e semissintéticos registrados por forma farmacêutica.

Tabela 3. Principais classificações *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* dos produtos registrados nas categorias de medicamentos sintéticos.

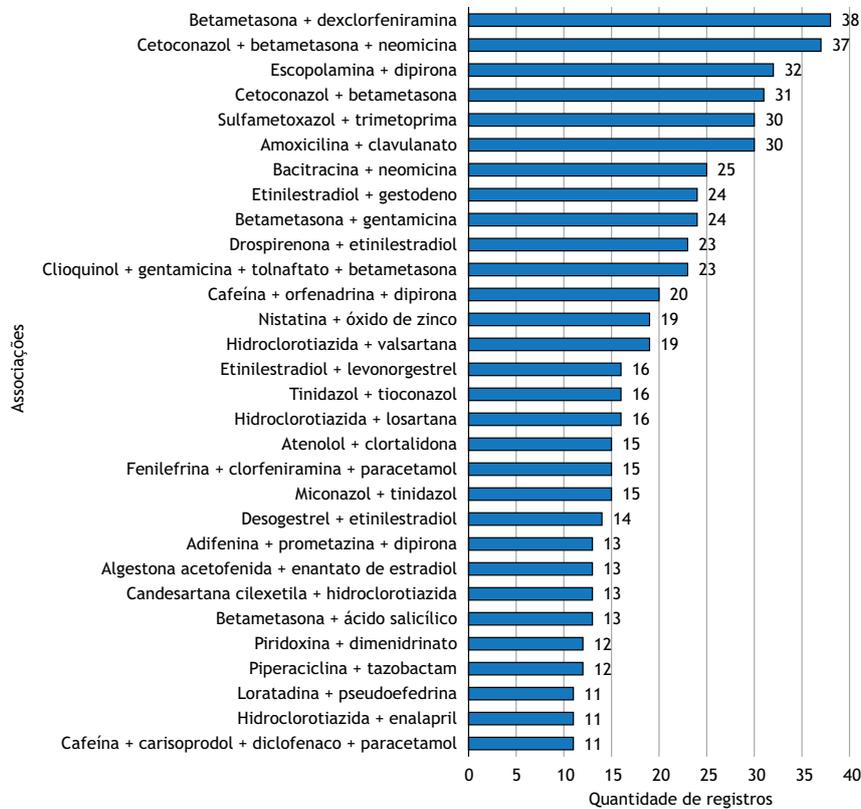
Código ATC	Classificação ATC	Nº produtos registrados	%
J01	Antibacterianos para uso sistêmico	732	9,5%
N02	Analgésicos	377	4,9%
M01	Medicamentos anti-inflamatórios e antirreumáticos	370	4,8%
N06	Psicoanalépticos	343	4,4%
N05	Psicolépticos	299	3,9%
L01	Agentes antineoplásicos	298	3,9%
D01	Antifúngicos para uso dermatológico	279	3,6%
G03	Hormônios sexuais e moduladores do sistema genital	252	3,3%
R06	Anti-histamínicos para uso sistêmico	251	3,3%
N03	Antiepilépticos	230	3,0%
D07	Preparações dermatológicas contendo corticosteroides	229	3,0%
R05	Preparações para tosse e resfriado	224	2,9%
C09	Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina	223	2,9%
S01	Oftálmicos	218	2,8%
R03	Agentes contra doenças obstrutivas das vias aéreas	181	2,3%
A03	Medicamentos para transtornos gastrointestinais funcionais	178	2,3%
A02	Medicamentos para transtornos relacionados à acidez	164	2,1%
H02	Corticosteroides para uso sistêmico	159	2,1%
C03	Diuréticos	133	1,7%
C10	Agentes modificadores de lipídeos	132	1,7%
G01	Anti-infecciosos e antissépticos ginecológicos	132	1,7%
J05	Antivirais para uso sistêmico	130	1,7%
C07	Betabloqueadores	124	1,6%
G04	Produtos urológicos	117	1,5%
A10	Medicamentos utilizados no diabetes	113	1,5%
D06	Antibióticos e quimioterápicos para uso dermatológico	97	1,3%
J02	Antimicóticos para uso sistêmico	96	1,2%
C01	Terapia cardíaca	93	1,2%
Outras classificações		1.547	20,0%
Total		7.721	100,0%

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

Figura 2. Principais Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) isolados registrados.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

Figura 3. Principais associações farmacêuticas registradas.



sobre o índice de concentração de mercado, que indicam que 78% das subclasses terapêuticas comercializadas foram classificadas como fortemente concentradas^{18,19}.

Embora tenha sido efetiva no fortalecimento da indústria farmacêutica nacional, esta política não gerou grandes estímulos à inovação no país, o que resultou nos dados observados na Tabela 1, que indicam elevado número de registros de produtos na forma de cópias. A dificuldade de inovação é também expressa nas formas farmacêuticas registradas, conforme indicam os dados apresentados na Figura 1. Formas farmacêuticas que necessitam de maior tecnologia para o seu desenvolvimento, como comprimidos e cápsulas de liberação prolongada e retardada contendo ou não microgrânulos; comprimidos orodispersíveis; adesivos transdérmicos; comprimidos mastigáveis e gomas de mascar; soluções e suspensões aerossóis; pó para inalação; implantes, dispositivo intrauterino (DIU), dispersão coloidal, correspondem a 4,1% (313 produtos) das formas farmacêuticas registradas. Se forem retirados os comprimidos e cápsulas de liberação prolongada e retardada, encontram-se apenas 189 produtos (2,4%). Esses dados reforçam a ausência de estímulo à inovação no mercado farmacêutico brasileiro. O desenvolvimento de formas farmacêuticas que diminuam o regime posológico ou que facilitem a administração é uma estratégia positiva para o aumento da adesão de pacientes ao tratamento prescrito²⁰. Ainda assim, as formas farmacêuticas mencionadas já não seriam consideradas modernas frente ao que já é discutido em relação à medicina personalizada, como a impressão de comprimidos 3D ou cápsulas contendo dispositivos eletrônicos²¹.

Na Figura 1, ainda podemos observar as principais formas farmacêuticas registradas no Brasil. Em razão da facilidade de administração e das suas comodidades, os medicamentos de uso oral são os que mais se destacam. A seguir, podemos identificar os medicamentos de uso injetável, que são utilizados principalmente em ambiente hospitalar e, embora não possuam todas as comodidades dos produtos de uso oral, por vezes são a alternativa mais adequada, por apresentarem maior velocidade de ação, maior biodisponibilidade e menor susceptibilidade ao metabolismo hepático inicial (efeito de primeira passagem). Em terceiro lugar são encontrados os medicamentos de uso tópico que, em sua maioria, são utilizados para liberação local de ativos.

No que se refere às categorias terapêuticas mais registradas no país (Tabela 3), destaca-se, em primeiro lugar, antibacterianos de uso sistêmico, principalmente as fluoroquinolonas e penicilinas de amplo espectro. Dados de consumo demonstram consonância com o registro de tais classes de antimicrobianos. Em levantamento realizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o Brasil apresenta uma média de uso de antibacterianos de uso sistêmico (ATC J01) correspondente a 22,75 doses por dia, superior à média europeia e de outros países americanos. As penicilinas foram o grupo de antibióticos mais frequentemente consumidos, representando 53% consumo total, enquanto as quinolonas representam 12% do consumo total desses produtos²². Os antimicrobianos de uso sistêmico também estão listados entre os principais ativos registrados, conforme pode ser verificado nas Figuras 2 e 3. Embora sejam medicamentos sob prescrição médica, até 2011

estes produtos podiam ser adquiridos em farmácias sem retenção de receita. Os dados apresentados aqui indicam a alta disponibilidade deste tipo de medicamento no mercado e reforçam a necessidade de políticas de controle do uso de antimicrobianos, tais como a RDC n° 20, de 5 de maio de 2011²³, como estratégia de prevenção à resistência antimicrobiana.

Outras categorias de destaque são os medicamentos para o tratamento do sistema nervoso central - os psicoanalépticos e os psicolépticos ocupam respectivamente a quarta e a quinta posições na Tabela 3, com destaque para a fluoxetina na Figura 2. Esses dados estão de acordo com as informações apresentadas pela OMS que indicam alta prevalência de distúrbios psiquiátricos na população brasileira. De acordo com a instituição, o Brasil lidera o *ranking* mundial na prevalência de transtorno de ansiedade (9,3%) e é o quinto na prevalência de depressão (5,8%)^{24,25}. Outra classe terapêutica que merece destaque são os agentes antineoplásicos, a sexta categoria terapêutica mais registrada no país. Os dados corroboram com as informações encontradas na literatura de que o câncer é uma das principais causas de morte no Brasil²⁶ e no mundo^{27,28}. Ainda, pode-se destacar o registro de produtos de classes terapêuticas relacionadas ao tratamento de síndrome metabólica (antilipêmicos, anti-hipertensivos e medicamentos para tratamento do diabetes), com destaque para as associações de hidroclorotiazida a outros anti-hipertensivos (Figura 3), justificada pela alta prevalência desta síndrome na população (de 12,3% a 44,6%, na América do Sul, a depender do critério utilizado)²⁹.

Tanto na Tabela 3 como nas Figuras 2 e 3, podemos identificar a presença de diversas classes de produtos e de princípios ativos categorizados habitualmente como medicamentos isentos de prescrição (MIP). Destacamos a presença de analgésicos, como o paracetamol e a dipirona, de anti-inflamatórios, como o ibuprofeno, e de antifúngicos para o uso tópico, como cetoconazol e miconazol. Esses medicamentos são utilizados para o tratamento de sintomas comuns a diversas doenças, tais como febre, inflamação, dor de cabeça e dores em geral. De acordo com dados do IQVIA, os MIP representam 31% do mercado farmacêutico brasileiro³⁰. Considerando este cenário, há iniciativas sendo tomadas para simplificação de registro desses medicamentos. A principal delas é a inclusão de alguns desses produtos (medicamentos à base de paracetamol - solução, suspensão e comprimidos, nitrato de miconazol - todas as formas farmacêuticas registradas - e cetoconazol - creme) na lista de produtos de baixo risco, sujeitos a notificação simplificada, conforme sugerido na Consulta Pública n° 819, de 1° de junho de 2020³¹. Como descrito previamente, esses ativos se encontram na lista de produtos com alto número de processos de registro. Essa simplificação de processo não deve ser encarada como mero estímulo a novos registros ou mesmo como uma justificativa para a redução da qualidade dos produtos. Trata-se, na verdade, de uma racionalização dos processos de trabalho, na qual a força de trabalho disponível na Anvisa será destinada para a avaliação de processos mais complexos e de maior risco sanitário. Importante esclarecer que os produtos sujeitos a notificação simplificada devem cumprir com os mesmos requisitos de qualidade estabelecidos para os medicamentos registrados.



Entre as limitações deste estudo, podemos destacar a dificuldade em se obter dados precisos referentes aos registros válidos de medicamentos. Uma vez que uma base de dados automática não está disponível, foram realizados diversos tratamentos manuais para a obtenção dos dados. Entende-se que a disponibilização de uma base com dados mais acurados sobre os processos de registro seria benéfica para facilitar pesquisas tais como a apresentada no presente trabalho e para garantir maior transparência dos dados produzidos pela Agência para o setor produtivo e para a sociedade.

CONCLUSÕES

Os dados apresentados permitiram delinear o cenário atual de registro de medicamentos no Brasil, que foi diretamente influenciado pela Política Nacional de Medicamentos Genéricos, apresenta as empresas nacionais como protagonistas e demonstra o trabalho efetivo da Anvisa na disponibilização de medicamentos para a população brasileira. O cenário delineado pode ser utilizado por agentes reguladores e regulados para a proposição de novas políticas para melhoria do processo de registro de medicamentos no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa - Interfarma. Guia 2019 Interfarma. São Paulo: Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa; 2019[acesso 16 jun 2020]. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/guia-interfarma-2019-interfarma2.pdf>
2. 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.
3. Said DMP. Registro sanitário de medicamentos: uma experiência de revisão [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2004.
4. Brasil. Lei Nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial União. 27 jan 1999.
5. Brasil. Lei Nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a lei Nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial União. 11 fev 1999.
6. Araújo LU, Albuquerque KT, Kato KC, Silveira GS, Maciel NR, Spósito PA et al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. Rev Panam Salud Publica. 2010;28(6):480-92.
7. Condessa M. A política atual para a regulação de medicamentos no Brasil. Cenario Pharma. 2005;2(1):1-34.
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 200, de 26 de dezembro de 2017. 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. 29 jan 2018.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 31, de 29 de maio de 2014. Dispõe sobre o procedimento simplificado de solicitações de registro, pós-registro e renovação de registro de medicamentos genéricos, similares, específicos, dinamizados, fitoterápicos e biológicos e dá outras providências. Diário Oficial União. 3 jun 2014.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 317, de 22 de outubro de 2019. Dispõe sobre os prazos de validade e a documentação necessária para a manutenção da regularização de medicamentos, e dá outras providências. Diário Oficial União. 23 out 2019.
11. Gamarski R, Mota E. Sistemas de informação em vigilância sanitária no Brasil: evolução no período de 2000 a 2005. R Eletr Com Inf Inov Saude. 2010;4(2):33-42. <https://doi.org/10.3395/reciis.v4i2.678>
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 73, de 4 de abril de 2016. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. Diário Oficial União. 8 abr 2016.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão 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.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Relatório 2016: gerência-geral de medicamentos e produtos biológicos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2017[acesso 16 jun 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2946504/1%C2%BA+Relat%C3%B3rio+Gerencial+2016+-+Ger%C3%Aancia+Geral+de+Medicamentos+e+Produtos+Bio%C3%B3gicos/1ec25d41-691c-46f6-a7f9-5ec8c915b7da>
15. Patel P, Cerqueira DM, Santos GML, Soares RL, Sousa VD, Liberti L et al. A baseline analysis of regulatory review timelines for Anvisa: 2013-2016. Ther Innov Regul Sci. 2020;54(6):1428-35. <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00169-5>
16. Gomes R, Pimentel V, Lousada M, Pieroni P, Gomes R. O novo cenário de concorrência na indústria farmacêutica brasileira. Bndes Set. 2014;(39):97-134.
17. Nishijima M, Biasoto Jr. G, Lagroteria E. A competição no mercado farmacêutico brasileiro após uma década de medicamentos genéricos: uma análise de rivalidade em um mercado regulado. Econ Soc. 2014;23(1):155-86. <https://doi.org/10.1590/S0104-06182014000100006>



18. Brasil. Resolução Nº 1, de 23 de fevereiro de 2015. Estabelece os critérios de composição de fatores para o ajuste de preços de medicamentos. Diário Oficial União. 2 mar 2015
19. Wertheimer A, Santella TM, Finestone A, Levy R. Clinical and economic advantages of modern dosage forms: improving medication adherence. Philadelphia: Center for Pharmaceutical Health Services Research; 2006.
20. Van Arnum P. The future of dosage forms. Pharma Tech Eur. 2014;38(1):19-22.
21. World Health Organization - WHO. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. Geneva: World Health Organization; 2018[acesso 18 jun 2020]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277359/9789241514880-eng.pdf>
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 20, de 5 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. Diário Oficial União. 9 maio 2011.
23. Souza IM, Sousa JPM. Brazil: world leader in anxiety and depression rates. Rev Bras Psiquiatr. 2017;39(4):384. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-2300>
24. World Health Organization - WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization; 2017[acesso 18 jun 2020]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>
25. Pan American Health Organization - PAHO. Brazil. In: Pan American Health Organization - PAHO. Health in the Americas. Washington: Pan American Health Organization; 2012[acesso 17 jul 2020]. p. 129-45. Disponível em: http://www.paho.org/saludenlasamericas/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=118&Itemid=
26. Nagai H, Kim YH. Cancer prevention from the perspective of global cancer burden patterns. J Thorac Dis. 2017;9(3):448-51. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.02.75>
27. World Health Organization - WHO. Cancer. Fact Sheet. 2 set 2018[acesso 23 jun 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
28. Lira Neto JCG, Oliveira JFSF, Souza MA, Araújo MFM, Damasceno MMC, Freitas RWJF. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in people with type 2 diabetes mellitus. Texto Contexto Enferm. 2018;27(3):1-8. <https://doi.org/10.1590/0104-070720180003900016>
29. Redação. MIPs já representam 31% do mercado farmacêutico. Panorama Farmacêutico. 18 mar 2020 [acesso 17 jul 2020]. Disponível em: <https://panoramafarmacautico.com.br/2019/03/18/mips-ja-representam-31-do-mercado-farmacautico/#:~:text=Com mais de 1%2C25 bilhão de unidades comercializadas e,acordo com dados da IQVIA>
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Consulta pública Nº 819, de 1 de junho de 2020. Proposta de revisão da resolução RDC Nº 107, de 2016, que aprova a lista de medicamentos de baixo risco sujeitos a notificação simplificada. Diário Oficial União. 3 jun 2020.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Anvisa pelo fornecimento de dados.

Contribuição dos Autores

Franca JR - Concepção, planejamento do estudo (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Carmo ACM - Análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Pereira RS - Coleta de 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.

Avaliação do risco potencial: da teoria à prática em Vigilância Sanitária

Potential risk assessment: from theory to practice in Health Surveillance

Marcus Vinícius Teixeira Navarro^{I,*} 

Eliana Auxiliadora Magalhães Costa^{II} 

Luciana Freitas^{III} 

Vanessa Lorena Sousa de Medeiros Freitas^{IV} 

Carina Kindermann^V 

Luiz Gustavo da Cruz Duarte^I 

RESUMO

Introdução: O grande desafio do controle sanitário é avaliar o risco potencial de seus múltiplos objetos de ação, utilizando os resultados para selecionar as melhores estratégias, tarefa difícil de ser operacionalizada no cotidiano da Vigilância Sanitária (Visa). **Objetivo:** Apresentar a operacionalização do Modelo de Avaliação de Riscos Potenciais (MARP) em serviços de saúde do estado de Santa Catarina, de modo a subsidiar reflexões acerca da aplicabilidade desse método. **Método:** Estudo descritivo de casos múltiplos holísticos. A unidade de análise foi o controle sanitário de serviços de saúde realizado pela Visa de Santa Catarina, na Grande Florianópolis, tendo sido estudados 15 (42,9%) dos 35 hospitais dessa região. A estratégia de avaliação de risco foi o MARP com aplicação de Roteiros Objetivos de Inspeção, nos Centros Cirúrgicos (CC), nas Centrais de Material Esterelizado (CME) e nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), nos anos 2017 a 2019. **Resultados:** As UTI apresentaram os maiores percentuais de risco aceitável e os menores de risco não aceitável, enquanto as CME apresentaram os menores percentuais de risco aceitável e os maiores de risco não aceitável. Os percentuais de risco potencial aceitável são maiores nos CC dos hospitais de grande porte, nas UTI dos hospitais de médio porte e ausente nas CME e nos CC dos hospitais de pequeno porte. **Conclusões:** O MARP favorece o gerenciamento dos riscos em Visa e o direcionamento de suas ações de controle sanitário. Possui limitações, ao necessitar de um sistema de informação e requer compreensão dos resultados dos dados, tendo em vista que risco e benefício são conceitos desafiadores e devem ser analisados num contexto definido.

PALAVRAS-CHAVE: Vigilância Sanitária; Risco; Regulação; Serviços de Saúde

ABSTRACT

Introduction: The great challenge of health control is to evaluate the potential risk of its multiple objects of action, using the results to select the best strategies, a task difficult to be operationalized in the daily routine of the Sanitary Surveillance (Visa). **Objective:** To present the operationalization of the Model of Potential Risk Assessment (MARP) in health services in the state of Santa Catarina (SC), in order to support reflections about the applicability of this method. **Method:** Descriptive study of holistic multiple cases. The unit of analysis was the sanitary control of health services carried out by the Visa of SC, in Greater Florianópolis, and 15 (42.9%) of the 35 hospitals in this region. The risk assessment strategy was MARP with application of Objective Inspection Scripts, in the Surgical Center (SC), Sterilized Material Center (SMC) and Intensive Care Unit (ICU), in the years 2017 to 2019. **Results:** The ICU presented the highest percentages of acceptable risk and the lowest percentages of unacceptable risk, while the CME presented the lowest acceptable risk percentages and the highest percentages of unacceptable risk. The percentages of acceptable potential risk are higher in the CC of large hospitals, in the ICU of medium-sized hospitals and absent in the CME and CC of small hospitals. **Conclusions:** MARP favors the management of risks in Visa and the direction of its health control actions. It has limitations, when requiring an information system and needs understanding of the results of the data, considering that risk and benefit are challenging concepts and should be analyzed in a defined context.

KEYWORDS: Health Surveillance; Risk; Regulation; Health Services

^I Instituto Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil

^{II} Universidade do Estado da Bahia, Salvador, BA, Brasil

^{III} Vigilância Municipal de Salvador, Salvador, BA, Brasil

^{IV} Subcoordenadoria de Vigilância Sanitária do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil

^V Diretoria de Vigilância Sanitária do Estado de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

* E-mail: navarro@ifba.edu.br



INTRODUÇÃO

A Vigilância Sanitária (Visa) é parte constituinte do Sistema Único de Saúde (SUS), integra a saúde coletiva enquanto campo de interesse teórico e prático e tem a responsabilidade constitucional de prevenir e controlar riscos relacionados a produtos, processos e serviços de interesse da saúde humana¹.

Os referenciais do risco são utilizados em várias áreas do conhecimento e na saúde têm se consolidado como “probabilidade de ocorrência de um evento adverso e sua severidade, usado como medida de impacto ou associado a diferenciais de morbidade ou mortalidade entre grupos, com e sem um determinado atributo, constituindo-se no risco epidemiológico ou clássico”², adquirindo, então, uma percepção quantitativa, baseada na associabilidade de eventos para inferir probabilidades de suscetibilidade segundo o grau de exposição a determinados agentes^{3,4,5}.

Independentemente da polissemia do termo, o risco é elemento central nas ações de Visa e deve ser o indutor de tomada de decisão racional. Entretanto, para a Visa, além do conceito de risco epidemiológico sustentado por evidência científica probabilística, faz-se necessário, um conceito que ultrapasse a relação causa-efeito, tão típica e evidenciada do conceito de risco clássico, para um entendimento de risco que possa acontecer mesmo na ausência dessenexo causal^{3,6}.

Estamos falando do risco potencial, como possibilidade do dano, uma vez que a Visa, na prática do controle sanitário de seus múltiplos, distintos e crescentes objetos de ação (água e alimentos, resíduos, cosméticos, germicidas, medicamentos, sangue, serviços de saúde, radiologia, escolas, comida de rua, presídios, cemitérios etc.), na grande maioria das situações, não consegue estabelecer a associação de causa e efeito comum dos estudos e da vigilância epidemiológica^{3,6}.

Sabe-se que os objetos de atuação da Visa têm características particulares: são de interesse da saúde humana; produzem benefícios e possuem riscos intrínsecos. Assim, caso a relação risco *versus* benefício seja favorável ao benefício, é imprescindível o entendimento da aceitabilidade do risco em determinados contextos do controle sanitário, processo esse que não depende apenas de avaliações técnico-científicas, mas também da percepção do risco associado a aspectos culturais e ao uso do benefício^{3,5,6}.

Benefício é um conceito em construção na área da saúde e vem sendo utilizado por órgãos reguladores nas áreas de controle de medicamentos, alimentos e dispositivos médicos. Pode ser compreendido como o oposto do risco e simetricamente entendido como a condição ou o contexto de exposição a um determinado atributo de uma tecnologia, que possui determinada probabilidade de causar situação favorável, com determinada magnitude. São os “efeitos favoráveis” para uma população-alvo associados com um processo, serviço ou produto^{5,7,8,9,10}.

Assim, enquanto o risco potencial pode ser entendido como a possibilidade de ocorrência de um efeito desfavorável, sem

necessariamente descrever o efeito e sua probabilidade, o benefício potencial pode ser definido como a possibilidade de ocorrência de um efeito favorável, sem necessariamente descrever o efeito e sua probabilidade^{7,8,9,10}.

Os conceitos e a avaliação de risco e benefício são desafiantes quando da aplicabilidade desses na prática do controle sanitário realizado pelas Visa, sendo centrais para a tomada de decisão regulatória, contribuindo para ações sanitárias eficazes, transparentes e de confiança entre os setores envolvidos^{3,4,9}.

Esses conceitos subsidiam a avaliação da prática diária do controle da Visa, a exemplo de como determinar o risco de um paciente cirúrgico submetido a um procedimento com instrumental sem controle de esterilização. Auxilia também na classificação do risco relacionado à ausência de protocolos assistenciais padrão, dentre outras inúmeras situações cotidianas e emblemáticas para o profissional da Visa que, muitas vezes, movido por racionalidades do senso comum, realiza intervenções sem efetividade, de alto custo econômico e ambiental, e que em nada contribuem para o controle dos riscos e benefícios em serviços de saúde¹¹.

Adicionalmente, para o controle sanitário de serviços de saúde, as Visa utilizam roteiros de inspeção, que constituem em instrumentos de avaliação com respostas binárias e que classificam as situações identificadas nos serviços em “conformes ou não conformes”, “sim ou não”, “risco alto, médio ou baixo”, com considerável parcela de subjetividade, tanto em relação ao serviço, produto ou processo a ser avaliado, quanto as variadas interpretações dos marcos regulatórios utilizados para esse fim^{3,11}.

Neste sentido, o grande desafio do controle sanitário é avaliar o risco e a garantia do benefício de seus múltiplos objetos de ação sem subestimá-los e sem supervalorizá-los, bem como utilizar os dados da avaliação de risco e benefício para implementar o seu gerenciamento, selecionando as melhores políticas e estratégias para o controle do risco, tarefa difícil de ser operacionalizada no cotidiano da Visa.

Modelo de Avaliação de Risco Potenciais e Roteiro Objetivo de Inspeção (MARP & ROI)

Para operacionalização do conceito de risco potencial (RP), Navarro¹² desenvolveu o Modelo de Avaliação de Riscos Potenciais (MARP), apresentando uma metodologia qualitativa e quantitativa na qual, por meio da classificação dos indicadores de controle de riscos, que são itens retirados das normas sanitárias e que compõem um instrumento de inspeção, é possível mensurar o risco potencial do serviço avaliado.

Como forma de tornar a avaliação mais realista possível, o MARP quantifica os indicadores na seguinte escala: 0 (a pior situação, em que há ausência ou descumprimento total das normas); 1: sofrível (atende menos do que parcialmente a norma); 2: razoável (atende a norma, mas não integralmente); 3: bom



(atende ao que a norma determina); 4: ótimo (atende mais do que a norma determina); 5: excelente (apresenta requisitos de excelência de qualidade assistencial); NA: não avaliado¹².

Os indicadores utilizados no instrumento de inspeção são classificados em críticos (I_C) e não críticos (I_{NC}), a depender da gravidade e do possível risco associado. Os críticos podem levar o sistema ao risco potencial máximo caso estejam avaliados como a situação zero. Os não críticos influenciam no valor do risco, mas não determinam o risco potencial máximo, exceto quando o conjunto inteiro destes for avaliado na situação zero¹².

Assim, o RP foi definido como:

$$R_p = \sqrt{N \prod_{i=1}^N I_{C_i} \times \frac{\sum_{j=1}^M I_{NC_j}}{M}} \quad (1)$$

Sendo o primeiro termo da raiz quadrada a média geométrica dos N indicadores críticos (I_C) e o segundo termo a média aritmética dos M indicadores não críticos (I_{NC}).

Entretanto, a classificação dos indicadores entre zero e cinco continuou trazendo muita subjetividade ao MARP. Visando aprimorar o método incorporando transparência e objetividade, foi desenvolvida uma nova tecnologia de inspeção denominada Roteiro Objetivo de Inspeção (ROI) que descreve itens de verificação das unidades de avaliação, trazendo maior detalhamento das possíveis situações encontradas, como exemplificado na Figura 1. Desse modo, o ROI possibilita a reprodutibilidade da avaliação de um serviço independente do técnico que faça uso desse instrumento⁶.

O ROI pode ser construído para as mais diversas áreas de Visa e no estado de Santa Catarina (SC) já foi elaborado para os seguintes serviços: Unidade de Terapia Intensiva (UTI - neonatal, pediátrica e adulto), Centro Cirúrgico (CC), urgência e emergência, endoscopia (tipos I, II e III), Unidade de Internação, Posto de Coleta Laboratorial, farmácias (hospitalar, manipulação e sem manipulação), laboratórios (microbiologia, clínico, anatomia patológica e analítico), segurança do paciente, Central de Material e Esterilização (CME - tipos I e II), diálise, nutrição e dietética, serviços de radiologia médica, medicina nuclear e radioterapia.

Os resultados das avaliações classificam as unidades inspecionadas em três níveis de risco: aceitável, tolerável e inaceitável; a depender do valor de risco potencial calculado em cada inspeção, conforme o Quadro.

A classificação do valor de RP sinaliza possíveis tomadas de decisão. Se o RP é alto ($RP > 0,360$), a tendência é que venha a ocorrer interdição ou suspensão de atividades no serviço. Quando o resultado é tolerável, o serviço pode receber notificação para correção das não conformidades em prazo definido, e se o risco é aceitável, certamente haverá a liberação da licença sanitária.

Este estudo objetivou apresentar a operacionalização do MARP em serviços de saúde do estado de Santa Catarina, de modo a

subsidiar reflexões acerca da aplicabilidade desse método no controle sanitário realizado pela Visa.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo de casos múltiplos holísticos. Um estudo de caso é uma investigação empírica que analisa um fenômeno contemporâneo dentro do seu contexto da vida real, especialmente quando os limites entre o fenômeno e o contexto não estão claramente definidos, tendo lugar de destaque na pesquisa de avaliação. Inclui tanto estudos de caso único (uma unidade sob avaliação), quanto de casos múltiplos (várias unidades sob avaliação). São classificados como holísticos, se possuem apenas uma unidade de análise¹³.

A unidade de análise deste estudo é o controle sanitário de serviços de saúde realizado pela Visa estadual de SC em serviços de saúde desse estado, chamados nesta metodologia de “casos”.

A Visa de SC iniciou em 2017 a utilização do MARP & ROI nos hospitais da Grande Florianópolis, que constitui uma região com 22 municípios. Entre os 35 hospitais localizados nessa região, 15 (42,9%) participaram do estudo, que representaram os “casos” desse estudo, por possuírem UTI, CC e CME.

A estratégia de avaliação de risco adotada para esses serviços de saúde foi o MARP com aplicação dos ROI, no qual os indicadores de controle de riscos presentes nas legislações sanitárias são contemplados, classificados em crítico ou não crítico e descritos em seis possíveis situações (0 a 5).

Para cada serviço/unidade da organização hospitalar estudada, foi elaborado um ROI, utilizado como instrumento legal para inspeção, e as normas sanitárias consideradas padrão-ouro de avaliação do MARP.

Cada ROI foi disponibilizado em arquivo formato pdf e, após aplicação, os dados foram inseridos no Sistema de Informação Estadual de Risco e Benefício Potencial (SIERBP), implantado pelo estado de SC, através da Resolução Normativa nº 3, de 27 de setembro de 2019¹⁴. Esse sistema objetiva obter registros informatizados sobre os serviços de saúde e de interesse da saúde, bem como gerenciar e padronizar as inspeções e autoinspeções sanitárias usando a metodologia MARP e o instrumento de avaliação ROI.

Neste estudo, estamos apresentando os dados do controle sanitário das unidades CC, CME e UTI, avaliadas segundo seus ROI, específicos e aplicados nos hospitais estudados pelos profissionais da Visa de SC, de forma pontual nos anos 2017, 2018 e 2019.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apresentamos a seguir os resultados da aplicação dos ROI segundo MARP, das unidades CC, CME e UTI dos hospitais inspecionados pela Visa de SC, no período compreendido entre os anos de 2017 a 2019.



Roteiro Objetivo de Inspeção: UTI Adulto						
Unidade de Saúde:			Data:		Documento: 1.1	
Identificação do serviço:			Avaliador:		Versão: 1.4	
Contato:			1	2	3	
Indicador	Critica	Aval	0	1	2	3
Responsável Técnico (RT)	NC	Ausência de RT.	Possui RT médico, mas sem título de especialista em Medicina Intensiva de acordo com o perfil da Unidade.	Possui RT médico, mas não está formalmente designado pela Direção da Instituição e/ou não dispõe de substituto.	UTI possui responsável técnico, médico com título de especialista, conforme estabelecidos pelos respectivos conselhos de classe.	RT e substitutos com títulos de especialista em Terapia Intensiva ou outra relacionada ao atendimento ao paciente grave de acordo com o perfil da Unidade. RT atua exclusivamente em um único estabelecimento. Art. 13 da RDC nº 137/2017
Coordenadores	NC	Ausência de Coordenadores de Enfermagem e Fisioterapia no setor.	Possui coordenador de enfermagem e fisioterapia, mas sem título de especialista.	Possui coordenadores de enfermagem e de fisioterapia, mas não estão formalmente designados pela Direção da Instituição e/ou não dispõem de substitutos.	Possui coordenadores de enfermagem e de fisioterapia e substitutos com título de especialista, conforme estabelecidos pelos respectivos conselhos de classe.	Coordenadores atuam exclusivamente em um único estabelecimento. Art. 13 da RDC nº 137/2017
Dimensionamento da Equipe	C	Não há profissional médico em, pelo menos, algum dos períodos.	Equipe multiprofissional do setor está subdimensionada, não dispondo de um ou mais dos profissionais ou não perfazendo o horário estabelecido em legislação.	Equipe multiprofissional da UTI conta com: médico diarista/especialista (1/10 leitos M/T), médico plantonista, especialista (1/10 leitos/turno), enfermeiro assistencial (1/10 leitos/turno), fisioterapeuta (1/10 leitos/18 h de atuação), técnico de enfermagem (1/2 leitos/turno), técnico adm. para serviço apoio (1/turno), auxiliar administrativo exclusivo da unidade; auxiliar de higiene exclusivo para o setor.	Equipe multiprofissional da UTI conta com: médico diarista/especialista (1/10 leitos M/T), médico plantonista, especialista (1/10 leitos/turno), enfermeiro assistencial (1/10 leitos/turno), fisioterapeuta (1/10 leitos/18 h de atuação), técnico de enfermagem (1/2 leitos/turno), técnico adm. para serviço apoio (1/turno), auxiliar administrativo exclusivo da unidade; auxiliar de higiene exclusivo para o setor.	Existe plano de contingência para substituição de pessoal em situações de necessidade do serviço. Art. 14 da RDC nº 07/2010 e Art. 1º da RDC nº 26/2012
Treinamento de Pessoal	NC	Não realiza.	Existem poucos registros das capacitações realizadas, as mesmas não são realizadas de forma permanente.	Existem registros das capacitações realizadas de forma permanente com informações incompletas.	Existem registros das capacitações e há registro de relatórios de avaliação com percentual de treinados.	A capacitação dos profissionais inclui incentivo (financeiro ou não) da organização para participação em eventos científicos da área. Arts. 32 e 33 da RDC nº 63/2011 e Art. 17 da RDC nº 07/2010
Padronização de Normas e Rotinas dos Procedimentos Assistenciais	NC	Não dispõe de normas, procedimentos e rotinas técnicas.	Normas, procedimentos e rotinas técnicas estão em elaboração ou diferem da prática realizada ou não estão disponíveis para a equipe.	Dispõe de normas, procedimentos e rotinas técnicas escritas de todos os processos de trabalho em local de fácil acesso a toda equipe, porém não estão atualizadas e/ou sem aprovação.	Normas, procedimentos e rotinas técnicas são revisados sistematicamente a cada introdução de nova tecnologia no setor com registro de divulgação e treinamento dos profissionais.	Existe auditoria interna para verificação do cumprimento das normas, procedimentos e rotinas técnicas e medidas corretivas são adotadas e registradas. Arts. 8º e 9º da RDC nº 07/2010, Arts. 7º Inciso II alínea "d", 23 Inciso XVIII e 51 da RDC nº 63/2011

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.
UTI: Unidade de Terapia Intensiva; RT: responsável técnico; NC: não crítico; C: Crítico; RDC: Resolução de Diretoria Colegiada.

Figura 1. Roteiro Objetivo de Inspeção de Unidade de Terapia Intensiva.

**Quadro. Classificação de risco potencial (RP).**

Classificação dos valores de RP	
Aceitável	$RP \leq 0,049$
Tolerável	$0,049 < RP \leq 0,360$
Inaceitável	$RP > 0,360$

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

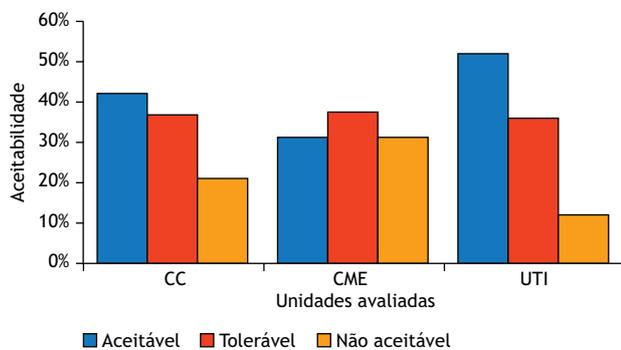
A Figura 2 apresenta a avaliação de risco potencial classificado nessa metodologia como aceitável, tolerável e não aceitável dos hospitais localizados na Grande Florianópolis.

Observa-se na Figura 2 que as três unidades avaliadas possuem os três níveis de risco previstos pelo MARP, sendo que as UTI apresentam os maiores percentuais de risco aceitável (52%), seguido dos CC (42%) e por último das CME (31%). A classificação de risco tolerável dessas unidades foi de 36% nas UTI, 37% nos CC e 37% nas CME. O risco classificado como não aceitável foi maior nas CME (31%) seguido dos CC (21%) e das UTI (12%).

Esses dados revelam que, das três unidades avaliadas nos hospitais da Grande Florianópolis, as UTI possuem os maiores percentuais de risco aceitável e os menores de risco não aceitável e as CME possuem os maiores percentuais de risco não aceitável e os menores de risco aceitável.

As Figuras 3, 4 e 5 apresentam a classificação de risco dos hospitais da Grande Florianópolis segundo o número de leitos, utilizando a classificação adotada por De Negri¹⁵, na qual hospitais de pequeno porte são os que possuem até 50 leitos, os de médio porte de 51 a 150 leitos e hospitais de grande porte são os que possuem mais de 150 leitos.

Na Figura 3, observa-se que os CC dos hospitais de grande porte da grande Florianópolis, apresentam os maiores percentuais de risco aceitável (75%), seguidos pelas UTI (45%) e CME (25%). O risco tolerável nas três unidades avaliadas foi identificado em 75% das CME, 33% nas UTI e ausente nos CC. O risco não aceitável é maior nos CC (25%), seguido nas UTI (22%) e nenhum percentual desse risco nas CME desses hospitais.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

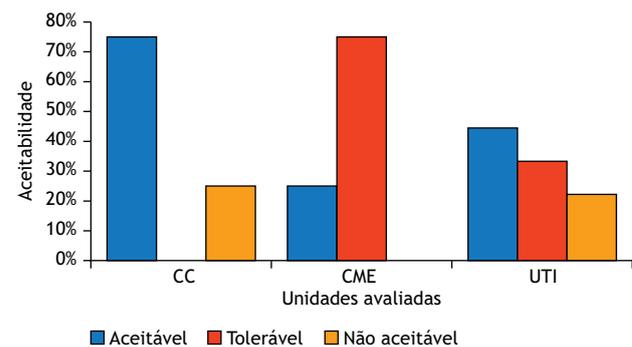
CC: Centro Cirúrgico; CME: Central de Material e Esterilização; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

Figura 2. Classificação de risco segundo o Modelo de Avaliação de Riscos Potenciais (MARP) aplicado em hospitais localizados na Grande Florianópolis no período de 2017 a 2019.

Esses dados apontam que o risco potencial aceitável é maior nos CC dos hospitais de grande porte, mas também essas unidades têm os maiores percentuais de risco não aceitável. As CME apresentam os menores percentuais de risco aceitável e nenhum risco não aceitável e as UTI dos hospitais de grande porte, risco potencial nas três classificações, sendo o aceitável de 45%.

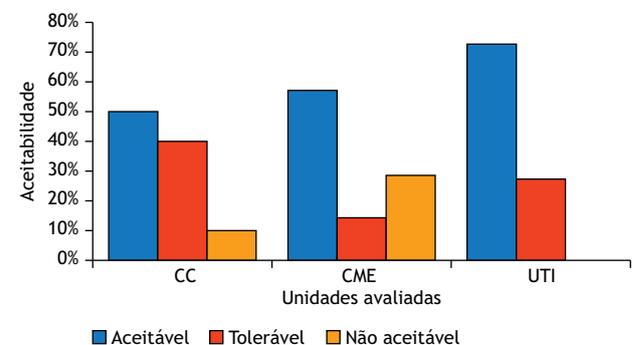
Nos hospitais de médio porte, o risco potencial aceitável tem uma distribuição mais uniforme, com percentuais de 73% nas UTI, 57% nas CME e 50% nos CC. O risco tolerável é maior nos CC (40%), seguidos das UTI (27%) e das CME (14%). O risco não aceitável é ausente nas UTI, mas presente nas CME (29%) e nos CC (10%).

Os dados da avaliação de risco dos hospitais de médio porte, destoam dos dados identificados nos hospitais de grande porte, ao revelar que as unidades de maior aceitabilidade de risco são as UTI (73%), enquanto nos hospitais de grande porte são os CC. As UTI são também as unidades onde o risco inaceitável está ausente.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

CC: Centro Cirúrgico; CME: Central de Material e Esterilização; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

Figura 3. Classificação de risco segundo Modelo de Avaliação de Riscos Potenciais (MARP) em hospitais de grande porte localizados na Grande Florianópolis no período de 2017 a 2019.

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

CC: Centro Cirúrgico; CME: Central de Material e Esterilização; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

Figura 4. Classificação de Risco segundo Modelo de Avaliação de Riscos Potenciais (MARP) em hospitais de médio porte localizados na Grande Florianópolis no período de 2017 a 2019.



A Figura 5 apresenta um predomínio do risco potencial classificado como tolerável e não aceitável nos hospitais de pequeno porte da Grande Florianópolis. Os percentuais de risco tolerável são de 60% nos CC e UTI e de 40% nas CME e os de risco não aceitável é de 60% nas CME, de 40% nos CC e de 20% nas UTI. O risco aceitável é ausente nos CC e nas CME desses hospitais.

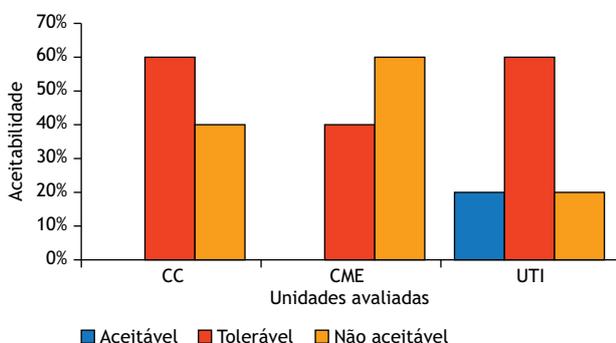
Os resultados da avaliação de risco, segundo o MARP, oriundos da ausência ou não atendimento às normas sanitárias expedidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e aplicados nos hospitais desse estudo, revelaram que este método é exequível e efetivo na identificação de riscos potenciais desses serviços¹².

As unidades CC, UTI e CME para essa avaliação são setores considerados de alta especificidade assistencial, pilares para a qualidade do cuidado hospitalar e essenciais para a segurança do paciente e prevenção de eventos adversos relacionados às cirurgias, aos procedimentos invasivos e ao reúso e reprocessamento de dispositivos médicos¹⁶.

Identificou-se que, nos hospitais da Grande Florianópolis, as UTI apresentaram os maiores percentuais de risco aceitável e os menores de risco não aceitável, enquanto, inversamente, as CME revelaram os menores percentuais de risco aceitável e os maiores de risco não aceitável. Os CC apresentaram 42% de risco aceitável e 21% de risco não aceitável, indicando, nesse estudo, que as UTI se destacam como as unidades com melhores desempenhos de avaliação de risco potencial, seguidos pelos CC e pelas CME.

Essa avaliação constitui o primeiro estudo quantitativo de risco potencial em serviços hospitalares no Brasil e, a despeito da incipiência do uso dessa metodologia aplicada ao controle sanitário de serviços de saúde da Visa, esses dados apontam a necessidade de melhoria dos processos organoestruturais e assistenciais das três unidades avaliadas, especialmente para as CME.

O percentual de risco aceitável de 52% para unidades de tratamento crítico, que atendem majoritariamente pacientes graves



Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

CC: Centro Cirúrgico; CME: Central de Material e Esterilização; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

Figura 5. Classificação de Risco segundo Modelo de Avaliação de Riscos Potenciais (MARP) em hospitais de pequeno porte localizados na Grande Florianópolis no período de 2017 a 2019.

e que requerem procedimentos invasivos e uso maciço de drogas, incluindo antimicrobianos, nos parece um percentual aquém do desejado, mesmo tendo em vista que nesse momento, não existem percentuais de risco aceitável para unidades críticas que possa servir como *benchmark* ou indicador padrão para efeitos de melhor análise.

Mesma racionalidade para os CC que constituem unidades de grande complexidade pelos procedimentos de risco realizados e para as CME setores responsáveis pelos processos de limpeza, desinfecção, esterilização e controles de qualidade dos produtos médicos utilizados na maioria dos procedimentos assistenciais e que apresentaram, neste estudo, baixos percentuais de risco aceitável, como 42% e 31%, respectivamente.

Nesse sentido, é importante ratificar que o controle dos riscos assistenciais estão intrinsecamente relacionados ao monitoramento da qualidade e da segurança em saúde e requerem implementação de práticas de alta confiabilidade na prestação dos cuidados de saúde, estratégia fundamental para a redução de danos¹⁷.

Adicionalmente, a qualidade e a segurança dos serviços hospitalares configuram-se como um imperativo técnico e social que devem permanecer na vanguarda do cuidado à saúde, a fim de otimizar os efeitos desejáveis (benefícios) e minimizar os indesejáveis (danos), de modo a corresponder com os patamares crescentes de exigência dos usuários por serviços de saúde seguros e de risco controlado, o que demanda do Estado, particularmente das Visa, efetividade das ações, tomada de decisões relevantes e reorientação das suas estratégias de controle sanitário^{18,7,10}.

A análise estratificada do risco potencial dos hospitais estudados, segundo o número de leitos *versus* unidades avaliadas, traz um panorama distinto do apresentado na Figura 2.

Os percentuais de risco aceitável são maiores nos CC (75%) dos hospitais de grande porte, maiores nas UTI (73%) dos hospitais de médio porte e ausente nas CME e CC dos hospitais de pequeno porte. Esses dados podem refletir diversas situações, a exemplo de maiores investimentos em recursos humanos e tecnológicos nos hospitais com grandes demandas assistenciais (grande e médio porte). Podem também refletir maior controle sanitário por parte da Visa, uma vez que são organizações consideradas mais complexas e com maior visibilidade social.

Nos hospitais de médio porte, predominam os maiores percentuais de risco aceitável desse estudo, com taxas de 73% nas UTI, 57% nas CME e 50% nos CC. Os percentuais de risco tolerável e inaceitável são os mais prevalentes nos hospitais de pequeno porte, em todas as três unidades avaliadas, confirmando os dados anteriores e destacando a necessidade do reforço do controle sanitário nesses serviços.

A aplicabilidade do MARP pela Visa de SC nos hospitais da Grande Florianópolis possibilitou a identificação dos riscos potenciais em unidades de grande relevância, instrumentalizando o órgão sanitário para a atuação pautada em indicadores segundo as normas sanitárias vigentes, tendo os resultados



apontados a concordância com autores que advogam o uso de um arcabouço metodológico quantitativo de risco e benefício, na avaliação de estruturas complexas, como os serviços hospitalares aqui estudados⁵.

Os resultados quantitativos e parametrizados desse método permitiram a classificação da aceitabilidade dos riscos potenciais, tanto das unidades avaliadas (UTI, CME e CC) quanto por porte do hospital. Com isso a Visa identificou quais os principais problemas e onde estão, de modo a direcionar suas ações para as unidades e hospitais de maior risco potencial.

Esses resultados também permitem o acompanhamento da evolução temporal dos riscos potenciais dos serviços, proporcionando a construção das suas historicidades, indicando tendências de conformidades ou não conformidades. Adicionalmente, subsidia a Visa na tomada efetiva de ações de prevenção e controle de riscos, na medida em que, ao analisar uma tendência histórica, poderá intervir no serviço, antes da mudança da classificação de risco, como de aceitável para tolerável ou até mesmo de aceitável para inaceitável.

Importante ressaltar a reprodutibilidade e transparência que o método agrega ao processo de inspeção sanitária, já que identifica objetivamente a situação de cada indicador de controle de risco, tornando possível que o setor regulado saiba inequivocamente qual a situação identificada, bem como reduz significativamente a pessoalidade do processo de avaliação,

evitando que diferentes avaliadores indiquem diferentes situações encontradas.

Além de ser útil nas mais diversas práxis da Visa, que vão desde a regulação até a inspeção, o MARP & ROI pode ser uma ferramenta também a ser utilizada no processo de contratualização das secretarias de saúde, de modo a contribuir para a melhoria da qualidade e da segurança dos serviços ofertados pelo SUS, a exemplo da política hospitalar catarinense de 2019, que incluiu o MARP & ROI como um dos critérios para contratualização¹⁴.

CONCLUSÕES

Este estudo é pioneiro ao apresentar dados de inspeção sanitária em serviços hospitalares, utilizando uma metodologia centrada no risco potencial, principiando, assim, um caminho distinto do até então trilhado pelos serviços de Visa brasileiros e um novo paradigma de controle sanitário.

A avaliação de risco e benefício em serviços hospitalares usando um modelo quantitativo favorece o gerenciamento dos riscos em vigilância sanitária e o direcionamento de suas ações de controle sanitário. Entretanto, tem limitações, ao necessitar de um sistema de informação e apresentar dificuldades operacionais para alguns serviços. Outra consideração diz respeito à compreensão dos resultados dos dados, tendo em vista que risco e benefício são conceitos desafiadores e devem ser analisados num contexto definido.

REFERÊNCIAS

1. Silva JAA, Costa EA, Luchese G. SUS 30 anos: vigilância sanitária. *Cienc Saude Coletiva*. 2018;23(6):1953-62. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018236.04972018>
2. Almeida N, Rouquayrol MZ. *Epidemiologia & saúde*. 8a ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2008.
3. Navarro MVT. *Risco, radiodiagnóstico e vigilância sanitária*. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2009.
4. Macedo EV, Delgado IF, Gemal AL. Método para avaliação do risco potencial no âmbito dos laboratórios oficiais: método ARP-LAB. *Vigil Sanit Debate*. 2015;3(3):4-10. <https://doi.org/10.3395/2317-269x.00708>
5. Bellanti F, Van Wijk RC, Danhof M, Pasqua OD. Integration of PKPD relationships into benefit-risk analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(5):979-91. <https://doi.org/10.1111/bcp.12674>
6. Freitas VLSM, Leandro KC, Navarro MVT. O olhar do benefício além do risco: construindo um novo paradigma em vigilância sanitária. *Rev Bras Fis Medica*. 2019;13(1):128-37. <https://doi.org/10.29384/rbfm.2019.v13.n1.p128-137>
7. European Medicines Agency - EMA. Benefit-risk methodology project: work package 2 report: applicability of current tools and processes for regulatory benefit-risk assessment. London: European Medicines Agency; 2011.
8. Warren JB, Day S, Feldschreiber P. Symmetrical analysis of risk-benefit. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(5):757-61. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04265.x>
9. Jiang Q, He W. *Benefit-risk: assessment methods in medical product development*. London: Chapman & Hall; 2016.
10. Mussen F. Benefit-risk assessment. In: Marsh K, Goetghebren M, Thokala P, Baltussen R, editors. *Multi-criteria decision analysis to support healthcare decisions*. Cham: Springer; 2017. p. 105-18
11. Costa EAM. Vigilância sanitária de serviços de saúde: os desafios da prática. *Vigil Sanit Debate*. 2014;2(2):27-33. <https://doi.org/10.3395/vd.v2i2148>
12. Navarro MVT. *Conceito e controle de riscos à saúde em radiodiagnóstico: uma abordagem de vigilância sanitária [doutorado]*. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2007.
13. Yin RK. *Estudo de caso: planejamento e métodos*. 3a ed. Porto Alegre: Bookman; 2005.
14. Secretaria Estadual de Saúde de Santa Catarina. Resolução Normativa Nº 3, de 27 de setembro de 2019. *Implanta o sistema de informação estadual de risco e benefício potencial Sierbp, com objetivo de obter registros informatizados sobre os serviços de saúde e de interesse da saúde, bem como gerenciar e padronizar as inspeções e autoinspeções sanitárias*. Diário Oficial do Estado. 30 set 2019.



15. Negri A. O papel dos hospitais na rede de atenção à saúde. *Consensus*. 2014;4(11):12-23.
16. Travassos C, Caldas B. A qualidade do cuidado e a segurança do paciente: histórico e conceito. In: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *Assistência segura: uma reflexão teórica aplicada à prática*. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2017. p. 19-28.
17. Thull-Freedman J, Mondoux S, Stang A, Chartier LB. Going to the COVID-19 Gemba: using observation and high reliability strategies to achieve safety in a time of crisis. *CJEM*. 2020;22(6):738-41. <https://doi.org/10.1017/cem.2020.380>
18. Maia CS, Freitas DRC, Guilherme D, Azevedo AF. Percepções sobre qualidade de serviços que atendem à saúde da mulher. *Cienc Saude Coletiva*. 2011;16(5):2567-74. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000500027>

Contribuição dos Autores

Navarro MVT, Costa EAM, Freitas VLMS, Duarte LGC - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Freitas L, Kindermann C - 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.

Gestão da qualidade na administração pública: autoavaliação sobre a aplicação de práticas em órgãos do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

Quality management in public administration: self-evaluation on the application of practices in the National Health Surveillance System

RESUMO

Wilma Madeira da Silva¹ 
Vera Maria Borralho Bacelar¹ 
Artur Iuri Alves de Sousa^{II} 
Danila Augusta Accioly Varella
Barca¹ 
Cláudio Medeiros Santos¹ 
Bruno Lopes Zanetta¹ 

Introdução: A gestão da qualidade é um mecanismo de destaque no contexto gerencial, firmando-se como espaço teórico e prático de produção de conhecimento e influenciando a execução e o controle nos processos de trabalho nas organizações. **Objetivo:** Identificar a aplicação de práticas de gestão da qualidade, por meio de autoavaliação, em órgãos de Vigilância Sanitária. **Método:** Estudo exploratório descritivo, de autoavaliação, com uso de formulário eletrônico para a coleta de dados. Foram selecionados e aplicados requisitos considerados iniciais em um modelo de Sistema de Gestão da Qualidade, a partir da norma ABNT NBR ISO 9001:2015. Com o intuito de consultar órgãos de Vigilância Sanitária que exercessem ações envolvendo atividades de alto risco sanitário, foram considerados municípios e estados em cujos territórios houvesse concentração de, pelo menos, três unidades industriais fabricantes de medicamentos, insumos farmacêuticos ativos e produtos para a saúde classes de risco III e IV. Assim, o universo do estudo compreendeu sete estados e 32 municípios, nos quais estavam instalados, respectivamente, 94,0% e 63,0% do parque industrial brasileiro das referidas indústrias, no ano de 2018. **Resultados:** Observou-se que, nos órgãos de Vigilância Sanitária estudados, existem práticas de gestão da qualidade sendo executadas, sendo que as práticas de planejamento e apoio são as mais difundidas, enquanto as voltadas à avaliação de desempenho são as menos presentes. **Conclusões:** Conhecer o grau em que os órgãos de Vigilância Sanitária atendem aos requisitos iniciais de cada uma das seções de um modelo de Sistema de Gestão da Qualidade contribui para confirmar o potencial para implantação de princípios da Gestão da Qualidade nos entes que compõem o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, para que esses estejam em sintonia com as exigências de melhoria de gestão impostas pelo ambiente regulatório nacional e internacional.

PALAVRAS-CHAVE: Gestão da Qualidade; Vigilância Sanitária; ISO 9001

ABSTRACT

Introduction: Quality management is an outstanding mechanism in the managerial context, established as a theoretical and practical space of knowledge production, influencing the execution and control of processes in organizations. **Objective:** Identifying by means of self-evaluation the application of quality management practices in Health Surveillance Agencies. **Method:** Exploratory, descriptive, self-evaluation study using an electronic form for data collection, regarding a set of requirements deemed as initial stage of the Quality Management System model based on the ABNT NBR ISO 9001: 2015 Standard. In order to consult with Health Surveillance Agencies that deal with activities of high sanitary risk, municipalities and states in whose territories there were at least three factories of either medicines or active pharmaceutical ingredients or healthcare products classes of risk III and IV were selected. Thus, the universe of study comprehends seven states and 32 municipalities, with 94.0% and 63.0% of the Brazilian industrial park

¹ Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil

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

* E-mail: wilma.madeira@gmail.com

Recebido: 17 nov 2020

Aprovado: 28 abr 2021



for these kinds of industry, in 2018. **Results:** In every agency there are quality management practices being performed: practices related to Planning and Support are the most widespread; those relative to Performance Evaluation are the least present. **Conclusions:** Grasping the degree to which Health Surveillance Agencies comply with the starting set of requirements of each section of the Model has contributed to confirm the potential of implementing the principles of the Quality Management System in the entities of the National Health Surveillance System, so they are in line with the demands for management improvement imposed by the national and international regulatory environment.

KEYWORDS: Quality Management; Health Surveillance; ISO 9001

INTRODUÇÃO

A gestão da qualidade (GQ) tem ocupado posição de destaque no contexto gerencial, firmando-se como espaço teórico e prático de produção de conhecimento, influenciando a execução e o controle do trabalho nas organizações¹. Fenômeno mundial desde a década de 1980, observa-se que muitas e diferentes organizações têm investido esforços na qualificação de seus processos de trabalho, por meio da incorporação de práticas oriundas de Sistemas de Gestão da Qualidade (SGQ)².

Como tema de crescente importância, cada vez mais organizações em todo o mundo têm implantado SGQ usando como referencial normativo a ISO 9001 que, elaborada pela *International Organization for Standardization* (ISO), foi desenvolvida para atender organizações que buscam melhorar a qualidade de seus processos, produtos e serviços. A ABNT NBR ISO 9001, norma que estabelece o conjunto de requisitos para um SGQ, pode ser aplicada a qualquer ramo de atividade e tem por finalidade proporcionar a implantação de um sistema de gestão organizacional confiável, com propósito de entregar aos clientes serviços e bens conforme as especificações definidas³.

As organizações do setor público não estão alheias a esse fenômeno e realizam esforços no sentido da implementação de SGQ⁴. No Brasil, como em outros países, a aplicabilidade dos preceitos da ISO 9001 para organizações públicas foi impulsionada com a publicação de uma norma específica: a ABNT NBR ISO 18091:2014 - SGQ - Diretrizes para a aplicação da ABNT NBR ISO 9001:2008 em prefeituras⁵, cujo objetivo é estabelecer requisitos de gestão para a obtenção de resultados confiáveis. As organizações na área da saúde também vêm acumulando experiências na institucionalização de tais práticas de SGQ, especialmente as organizações assistenciais, tendo em vista a constante necessidade de garantir, manter e aprimorar a qualidade e a segurança na prestação de serviços de saúde. No âmbito da regulação sanitária de produtos e serviços, o movimento mundial encabeçado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) vem discutindo a importância da implantação de SGQ nas Autoridades Reguladoras Nacionais (ARN), visando facilitar a convergência regulatória, a confiança mútua e os mecanismos de reconhecimento entre os Estados-membros^{6,7}.

Nesse sentido, a OMS publicou, em 2020, um documento de diretrizes para implantação de SGQ em ARN⁷, no qual aponta que sistemas regulatórios eficazes são um componente essencial do sistema de saúde e que todos os Estados-membros deveriam ter sistemas regulatórios que: (i) abordem riscos associados ao contexto e

oportunidades de melhoria contínua; (ii) demonstrem conformidade com requisitos específicos do SGQ; (iii) garantam qualidade, segurança e eficácia de produtos médicos; e, por fim, (iv) garantam produtos médicos e outras tecnologias de saúde no mercado para atender aos requisitos de seu cliente/cidadão. A OMS destaca também que um SGQ tem potencial para garantir que produtos e serviços sujeitos aos atos normativos de uma agência reguladora cumpram consistentemente padrões estatutários e regulatórios, atendendo, assim, às expectativas de seus clientes/cidadãos.

No Brasil, a Lei Orgânica do Sistema Único de Saúde (SUS), Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990⁸, define a vigilância sanitária como um conjunto de ações capazes de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção, da circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde. A ação da vigilância sanitária no âmbito dos estados, Distrito Federal e municípios tem se mostrado difusa ao longo do tempo, considerando as diferenças de regulamentos, as baixas harmonização e uniformidade de execução das ações e as diferenças na definição de processos globalizados de produção e comercialização de produtos sujeitos à vigilância sanitária. Adicionalmente, a necessidade de ampliação da oferta de produtos brasileiros no exterior mostra a necessidade de reconhecimento da equivalência sanitária por parte das autoridades sanitárias internacionais⁹.

Qualificar as ações de vigilância sanitária com a incorporação de instrumentos que contribuam para o aprimoramento de processos de gestão tem sido pauta de trabalho da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e dos demais entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) nos últimos anos. Tornou-se assim agenda importante para o SNVS qualificar as ações de vigilância sanitária com a incorporação de instrumentos que contribuam para o aprimoramento dos processos de gestão, mais especificamente no que diz respeito à GQ⁴.

Na busca pelo aprimoramento de práticas nacionais, num contexto de parceria interfederativa, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 207, de 3 de janeiro de 2018¹⁰, da Anvisa, dispõe sobre a organização das ações de vigilância sanitária e regulamenta a necessidade de implementação de um SGQ como condição para que os serviços de Vigilância Sanitária de estados, Distrito Federal e municípios possam assumir responsabilidades por ações de inspeção em indústrias de medicamentos, de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e de produtos para saúde das



classes de risco III - alto risco ao indivíduo e/ou médio risco à saúde pública - e IV - alto risco ao indivíduo e alto risco à saúde pública^{11,12}. Nesse contexto, este artigo teve como objetivo identificar a aplicação de práticas de gestão da qualidade, por meio da autoavaliação, em órgãos de Vigilância Sanitária.

MÉTODO

Esse estudo foi desenvolvido no âmbito do projeto *Qualificação da Gestão das Ações Estratégicas de Vigilância Sanitária no SNVS - IntegraVisa II*, parceria da Anvisa com o Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (Proadi-SUS). Trata-se de um estudo exploratório e descritivo, referente à aplicação de práticas de GQ em órgão de Vigilância Sanitária de sete estados e 32 municípios selecionados. Esse estudo foi conduzido em três etapas: (i) levantamento bibliográfico; (ii) pesquisa de campo; e (iii) análise dos dados e discussão de resultados.

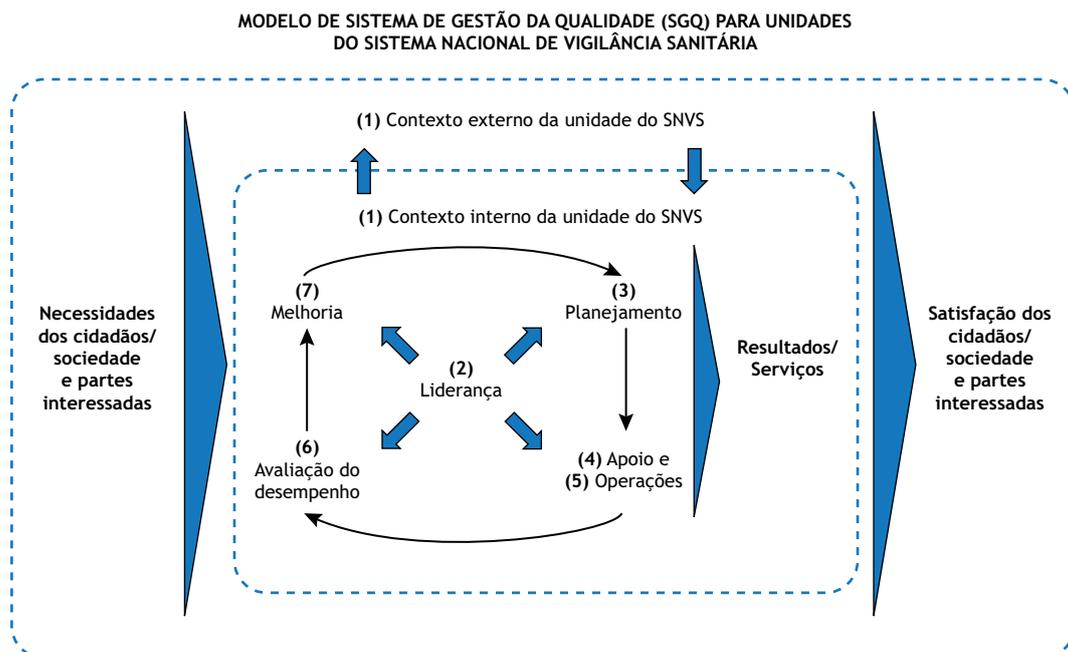
O levantamento bibliográfico (i) possibilitou a constituição de referenciais teóricos que fundamentaram a elaboração das discussões de resultados. Foi realizado por meio de buscas em bases bibliográficas relacionadas ao tema, com termos validados conforme os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)¹³, relacionados aos três conjuntos de termos-chave: (a) sistema de gestão da qualidade, e/ou gestão da qualidade, e/ou gestão da qualidade em Saúde, e/ou qualidade; (b) agência reguladora, e/ou vigilância sanitária, e/ou serviço de saúde, e/ou área da saúde, e/ou saúde; e (c) serviço público; e/ou setor público; e/ou governo.

Para a realização da pesquisa de campo (ii), segunda etapa do estudo, estabeleceu-se como recorte a ser estudado, órgãos de

Vigilância Sanitária municipais e estaduais em cujos territórios de atuação existissem, no ano de 2018, pelo menos três unidades industriais de fabricantes de medicamentos e/ou insumos farmacêuticos ativos e/ou produtos para saúde classes de risco III e IV. Foram identificados como integrantes do universo desse estudo os órgãos de Vigilância Sanitária de sete estados - Goiás, Minas Gerais, Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, São Paulo - e 32 municípios - Amparo, Anápolis, Aparecida de Goiânia, Barueri, Bauru, Belo Horizonte, Campinas, Contagem, Cotia, Curitiba, Diadema, Florianópolis, Goiânia, Guarulhos, Hortolândia, Indaiatuba, Juiz de Fora, Lagoa Santa, Maringá, Mogi Mirim, Nova Lima, Pinhais, Porto Alegre, Ribeirão Preto, Rio Claro, Rio de Janeiro, São Carlos, São José do Rio Preto, São José dos Campos, São Paulo, Sorocaba e Taboão da Serra.

Para a etapa de coleta de dados do estudo, optou-se pela utilização de um formulário eletrônico estruturado, com questões relacionadas aos requisitos iniciais para a implementação de um modelo de SGQ em órgãos de Vigilância Sanitária, baseado na norma ABNT NBR ISO 9001:2015³. A referida norma foi considerada adequada e aderente aos entes do SNVS que buscam implantar um SGQ, sendo que o modelo proposto se compõe das seguintes seções: contexto externo/interno, liderança, planejamento, apoio, operações, avaliação de desempenho e melhoria, totalizando sete seções (Figura 1). O formulário eletrônico foi enviado aos gestores das 39 Vigilâncias Sanitárias, universo do estudo, acompanhado de um glossário com definições dos principais termos adotados (Quadro 1).

As questões disponibilizadas no formulário eletrônico foram agrupadas conforme as sete seções do modelo proposto, em cada uma das quais foram apresentados os requisitos considerados



Fonte: Adaptação própria dos autores a partir da referência da norma ABNT NBR ISO 9001:2015, elaborada no âmbito do projeto IntegraVisa²¹.

Figura 1. Modelo de Sistema de Gestão da Qualidade para unidades do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, 2019, elaborado com base na norma ABNT NBR ISO 9001:2015.



como mínimos ou fundamentais para identificar que um órgão de Vigilância Sanitária possua SGQ implantado ou em implantação.

Para apoiar as respostas às questões do formulário eletrônico, foi elaborada uma orientação de preenchimento, na qual os profissionais dos órgãos de Vigilância Sanitária selecionados foram instruídos a responder em equipe, possibilitando, assim, a elaboração de respostas mais completas e mais bem ancoradas nos contextos locais desses órgãos. Também foi disponibilizado um canal direto de comunicação com a equipe que conduziu o estudo, com o objetivo de esclarecer dúvidas que não houvessem sido previamente identificadas. Como complemento às respostas, foi solicitado aos participantes do estudo o envio de evidências - como documentos, modelos, padrões de trabalho, práticas, rotinas, sistemas, manuais ou normativas - que permitissem comprovar objetivamente o cumprimento dos requisitos.

Para identificar a existência ou a execução de práticas relacionadas aos requisitos iniciais das seções na rotina de cada órgão selecionado, solicitou-se que os gestores realizassem um exercício de autoavaliação sobre o atendimento a esses requisitos, considerando a gestão da Vigilância Sanitária de modo global, sob a ótica de duas dimensões: se o requisito inicial é cumprido e se a prática para cumprimento desse requisito é executada apenas em áreas específicas ou na totalidade da organização. No formulário eletrônico, foi incluída uma régua, cuja estratégia foi representar uma medição dessas duas dimensões, de forma gráfica, clara e transparente, permitindo a identificação não somente do quantitativo de práticas relacionadas aos requisitos

iniciais atendidos, mas também da abrangência de realização dessas práticas no âmbito do órgão de Vigilância Sanitária (Quadro 2). O formulário eletrônico ficou disponível na *internet* entre as datas de 14 de março e 29 de abril de 2019.

Nos resultados apresentados, não há identificação dos órgãos de Vigilância Sanitária que responderam ao formulário. Para a apresentação dos resultados nesse estudo, os órgãos foram identificados com o código Visa X.YY, onde X indica o estado e YY o município. Quando a identificação for Visa X.00, indica que a informação é da Vigilância Sanitária estadual. Os resultados foram estruturados em tabelas e analisados conforme os resultados identificados na pesquisa bibliográfica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Do total de órgãos de Vigilância Sanitária selecionados para o estudo (39), no período estabelecido para a coleta de dados, foram recebidas 26 respostas, sendo seis estados e 20 municípios ou 66,7% do universo estudado. No entanto, ao se considerarem separadamente as respostas recebidas de Vigilâncias Sanitárias municipais e estaduais, temos, respectivamente, 62,5% e 85,7% de adesão à pesquisa. Nesse sentido, e levando em conta que os estados são responsáveis por coordenar e dar suporte aos municípios, no seu limite territorial, sobretudo nas ações de vigilância sanitária que envolvem objetos com maior grau de risco sanitário intrínseco às atividades e aos produtos, pode-se afirmar que a quantidade de respostas recebidas aponta para a realidade da

Quadro 1. Descrição das seções da norma ABNT NBR ISO 9001:2015 contempladas no formulário eletrônico do levantamento das práticas de gestão da qualidade em órgãos de Vigilância Sanitária.

Seção	Descrição
Contexto organizacional (seção 1)	Aborda práticas relacionadas ao contexto organizacional, permitindo a identificação de oportunidades e obstáculos, além de necessidades das partes interessadas.
Liderança (seção 2)	Aborda práticas relacionadas aos papéis, responsabilidades e autoridades organizacionais, ao foco no cliente e à política e à comunicação do SGQ.
Planejamento (seção 3)	Aborda práticas relacionadas ao estabelecimento de ferramentas e de processos para caracterizar problemas e necessidades, com foco em riscos e oportunidades para a gestão.
Apoio (seção 4)	Aborda práticas relacionadas à provisão dos recursos, das pessoas, da infraestrutura e das competências necessários para o desenvolvimento das ações de vigilância sanitária.
Operação (seção 5)	Aborda práticas relacionadas às atividades operacionais, assim como de gerenciamento de processos de trabalho, enfrentamento de não conformidades e avaliação dos serviços terceirizados.
Avaliação de desempenho (seção 6)	Aborda práticas relacionadas a monitoramento, medição, análise e avaliação do desempenho e da satisfação dos cidadãos/sociedade, auditoria interna e análise crítica pela direção da organização.
Melhoria (seção 7)	Aborda práticas relacionadas às práticas de melhoria contínua, tais como identificação e tratamento de não conformidades e ações corretivas.

Fonte: Adaptado pelos autores a partir da referência da norma ABNT NBR ISO 9001:2015, elaborado no âmbito do projeto IntegraVisa²¹.
SGQ: Sistemas de Gestão da Qualidade.

Quadro 2. Régua de resposta para a identificação da aplicação das práticas de gestão da qualidade em órgãos de Vigilância Sanitária.

Não atende a nenhum dos requisitos da seção	Atende a menos da metade dos requisitos da seção	Atende a menos da metade dos requisitos da seção	Atende a mais da metade ou todos os requisitos da seção	Atende a mais da metade dos requisitos da seção	Atende a todos os requisitos da seção
-	Em parte da Visa	Em toda a Visa	Em parte da Visa	Em toda a Visa	Em toda a Visa
0%	20%	40%	60%	80%	100%

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.
Visa: Vigilância Sanitária.



implantação de práticas de GQ no SNVS. O estudo, portanto, permitiu a construção de um panorama de atendimento aos requisitos iniciais por seção do SGQ, considerando a avaliação sob a ótica das duas dimensões metodológicas aplicadas, que se referem às práticas relacionadas aos requisitos iniciais atendidos, desenvolvidas em parte ou na totalidade do órgão (Tabela 1).

A Tabela 1 apresenta, em valores percentuais, a distribuição das 26 Vigilâncias Sanitárias que responderam ao formulário da pesquisa, quanto ao nível de atendimento do conjunto de requisitos referente a cada seção do SGQ. Assim, cada linha da tabela representa uma seção, e seus valores totalizam 100,0%, o que permite visualizar, linha a linha, qual o percentual de Vigilâncias Sanitárias para cada nível de atendimento dos requisitos, conforme a régua descrita no Quadro 2.

Por um lado, ao se analisarem os resultados da Tabela 1, observa-se que os requisitos relacionados às seções 3 (planejamento) e 4 (apoio) podem ser considerados os conjuntos de requisitos iniciais mais incorporados às práticas dos serviços de Vigilância Sanitária, visto que, somando os três níveis de atendimento mais altos da régua, chega-se, respectivamente, a 61,5% e 57,7% das Vigilâncias Sanitárias que responderam ao formulário. Nessas duas seções, portanto, a maior parte dos órgãos de Vigilância Sanitária consultados atendeu, no mínimo, a “mais da metade ou todos os requisitos da seção em parte da Visa”, conforme a indicação da régua utilizada.

Por outro lado, tomando como referência os três níveis mais baixos de atendimento da régua, é possível verificar que a maior parte das Vigilâncias Sanitárias participantes da pesquisa atendem a, no máximo, “menos da metade dos requisitos [de cada] seção, em toda a Visa”, sendo 53,8% das Vigilâncias Sanitárias na seção 1 (contexto organizacional); 57,7%, na 2 (liderança); 65,4%, na 5 (operações); 80,8%, na 6 (análise do desempenho); e 65,4%, na

7 (melhoria). Destacam-se, nesse sentido, os índices superiores a 60,0% das Vigilâncias Sanitárias nas seções 5, 6 e 7. No caso da seção 5 (operações), o valor pode ser explicado pelo número mais elevado de requisitos em relação às demais seções, ainda que 50,0% das Vigilâncias Sanitárias tenham respondido que atendem “a menos da metade dos requisitos da seção, em toda a Visa”, já que se trata de requisitos ligados aos processos finalísticos, mais comumente executados por elas. No caso das seções 6 e 7, por sua vez, os percentuais devem ser explicados pela incipiente aplicação de processos e práticas de monitoramento e avaliação e de melhoria contínua na gestão das Vigilâncias Sanitárias, destacando-se sobretudo a seção 6, com 80,8% delas se concentrando nos três níveis mais baixos da régua.

Vale ressaltar que o acompanhamento da existência de evidências no SGQ tem como propósito a confirmação do atendimento aos requisitos por meio de verificação no momento de auditoria do modelo de gestão. Assim, como relatado anteriormente, foi facultada aos gestores das Vigilâncias Sanitárias participantes do estudo a possibilidade de apresentar documentos que evidenciassem as respostas enviadas sobre o atendimento aos requisitos mínimos. Considerando que o formulário eletrônico era composto por 27 questões, e que 26 Vigilâncias Sanitárias enviaram suas respostas, o limite máximo possível de evidências a serem recebidas era de 702, ressaltando ainda que uma evidência pode atender a mais de um requisito, sendo que apenas 109 foram enviadas pelas Vigilâncias Sanitárias, ou 15,5% do total possível. Ademais, cabe ressaltar que, dos 26 órgãos que responderam ao formulário eletrônico, um total de nove Vigilâncias Sanitárias não enviou nenhum documento com evidência para suas respostas. Os grupos de evidências foram categorizados de acordo com sua natureza, a fim de analisar a pertinência de serem usados para demonstrar o atendimento aos requisitos mínimos de cada seção do SGQ. Nesse sentido, foram identificadas sete

Tabela 1. Distribuição percentual dos órgãos de Vigilância Sanitária (n = 26), segundo o cumprimento de práticas das seções de 1 a 7, relacionadas a requisitos do Sistema de Gestão da Qualidade, 2019.

Seção do modelo \ Régua	Não atende a nenhum dos requisitos da seção	Atende a menos da metade dos requisitos da seção, em parte da Visa	Atende a menos da metade dos requisitos da seção, em toda a Visa	Atende a mais da metade ou todos os requisitos da seção, em parte da Visa	Atende a mais da metade dos requisitos da seção, em toda a Visa	Atende a todos os requisitos da seção, em toda a Visa
Contexto organizacional (seção 1)	15,4%	7,7%	30,8%	19,2%	26,9%	0,0%
Liderança (seção 2)	15,4%	15,4%	26,9%	7,7%	19,2%	15,4%
Planejamento (seção 3)	11,5%	11,5%	15,4%	11,5%	19,2%	30,8%
Apoio (seção 4)	11,5%	11,5%	19,2%	15,4%	34,6%	7,7%
Operação (seção 5)	0,0%	15,4%	50,0%	15,4%	19,2%	0,0%
Avaliação de desempenho (seção 6)	26,9%	23,1%	30,8%	15,4%	0,0%	3,8%
Melhoria (seção 7)	19,2%	26,9%	19,2%	11,5%	15,4%	7,7%

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.
Visa: Vigilância Sanitária.



categorias, apresentadas a seguir com as respectivas quantidades totais de evidências recebidas: 55 documentos da qualidade, 29 documentos de gestão em geral, dez atas/relatórios de atividades realizadas, sete imagens extraídas de sistemas de informação, seis reproduções de legislação, um certificado de curso realizado e uma notícia (Tabela 2).

Ainda que o percentual de respostas com evidências seja baixo com relação ao total, é possível estabelecer algumas relações ao se agruparem essas evidências. Assim, foram recebidas 49 evidências das Vigilâncias Sanitárias estaduais participantes e 60, das municipais, o que representa número proporcionalmente menor, considerando que a quantidade de municípios participantes foi mais de três vezes superior à de estados. Esse resultado pode estar relacionado ao fato de as Vigilâncias Sanitárias estaduais terem participado mais ativamente do processo de adesão do Brasil ao *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S), cooperação internacional no campo de boas práticas de fabricação entre as autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica, o que envolve, entre outras atividades, a necessidade de implantação de SGQ nos órgãos regulatórios. Nessa mesma linha, observa-se que, do total de 55 documentos da qualidade apresentados, 33 foram enviados pelas Vigilâncias Sanitárias estaduais e 22, pelas municipais.

No que diz respeito à distribuição da quantidade de evidências pelas sete seções do modelo de SGQ, ressalta-se que as seções de 1 a 5 foram contempladas com número mais elevado de evidências que as seções 6 e 7, o que converge com os resultados encontrados na Tabela 1, em que as Vigilâncias Sanitárias apresentaram desempenho inferior no atendimento aos requisitos dessas duas últimas seções. Paralelamente, é interessante comparar a quantidade de evidências das seções 1, 2 e 5, que foram de 20, 21 e 22, respectivamente. Ainda que os valores absolutos sejam muito próximos, cabe ressaltar que o peso da seção 5, no que tange ao número de requisitos, é maior que o das seções 1 e 2, o que pode denotar um atendimento proporcionalmente mais completo dos requisitos dessas duas seções em

relação aos da seção 5. Nesse mesmo sentido, ao se considerarem apenas os documentos da qualidade, foram enviados 13 e 18, respectivamente para as seções 1 e 2, e 11, para a seção 5.

Um resultado importante a ser discutido é o das práticas relacionadas à liderança (seção 2), considerando que cerca de 59,0% das Vigilâncias Sanitárias se posicionaram nos três níveis mais baixos da régua, isso significa que, no máximo, atendem a menos da metade dos requisitos da seção, em toda a Vigilância Sanitária. Tal resultado pode se caracterizar como uma dificuldade futura, tendo em vista que, segundo Campos¹⁴, Santos¹⁵, Carvalho¹⁶ e Maekawa¹⁷, o envolvimento da alta direção é fator determinante para o sucesso da implantação de um SGQ nas organizações. Os líderes nas organizações são os responsáveis por dar o direcionamento estratégico e criar condições favoráveis para que as pessoas se engajem no alcance dos objetivos da qualidade. A capacidade do líder e o seu envolvimento na condução do processo de mudança para implantação do SGQ são fatores decisivos para o alcance dos objetivos.

Em estudo realizado com unidades de Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN), Campos¹⁴ afirmou que

como ponto comum entre os LACEN mais desenvolvidos na implantação do sistema da qualidade observa-se o papel fundamental do envolvimento da direção. Aquelas que compreenderam a importância e vislumbraram esta meta como primordial para o fortalecimento e crescimento do laboratório conseguiram avançar e estimular o corpo técnico a se tornar proativo na busca pela qualidade.

Estudo mais recente identifica que o atendimento aos requisitos de liderança foi fundamental para a melhoria da qualidade dos serviços prestados pelos laboratórios de análises clínicas do estado de Santa Catarina¹⁸.

Na análise dos resultados por unidade de Vigilância Sanitária, foi possível testar e confirmar a pertinência da régua utilizada para mensurar a aplicação de práticas de GQ como indicativo da

Tabela 2. Distribuição quantitativa das evidências apresentadas pelos órgãos de Vigilância Sanitária, com relação a categorias de evidências, seções do modelo de Sistema de Gestão da Qualidade e esfera de governo, 2019.

Seções/ Esfera de Governo	Evidências							Geral
	Documentos da qualidade	Documentos da gestão	Atas/relatórios	Tela sistema	Legislação	Certificados	Notícias	
Seção 1	13	1	3	0	3	0	0	20
Seção 2	18	1	0	0	2	0	0	21
Seção 3	0	10	3	2	0	0	0	15
Seção 4	4	8	4	0	1	1	0	18
Seção 5	11	5	0	5	0	0	1	22
Seção 6	4	4	0	0	0	0	0	8
Seção 7	5	0	0	0	0	0	0	5
Total EE	33	11	3	1	1	0	0	49
Total MM	22	18	7	6	5	1	1	60
Total	55	29	10	7	6	1	1	109

Fonte: Elaborada pelos autores a partir dos documentos enviados pelas Vigilâncias Sanitárias que responderam ao formulário eletrônico, 2020. EE: Estados; MM: Municípios.



existência de práticas relacionadas aos requisitos iniciais (Quadro 2). A régua apresentada no formulário eletrônico permitiu verificar e expressar, nesse estudo, que a implantação de práticas para atendimento a requisitos do SGQ, mesmo aqueles considerados iniciais, deve se dar em duas dimensões, considerando a implantação das práticas em si e a abrangência dessa implantação dentro do órgão de Vigilância Sanitária. Nesse sentido, por exemplo, mesmo quando o órgão atende a todos os requisitos de determinada seção, se as respectivas práticas não são executadas em todo o órgão, a resposta ficará em, no máximo, 60,0% do total da régua. Dessa maneira, pretende-se retratar a complexidade das duas dimensões de implantação do SGQ em valores percentuais, com o intuito de comparar as respostas enviadas pelas Vigilâncias Sanitárias participantes do estudo (Tabela 3).

Nesta análise, apresentados os resultados da régua de medida na Tabela 3, é possível identificar que, conforme o tipo de ente federado, existem diferenças quanto ao grau de organização dos órgãos de Vigilância Sanitária que apontam para a existência de SGQ em fase inicial (40,0%) ou em ampliação (60,0%) em quase todas as respostas das Vigilâncias Sanitárias estaduais. Porém, somente as Visa 2.00 e

4.00 responderam ter práticas relacionadas a mais de 60,0% de atendimento dos requisitos iniciais em todas as seções analisadas.

No que diz respeito aos municípios, nenhum deles apresentou o atendimento de mais da metade dos requisitos para o conjunto das sete seções, isto é, o atingimento dos três últimos níveis da régua. Na análise por seção, tal atingimento enquadra-se se num patamar de 5,0% a 35,0% do total de municípios, conforme cada seção (Seção 1 - 35,0%, Seção 2 - 35,0%, Seção 3 - 45,0%, Seção 4 - 45,0%, Seção 5 - 25,0%, Seção 6 - 5,0% e Seção 7 - 25,0%).

Um resultado que se destaca se relaciona aos percentuais elevados de um terço dos órgãos de Vigilância Sanitária do estado 7.00, aqui identificados como 7.02, 7.03, 7.09 e 7.12, por se tratar de municípios de um estado que descentralizou a execução de ações de vigilância sanitária para os municípios existentes em seu território, incluindo entre essas atividades aquelas relacionadas ao controle de produtos e de serviços de alto risco sanitário. Tais resultados parecem refletir o grau de organização necessário para que os entes realizem ações mais complexas em seus respectivos territórios.

Tabela 3. Percentual de atendimento dos requisitos iniciais das seções de 1 a 7 do Sistema de Gestão da Qualidade por órgãos de Vigilância Sanitária (n = 26), 2019.

Visa	Seção 1	Seção 2	Seção 3	Seção 4	Seção 5	Seção 6	Seção 7
Visa 1.00	60,0%	60,0%	60,0%	60,0%	60,0%	20,0%	60,0%
Visa 1.01	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%
Visa 1.02	40,0%	80,0%	40,0%	0,0%	40,0%	0,0%	0,0%
Visa 2.00	60,0%	60,0%	60,0%	60,0%	60,0%	60,0%	60,0%
Visa 2.01	80,0%	40,0%	100,0%	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%
Visa 3.00	60,0%	40,0%	40,0%	80,0%	40,0%	60,0%	60,0%
Visa 3.01	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	40,0%	20,0%	20,0%
Visa 3.02	60,0%	20,0%	100,0%	60,0%	40,0%	0,0%	0,0%
Visa 3.03	40,0%	100,0%	100,0%	80,0%	40,0%	40,0%	40,0%
Visa 4.00	80,0%	100,0%	100,0%	80,0%	80,0%	60,0%	80,0%
Visa 5.00	40,0%	100,0%	100,0%	100,0%	60,0%	60,0%	20,0%
Visa 5.01	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	20,0%	0,0%	20,0%
Visa 6.00	60,0%	40,0%	80,0%	80,0%	40,0%	0,0%	20,0%
Visa 6.01	80,0%	40,0%	100,0%	80,0%	80,0%	40,0%	80,0%
Visa 7.01	40,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	80,0%
Visa 7.02	40,0%	80,0%	80,0%	80,0%	60,0%	20,0%	40,0%
Visa 7.03	40,0%	100,0%	100,0%	100,0%	80,0%	100,0%	100,0%
Visa 7.04	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%
Visa 7.05	80,0%	80,0%	60,0%	60,0%	40,0%	0,0%	20,0%
Visa 7.06	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%
Visa 7.07	0,0%	0,0%	80,0%	40,0%	40,0%	0,0%	0,0%
Visa 7.08	0,0%	0,0%	0,0%	40,0%	40,0%	40,0%	0,0%
Visa 7.09	80,0%	40,0%	100,0%	80,0%	80,0%	40,0%	100,0%
Visa 7.10	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%
Visa 7.11	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	40,0%	0,0%	0,0%
Visa 7.12	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	40,0%	80,0%

Fonte: Eleaborada pelos autores, 2020.

Visa: Vigilância Sanitária.



No Brasil, as singularidades do modelo federativo e da conformação da área da vigilância sanitária são apontadas como pano de fundo de um esforço de coordenação federativa que visa à construção do SUS. A vigilância sanitária contribui tanto para a concretização do direito social à saúde, quanto para a interferência no funcionamento do mercado a ela sujeito, conferindo maiores previsibilidade, transparência e estabilidade ao processo e à atuação regulatórios, a fim de propiciar um ambiente seguro à população e favorável ao desenvolvimento social e econômico do país^{19,20}. No entanto, segundo Lucchese⁴, a pobreza do debate sobre o SNVS evidencia as dificuldades que se têm apresentado no processo de estruturação do próprio SNVS, sobretudo aqueles referentes à definição de papéis dos entes de cada nível de governo e ao processo de descentralização e coordenação federativa⁴.

As diferenças existentes na organização dos órgãos de Vigilância Sanitária, identificadas conforme o tipo de ente, considerando também a forma de organização regional, repercutem diretamente na construção do SUS e no alcance dos direitos à saúde. O enfoque normativo da Vigilância Sanitária, configurado por uma série de rotinas que visam o controle quantitativo de metas relacionadas à cobertura das ações, pode favorecer a inovação por meio da implantação de um modelo de gestão que agregue aspectos relativos à qualidade das ações executadas e ao benefício social.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo contribuem para a compreensão do nível de adequação e do respectivo esforço que os entes que compõem o SNVS deverão empreender para ajustar-se às exigências de melhoria de gestão impostas pelo ambiente regulatório nacional e internacional. Conhecer em que medida há iniciativas de SGQ no SNVS e traduzir o que precisa ser feito para o avanço de iniciativas de melhoria de processos de trabalho e de gestão são etapas fundamentais para alcançar aderência e viabilidade na implantação de um modelo de SGQ.

Foi possível traçar um panorama do atendimento aos requisitos iniciais relacionados às sete seções do modelo de SGQ para unidades do SNVS. Neste panorama, constatou-se que algumas práticas de gestão da qualidade já fazem parte dos processos de trabalho de todos os órgãos de Vigilância Sanitária que participaram do estudo. As práticas mais disseminadas estão relacionadas às seções de planejamento e apoio.

Possivelmente, a longa tradição de consolidação das práticas de planejamento no âmbito do SUS e a forte estruturação normativa burocrática relacionada às atividades de apoio podem ter

contribuído para que requisitos ligados a estas seções estejam mais aplicados. Porém, na medida em que se ampliam as práticas relacionadas aos requisitos das seções de avaliação de desempenho (seção 6) e melhorias (seção 7), tornam-se maiores os desafios a serem considerados quando da implementação de um modelo de SGQ no SNVS. Os achados relacionados à baixa aplicação dos requisitos destas seções podem indicar que os modelos atuais de gestão destes serviços seguem padrões normativos burocráticos e encontram-se estagnados, sem uma dinâmica de avaliação dos resultados e melhoria a partir deles, duas diretrizes fundamentais do SGQ, com reflexos diretos na satisfação das necessidades de cidadãos e demais partes interessadas.

Como limitação deste estudo, é possível identificar o fato de que o material coletado - objeto de análise - é resultante de autoavaliação por parte das equipes dos órgãos de Vigilância Sanitária, sendo que um quantitativo baixo de evidências foi apresentado comparado ao limite superior possível, calculado considerando o total de requisitos analisados. Não foi previsto utilizar técnicas de verificação das informações obtidas para comparação com a realidade dos fatos, o que permitiria sanar impressões e corrigir possíveis erros de interpretação das práticas e das evidências sob análise, inclusive no que se refere à ausência de familiaridade dos profissionais com os termos utilizados na linguagem da GQ. Também, a seleção dos entes para compor o estudo não se deu com o objetivo de se ter uma representatividade da realidade do conjunto do SNVS, mas sim de conhecer as práticas já implantadas em órgãos de Vigilância Sanitária que possuem, sob a sua abrangência de atuação, um parque industrial de empresas fabricantes de medicamentos, IFA e produtos para saúde classes de risco III e IV, portanto estabelecimentos com atividades e produtos de alto risco sanitário. A qualificação da ação das Vigilâncias Sanitárias nesses territórios contribui para o cumprimento das exigências dos processos globalizados de produção e comercialização de produtos, visando a ampliar o mercado de produtos brasileiros no exterior a partir do atendimento aos padrões de convergência regulatória internacional.

Por fim, os resultados desse estudo sinalizaram incipiência na aplicação dos requisitos iniciais por parte dos órgãos analisados, indicando o potencial e o amplo espaço para implementação de princípios e diretrizes da GQ, a partir do desenvolvimento de estratégias e instrumentos, compartilhados e contínuos, para a execução de planejamento, monitoramento, avaliação e auditoria, por órgãos de Vigilância Sanitária nas três esferas de governo, com possível aumento da efetividade das ações de promoção e proteção à saúde, apoiando a transformação das práticas no SNVS e contribuindo para a disponibilização, com segurança e qualidade, de produtos e serviços regulados.

REFERÊNCIAS

1. Monaco FF, Mello AFM. A gestão da qualidade total e a reestruturação industrial e produtiva: um breve resgate histórico. *Race Rev Adm Contab Econ.* 2007;6(1):7-26.
2. Carpinetti LCR, Miguel PAC, Gerolamo MC. *Gestão da qualidade ISO 9001:2000: princípios e requisitos.* São Paulo: Atlas; 2009.
3. Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT. ISO 9001:2015: sistemas de gestão da qualidade: requisitos. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Normas Técnicas; 2015.
4. Lucchese G. *Globalização e regulação sanitária: os rumos da vigilância sanitária no Brasil [tese].* Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2001.



5. Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT. ISO 18091:2014: sistemas de gestão da qualidade: diretrizes para a aplicação da ABNT NBR ISO 9001:2008 em prefeituras. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Normas Técnicas; 2014.
6. World Health Organization - WHO. Delivering quality health services: a global imperative for universal health coverage. Geneva: World Health Organization; 2018[acesso 30 ago 2019]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272465/9789241513906-eng.pdf>
7. World Health Organization - WHO. Annex 13: WHO guideline on the implementation of quality management systems for national regulatory authorities. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 5 fev 2021]. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/trs1025/trs1025-annex13.pdf?sfvrsn=8e6a17ee_2
8. Brasil. Lei Nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial União. 20 set 1990.
9. Alencar MLSM, Bacelar VMB, Magajewski F, Silva WM, Sousa AIA. Qualificação das ações de vigilância sanitária: harmonização e descentralização. Vigil Sanit Debate. 2019;7(4):111-18. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01401>
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 207, de 3 de janeiro de 2018. Dispõe sobre a organização das ações de vigilância sanitária, exercidas pela união, estados, Distrito Federal e municípios, relativas à autorização de funcionamento, licenciamento, registro, certificação de boas práticas, fiscalização, inspeção e normatização, no âmbito do sistema nacional de vigilância sanitária SNVS. Diário Oficial União. 5 jan 2018.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 61, de 18 de novembro de 2011. Dispõe sobre as regras de classificação dos produtos para diagnóstico de uso *in vitro* e dá outras providências. Diário Oficial União. 19 nov 2011.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 153, de 26 de abril de 2017. Dispõe sobre a classificação do grau de risco para as atividades econômicas sujeitas à vigilância sanitária, para fins de licenciamento, e dá outras providências. Diário Oficial União. 27 abr 2017.
13. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde - Bireme. Biblioteca virtual em saúde: descritores em ciências da saúde. São Paulo: Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde; 2020[acesso 26 fev 2020]. Disponível em: <http://decs.bvs.br/>
14. Campos A, Mattos S. Avaliação de requisitos referentes à implantação do sistema de gestão da qualidade nos laboratórios de saúde pública. Rev Inst Adolfo Lutz. 2009;68(3):461-70.
15. Santos LL, Mainier FB. Fatores críticos para implantação do sistema de gestão da qualidade em laboratórios de ensaio e calibração. In: Anais do 7º Congresso Nacional de Excelência em Gestão; Rio de Janeiro, Brasil. Rio de Janeiro: Congresso Nacional de Excelência em Gestão; 2011.
16. Carvalho R. Implantação de sistema de gestão da qualidade: um estudo de caso em uma importadora de medicamentos. In: Anais do 7º Congresso Nacional de Excelência em Gestão; Rio de Janeiro, Brasil. Rio de Janeiro: Congresso Nacional de Excelência em Gestão; 2011.
17. Maekawa R, Carvalho MM, Oliveira OJ. Um estudo sobre a certificação ISO 9001 no Brasil: mapeamento de motivações, benefícios e dificuldades. Gest Prod. 2013;20(4):763-79. <https://doi.org/10.1590/S0104-530X2013005000003>
18. Lescowicz G, Melo R, Rateke E, Martinello F. Dez anos da RDC 302/2005: avaliação da implantação em laboratórios de análise clínicas do estado de Santa Catarina. Rev Bras Anal Clin. 2018;50(2):161-70. <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201800617>
19. Brasil. Lei Nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial União. 27 jan 1999.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Cartilha de vigilância sanitária. 2a ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2002.
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Projeto qualificação da gestão das ações estratégicas de vigilância sanitária no sistema nacional de vigilância sanitária SNVS: IntegraVisa II. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2018.

Agradecimentos

Agradecemos ao Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), que, por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (Proadi-SUS), financiou o estudo. Agradecemos também a todos os participantes do projeto IntegraVisa II, profissionais da Anvisa, consultores e servidores do HAOC, que possibilitaram a realização desse trabalho.

Contribuição dos Autores

Silva WM, Bacelar VMB, Sousa AIA, Barca DAAV, Santos CM - Concepção, planejamento (desenho do estudo), análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Zanetta BL - 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.

Normas e atribuições institucionais para avaliação de mosquitos modificados para o controle de arbovírus no Brasil

Regulations and institutional attributions for the evaluation of modified mosquitoes for the control of arboviruses in Brazil

RESUMO

Cláudia Santos Turco* 

Eduardo Nazareth Paiva 

Introdução: Novas biotecnologias tiveram rápido crescimento com as recentes técnicas de manipulação de seres vivos. Quando aliadas a políticas de saúde pública, essas biotecnologias resultam em intervenções de ampla escala ao criar, produzir e disseminar novos seres híbridos. Um campo recente de aplicação destas biotecnologias reside no combate às epidemias de arboviroses provocadas pelos mosquitos *Aedes aegypti*. **Objetivo:** Analisar as trajetórias de regulação de duas novas biotecnologias para controle de arboviroses transmitidas pelo *A. aegypti*: os *A. aegypti* transgênicos e os *A. aegypti* infectados com a bactéria *Wolbachia*. **Método:** Foi realizada uma análise qualitativa de documentos de acesso público disponibilizados por órgãos oficiais, em especial a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) e o Tribunal de Justiça do Distrito Federal, além da legislação associada a esses documentos. **Resultados:** Descrevem as diferentes trajetórias de regulação e a tentativa de normatização das duas biotecnologias no país e apresentam as lacunas e controvérsias que envolvem os processos regulatórios destes novos artefatos. **Conclusões:** As dificuldades apresentadas para oferecer registros definitivos para estas novas tecnologias geraram processos que se prolongam até os dias atuais, evidenciando lacunas nas normas em termos de enquadramento, de definição de competências institucionais e de rito para o processo regulatório. A importância do estabelecimento de um processo regulatório para estas tecnologias se torna evidente por sua escala de implementação, por seu ritmo acelerado de desenvolvimento, pela dificuldade de reverter sua implementação após soltura em ambiente e pela necessidade de garantir a participação e o debate público.

PALAVRAS-CHAVE: Biotecnologia; Regulamentação; *Aedes aegypti*; *Wolbachia*

ABSTRACT

Introduction: New biotechnologies have grown rapidly with recent techniques for manipulating living beings. When combined with public health policies, these biotechnologies result in wide-scale interventions when creating, producing and disseminating new hybrid beings. A recent field of application of these biotechnologies lies in combating the epidemics of arboviruses caused by the *Aedes aegypti* mosquitoes. **Objective:** To analyze the regulatory trajectories of two new biotechnologies for the control of arboviruses transmitted by *A. aegypti*: the transgenic *A. aegypti* and the *A. aegypti* infected with the bacteria *Wolbachia*. **Method:** A qualitative analysis of publicly accessible documents made available by official organizations, in particular the Brazilian Health Regulatory Agency - ANVISA, the National Technical Commission for Biosafety - CTNBio and the Court of Justice of Distrito Federal, was carried out; in addition, an analysis of the legislation associated with these documents was performed. **Results:** Documents describe the different regulatory trajectories and the attempt to standardize the two biotechnologies in the country and present the gaps and controversies that involve the regulatory processes of these new artifacts. **Conclusions:** The difficulties presented to provide definitive registration for these new technologies have generated processes that

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

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

Recebido: 06 jan 2021

Aprovado: 23 jun 2021



last to the present day, highlighting gaps in the norms in terms of framework, definition of institutional competencies and path for the regulatory process. The importance of establishing a regulatory process for these technologies becomes evident by the scale of their implementation, by their accelerated pace of development, by the difficulty of reverting their implementation after release in the environment and by the need to guarantee participation and public debate.

KEYWORDS: Biotechnology; Regulation; *Aedes aegypti*; *Wolbachia*

INTRODUÇÃO

Atualmente, o cotidiano encontra-se permeado por produtos das biotecnociências. O neologismo biotecnociência refere-se ao paradigma científico definido pela produção de intervenções que modificam os processos da vida¹. Os produtos das biotecnociências são as biotecnologias². Com o desenvolvimento de técnicas de manipulação de seres vivos, em especial a partir dos anos 1970, novas biotecnologias e campos de conhecimento tiveram rápido crescimento, como a engenharia genética, a biologia molecular e a nanotecnologia. As biotecnologias poderiam, então, ser definidas como tecnologias baseadas em conhecimentos multidisciplinares, que utilizam agentes biológicos para fazer produtos úteis ou resolver problemas³.

O termo biotecnociência, quando aplicado ao campo da saúde, refere-se ao “conjunto de ferramentas teóricas, técnicas, industriais e institucionais que visam entender e transformar seres e processos vivos, de acordo com necessidades e/ou desejos de saúde visando a um genérico bem-estar de indivíduos e populações humanas”¹. O uso das biotecnologias no campo da saúde inclui “qualquer exploração tecnológica da biodiversidade para resolver problemas de saúde do homem”⁴. Estas definições são amplas o suficiente para abranger diferentes campos e formas de atuação, não se limitando estritamente a técnicas de modificação de material genético, mas incluindo outras ações, como o controle biológico ou microbiológico. “O controle biológico pode ser definido como a liberação no ambiente de um agente biológico para controlar uma dada praga através de mecanismos como predação, parasitismo, herbivoria ou doença”⁵.

No Brasil, quando esses artefatos se aliam a políticas públicas de saúde, sua presença torna-se ainda mais ampla nos corpos e no ambiente. A área da saúde implementa intervenções de larga escala e um campo recente de aplicação de artefatos biotecnológicos no Brasil é o combate, nas áreas urbanas, aos arbovírus que são transmitidos pelo mosquito *Aedes aegypti*.

Atualmente, o Brasil convive com a circulação de três arbovírus de transmissão urbana comprovada (dengue, chikungunya e Zika). As principais ações de prevenção destinam-se ao controle de seu principal vetor, o mosquito *A. aegypti*, com o controle de criadores e o uso de larvicidas e inseticidas. Pesquisas recentes sobre novas tecnologias com base nas biotecnociências têm se mostrado promissoras segundo a Organização Mundial da Saúde⁶, como os mosquitos *A. aegypti* transgênicos da empresa Oxitec e os mosquitos *A. aegypti* infectados com a bactéria *Wolbachia* da Universidade de Monash, na Austrália. Ambas as tecnologias estão em implementação no Brasil e transformam as estratégias utilizadas no combate às arboviroses.

Como não há vacina disponível, os inseticidas são a principal arma usada para matar o *A. aegypti* e controlar a dengue. Isso está mudando. Um novo paradigma que chamo de “criar e liberar” está sendo desenvolvido e testado para o controle da dengue. E como o nome indica, em vez de pulverizar para matar mosquitos e impedir a transmissão da dengue, criaremos e liberaremos mosquitos (tradução dos autores)⁷.

Estudar ou criar estes produtos em laboratório é muito diferente de compreender seu funcionamento nos corpos de seres vivos ou no ambiente, pois muito pode acontecer e a avaliação de riscos é incerta⁸. Assim, a utilização destas tecnologias é acompanhada por processos de negociação, sendo ponto de passagem obrigatório, as instâncias governamentais de aprovação, tais como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança⁹ (CTNBio), entre outras. Estas instâncias são responsáveis pela avaliação de produtos para a saúde e de organismos geneticamente modificados, respectivamente e, por suas atribuições legais, estão envolvidas no processo de regulamentação das tecnologias em estudo.

Os mosquitos transgênicos, no Brasil, comumente conhecidos como *Aedes do Bem*, se inserem em um conjunto de técnicas denominadas *Release of Insects with Dominant Lethality* (RIDL) e são fruto de desenvolvimentos realizados na Universidade de Oxford, Reino Unido. No Brasil, a empresa Oxitec do Brasil Tecnologia de Insetos Ltda detém a patente destes mosquitos e realiza sua produção em fábricas próprias¹⁰.

Inicialmente, a Oxitec produziu a linhagem OX513A, uma linhagem de machos de *A. aegypti* geneticamente modificados que, quando soltos no ambiente, cruzam com fêmeas locais gerando uma prole tanto de machos quanto de fêmeas que morrem antes de chegar à fase adulta. Como os animais precisam se manter vivos e férteis em laboratório e, por algum tempo no ambiente, sua construção genética torna possível a existência de um mecanismo de bloqueio para seu gene letal. No caso dos OX513A, esse mecanismo é o antibiótico tetraciclina administrado como suplemento na alimentação dos insetos em laboratório. Os mosquitos OX513A morrem entre dois e quatro dias após a soltura no ambiente. Os OX513A tiveram solturas realizadas a partir de 2010, em Jacobina (Bahia), Piracicaba (São Paulo) e Juiz de Fora (Minas Gerais).

Em 2018, a empresa Oxitec anunciou os mosquitos OX5034, segunda geração de mosquitos transgênicos, com algumas diferenças em sua ação quando comparados aos OX513A. Os machos



de mosquitos OX5034, quando soltos no ambiente, cruzam com as fêmeas locais gerando fêmeas inviáveis e machos sobreviventes; logo, a seleção de machos significa um fator adicional que contribuiria para a supressão populacional. Os machos que sobrevivem podem cruzar com outras fêmeas locais, repassam o gene autolimitante por até dez gerações. Ainda, metade dos machos gerados pelo acasalamento com fêmeas locais carrega genes selecionados, não manipulados, que os tornam suscetíveis a inseticidas, diminuindo a presença de mosquitos resistentes no ambiente. Essa segunda linhagem teve sua primeira soltura em maio de 2018, na cidade de Indaiatuba, em São Paulo¹¹. A empresa solicitou a liberação comercial da linhagem OX5034 em maio de 2020¹². Ambas as linhagens e as estratégias utilizadas têm como objetivo central a supressão ou redução da população de *A. aegypti* através de solturas de mosquitos machos transgênicos no ambiente.

Os mosquitos *A. aegypti* infectados com a bactéria *Wolbachia* são atualmente conhecidos, no Brasil, como Wolbitos e são fruto de um projeto desenvolvido pela Universidade de Monash cujo primeiro financiamento ocorreu com a Iniciativa para a Saúde Global, um edital internacional coordenado pela Fundação Bill e Melinda Gates e pelo *National Institute for Health* (NIH)¹³. O programa teve início em 2005, na Austrália, naquele momento ainda com o objetivo de contribuir para o controle do *A. aegypti* encurtando a vida dos mosquitos com a utilização da bactéria *Wolbachia*¹⁴. Inicialmente, foi denominado “Eliminar a dengue: nosso desafio”, porém recentemente foi renomeado para *World Mosquito Program* (WMP).

A bactéria *Wolbachia* infecta vários insetos na natureza desenvolvendo-se no interior de suas células como hospedeiros e estabelecendo relações de simbiose com efeitos diversos. Para a produção dos mosquitos com *Wolbachia*, a bactéria foi transferida da mosca-da-fruta para ovos de *A. aegypti* por meio de microinjeções, após alguns anos de adaptação em cultura de células¹⁵. As pesquisas sobre a simbiose *A. aegypti*-*Wolbachia* demonstraram que os mosquitos resultantes apresentavam características diversas de acordo com a cepa da bactéria utilizada, como encurtamento do tempo de vida, transmissão da bactéria para a prole pelas fêmeas, ação antiviral, modificações fisiológicas, entre outras. O perfil selecionado para liberação e testes no ambiente apresenta duas características centrais: incompatibilidade citoplasmática; ação antiviral aos vírus da dengue e a outros vírus como os da Zika, da chikungunya e da febre amarela¹⁶.

O efeito antiviral da bactéria *Wolbachia* já havia sido estudado em sua associação com outros insetos, como a *Drosophila melanogaster*¹⁷ e a partir de 2009, a literatura apresentou resultados que confirmam essa ação de certas cepas da bactéria quando associada ao *A. aegypti*¹⁰. Neste sentido, os estudos afirmam que a simbiose resultante de *A. aegypti*-*Wolbachia* tem sua capacidade vetorial comprometida, deixando de transmitir doenças como dengue, Zika, chikungunya e febre amarela.

A incompatibilidade citoplasmática pode ser definida como “a interrupção do desenvolvimento de embriões de insetos que resultam quando as fêmeas são acasaladas com machos que

têm um status de infecção diferente”¹⁸. Fêmeas infectadas com a bactéria quando acasaladas com machos, infectados ou não, transmitem a bactéria para a sua prole. Machos infectados com a bactéria, ao acasalar com fêmeas não infectadas, produzem ovos inviáveis. Após um determinado número de solturas, toda (ou quase toda) a população local de mosquitos *A. aegypti* estaria infectada com a bactéria *Wolbachia*. Essas duas características da simbiose *A. aegypti*-*Wolbachia* permitiram a proposição de uma estratégia que tem como objetivo central não a supressão ou o controle populacional, mas a substituição das populações de mosquitos locais por mosquitos incapazes de transmitir doenças¹⁸.

O presente trabalho pretendeu analisar de forma comparativa, no período de 2014 a 2020, as trajetórias de regulação dessas duas novas biotecnologias para controle de arboviroses transmitidas pelo *A. aegypti*: os *A. aegypti* transgênicos (OX513A) e os *A. aegypti* infectados com a bactéria *Wolbachia*, ambas sendo testadas atualmente no Brasil. Para tanto, foram descritas as novas biotecnologias propostas para o combate às arboviroses no Brasil, assim como o arcabouço de avaliação destas duas tecnologias. Ao final, as controvérsias, as disputas relativas a competências institucionais e as dificuldades de enquadramento nas normas atuais destes novos artefatos foram debatidas.

MÉTODO

Foi realizada uma análise qualitativa, descritiva, dos documentos de acesso público, disponibilizados nos sítios da internet dos órgãos oficiais de governo envolvidos no processo de regulamentação das duas tecnologias no período de 2013 a 2020. Os órgãos pesquisados foram a Anvisa e a CTNBio. Foram ainda levantados documentos na 20ª Vara Federal da Seção Judiciária do Distrito Federal, pois os processos regulatórios na Anvisa foram suspensos em função de um processo em julgamento nesta instância.

Na Anvisa, foram analisadas as Agendas Regulatórias (AR) dos períodos 2013-2016 e 2017-2020 e seus documentos de monitoramento. Foram analisados os temas “Avaliação de macro-organismos para controle biológico de vetores e patógenos em ambiente urbano” (AR 2013-2016) e “Regularização de produtos saneantes desinfestantes” (AR 2017-2020), assim como os processos vinculados a esses temas. Na CTNBio, foram analisados os documentos da comissão relativos à liberação comercial dos mosquitos *A. aegypti* geneticamente modificados - OX513A e consultados os demais processos da empresa Oxitec do Brasil Tecnologia de Insetos Ltda - Oxitec. Na 20ª Vara Federal da Seção Judiciária do Distrito Federal, foram analisados os documentos públicos referente ao processo judicial aberto pela empresa Oxitec contra a Anvisa.

Foram, ainda, identificadas a legislação e as normas brasileiras associadas ao registro de produtos para a saúde e de organismos geneticamente modificados (OGM).

O conjunto de documentos foi analisado de forma a possibilitar a descrição e a comparação das trajetórias de regulamentação das duas tecnologias, assim como a identificação de lacunas e controvérsias relacionadas a essas trajetórias.



RESULTADOS

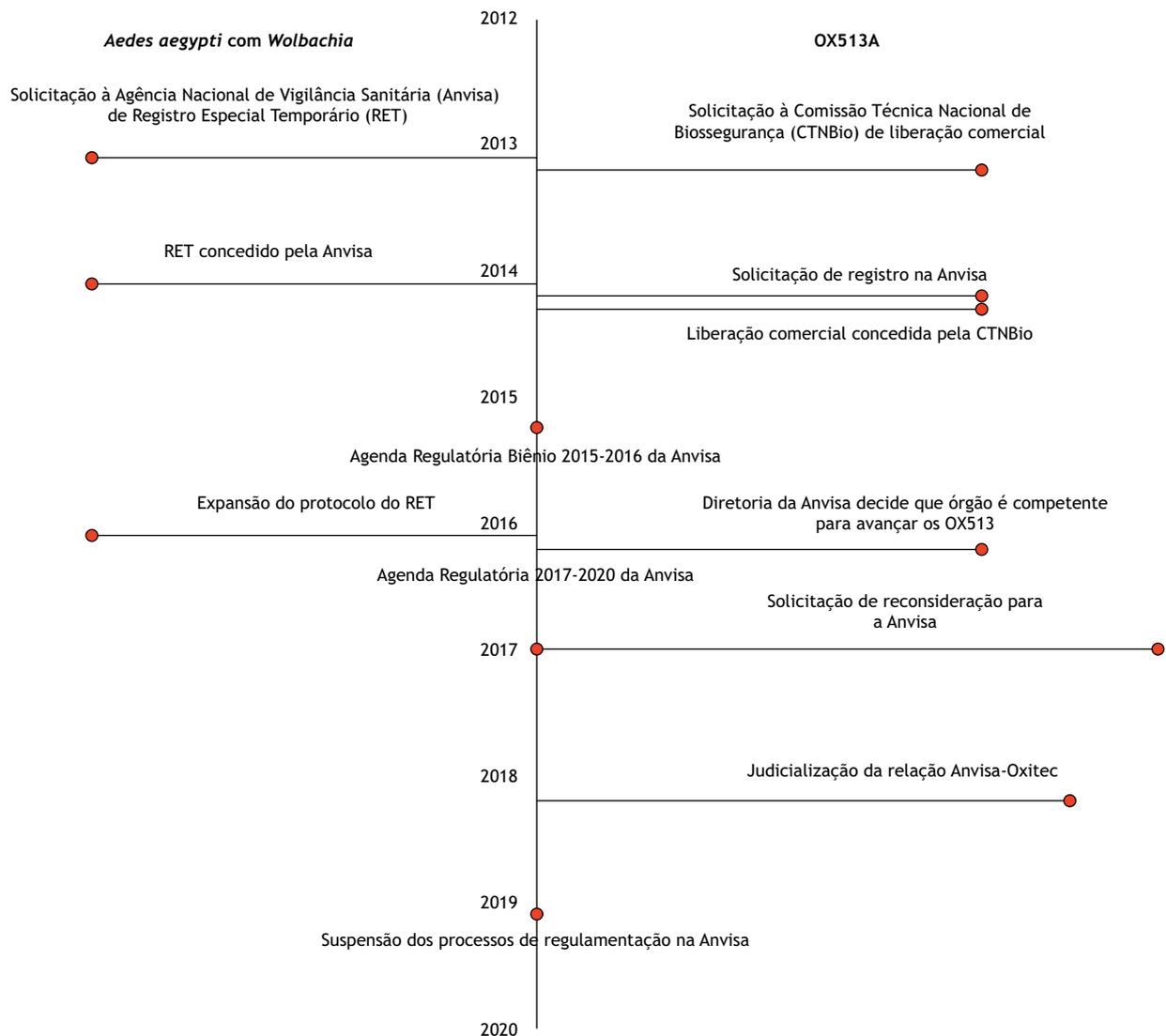
As duas biotecnologias em implementação no Brasil, apesar de compartilharem do paradigma de “criar e soltar” mosquitos para o controle de arboviroses, diferem em termos de enquadramento no arcabouço regulatório do país. Os mosquitos transgênicos da empresa Oxitec são entidades que se enquadram no arcabouço legal que cuida dos OGM, enquanto os mosquitos infectados com *Wolbachia* são entidades novas, criadas com base em tecnologias ainda não previstas em nosso arcabouço legal; ou seja, sem enquadramento. Apesar da diferença, as duas biotecnologias caem em lacunas de regulamentação e geram processos entrelaçados. Ambas as trajetórias de regulação podem ser vistas na Figura.

“Criar e soltar mosquitos” na CTNBio

Por se enquadrarem na definição de OGM da Lei n° 11.105, de 24 de março de 2005, os mosquitos transgênicos da Oxitec tiveram como

primeiro ponto de passagem de trajetória regulatória a CTNBio; por sua vez os mosquitos infectados com *Wolbachia* não se enquadram nesta definição e não se submeteram à avaliação da CTNBio.

No Brasil, os OGM são definidos como organismos cujo material genético, ácido desoxirribonucleico (ADN)/ácido ribonucleico (ARN), tenha sido modificado por técnicas de engenharia genética¹⁹. A CTNBio, criada em 1995, e reestruturada, em 2005, vinculada ao atual Ministério da Ciência, Tecnologia e Comunicação, concentra as decisões sobre segurança e riscos associados aos OGM e seus derivados. Trata-se de uma instância colegiada de caráter consultivo e deliberativo composta por 27 membros, dos quais: 12 são escolhidos a partir de uma lista tríplice elaborada com a participação de sociedades científicas nas áreas de saúde humana, animal, vegetal e ambiental; seis são escolhidos a partir de uma lista tríplice elaborada por organizações da sociedade civil nas áreas de defesa do consumidor, saúde, ambiente, biotecnologia, agricultura familiar e saúde do trabalhador; e



Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Figura. Regulamentação, *Aedes aegypti* com *Wolbachia* e OX513A.



nove são representantes de Ministérios. A CTNBio é vista como uma instância científica, tanto pelo nível de formação quanto pela atividade profissional de seus membros; apesar disso, suas normas de funcionamento possibilitam a participação de outros atores, seja por sua composição, seja por meio das audiências públicas que realiza²⁰.

A CTNBio tem como função:

[...] prestar apoio técnico e assessoramento ao Governo Federal na formulação, atualização e implementação da Política Nacional de Biossegurança - PNB, no que se refere a OGM e seus derivados, bem como no estabelecimento de normas técnicas de segurança e de pareceres técnicos referentes à autorização para atividades que envolvam pesquisa e uso comercial de OGM e seus derivados, com base na avaliação de seu risco zootossanitário, à saúde humana e ao meio ambiente¹⁹.

Entre os serviços que a Comissão oferece estão incluídas as autorizações para a liberação planejada no ambiente e comercialização de OGM e seus derivados.

Até o momento as únicas liberações planejadas e para comercialização de animais geneticamente modificados analisadas pela CTNBio foram relacionadas aos mosquitos transgênicos da Oxitec. A primeira liberação comercial de animais geneticamente modificados aprovada refere-se aos mosquitos OX513A, em 2014²¹. Em maio de 2020, a empresa Oxitec solicitou parecer da CTNBio para a liberação comercial da linhagem OX5034¹², a qual foi obtida em maio de 2020.

Assim como a primeira liberação de uma planta modificada geneticamente, a primeira liberação para comercialização de um animal geneticamente modificado gerou (e ainda gera) fortes controvérsias sobre a biossegurança. Os principais atores envolvidos nesta controvérsia são a CTNBio, a Oxitec (requerente da liberação e proprietária da patente), a Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO - associação que congrega instituições e profissionais de saúde coletiva no país) e pesquisadores da área de genética que afirmaram a capacidade dos mosquitos transgênicos transferirem genes para populações de mosquitos locais^{21,22}.

A liberação dos mosquitos transgênicos da Oxitec gerou ainda controvérsias quanto a seu processo de regulamentação. O parecer favorável da CTNBio é condição necessária para que um OGM obtenha a liberação comercial e possa ser solto no ambiente. Após esta liberação, é necessário remeter o processo aos órgãos competentes para que estes exerçam as funções de registro, fiscalização e demais ações afins, como previsto em lei:

Art. 16. Caberá aos órgãos e entidades de registro e fiscalização do Ministério da Saúde, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento e do Ministério do Meio Ambiente, e da Secretaria Especial de Aquicultura e Pesca da Presidência da República entre outras atribuições, no campo de suas competências, observadas a decisão técnica da CTNBio, as deliberações do CNBS e os mecanismos estabelecidos nesta Lei e na sua regulamentação:

[...]

II - ao órgão competente do Ministério da Saúde emitir as autorizações e registros e fiscalizar produtos e atividades com OGM e seus derivados destinados a uso humano, farmacológico, domissanitário e áreas afins, de acordo com a legislação em vigor e segundo o regulamento desta Lei¹⁹.

No caso dos mosquitos transgênicos da Oxitec, os OX513A, a Anvisa, vinculada ao Ministério da Saúde, avocou essa competência²⁴.

“Criar e soltar mosquitos” na Anvisa

O início dos processos de regulamentação na Anvisa dos *A. aegypti* com *Wolbachia* e dos OX513A deu-se em 2013 e 2014, respectivamente. Estes processos se refletiram nas AR da instituição. Uma revisão da “Agenda Regulatória Ciclo Quadrienal 2013-2016” resultou na inclusão de um novo tema do documento “Biênio 2015-2016”, na área de Saneantes, tema 54/Subtema 54.1: “Controle de vetores patógenos urbanos/Avaliação de macro-organismos para fins de controle biológico de vetores e patógenos em ambiente urbano”. O tema surgiu como resultado de diálogo interno e foi justificado por uma lacuna normativa que prevê a regulação de saneantes apenas com ativos químicos e micro-organismos²⁵. O desenvolvimento deste tema definiu e classificou ambos os mosquitos OX513A e os mosquitos infectados com *Wolbachia*, como organismos (macro-organismos ou agentes biológicos) para fins de controle biológico de vetores e patógenos em ambiente urbano.

Em reunião da Diretoria Colegiada da Anvisa, realizada em 27 de setembro de 2016, deu-se início ao processo de elaboração da AR da Anvisa para o período de 2017-2020 (AR 2017-2020) e aprovação do Documento Orientador^{26,27}. A AR 2017-2020 inclui 147 temas organizados em 15 macrotemas. Um dos temas refere-se à “Regulação de Produtos Saneantes e Desinfestantes”²⁸.

As novas biotecnologias foram enquadradas como saneantes domissanitários, inseticidas. Saneantes domissanitários são definidos como “substâncias ou preparações destinadas à higienização, desinfecção ou desinfestação domiciliar, em ambientes coletivos e/ou públicos, em lugares de uso comum e no tratamento da água”. Inseticidas são aqueles saneantes “destinados ao combate, à prevenção e ao controle dos insetos em habitações, recintos e lugares de uso público e suas cercanias”, conforme a Lei de Medicamentos, Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976²⁹.

Produtos saneantes são aqueles utilizados na limpeza e conservação de ambientes e, por apresentarem certos riscos associados, estão sujeitos à regulação. São classificados saneantes produtos como detergentes, desinfetantes, desinfestantes, raticidas, inseticidas e repelentes. Ainda como saneantes, incluem-se os produtos biológicos utilizados em sistemas sépticos³⁰. Para estes produtos de base química e para produtos que envolvem micro-organismos já existe regulação. No olhar da Anvisa, a lacuna estaria em produtos com funções similares envolvendo macro-organismos.

Enquanto o tema regulatório se desenvolvia, as solicitações de autorização e registro das novas tecnologias seguiam em processo na Anvisa. No caso dos mosquitos *A. aegypti* infectados com a



bactéria *Wolbachia* seu enquadramento foi realizado com base no Anexo III da Instrução Normativa Conjunta n° 25, de 14 de setembro de 2005 que inclui na relação de produtos a serem analisados:

Agentes biológicos de controle, microbiológicos, conforme definidos em normas específicas, excetuados os obtidos por meio de técnicas de engenharia genética; Agentes biológicos de controle, inimigos naturais, tais como parasitoides, predadores e nematóides, conforme definidos em normas específicas, excetuados os obtidos por meio de técnicas de engenharia genética³¹.

Os *A. aegypti* com *Wolbachia* puderam então obter um Registro Temporário Especial (RET). O RET é um instrumento definido como “ato privativo de órgão federal competente, destinado a atribuir o direito de utilizar um agrotóxico, componente ou afim para finalidades específicas em pesquisa e experimentação, por tempo determinado, podendo conferir o direito de importar ou produzir a quantidade necessária à pesquisa e experimentação”³². Pela própria definição, trata-se de um registro temporário para a fiscalização de atividades de pesquisa e experimentação de produtos agrotóxicos com análise do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), do Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e dos Recursos Renováveis (Ibama) e da Anvisa³³.

As atividades de pesquisa e experimentação nas quais o RET pode ser aplicado são definidas em três diferentes fases: fase preliminar, fase inicial e fase final. A fase preliminar, cujo registro tem duração máxima de 3 anos, conta com área máxima de implantação (1.000 m² em superfície terrestre ou 100 m² em aquática). A fase inicial tem o mesmo limite de tempo de duração, mas sua área de implantação pode ser ampliada (5.000 m² em superfície terrestre ou 1.000 m² em aquática). As fases preliminar e inicial devem ser desenvolvidas em estações credenciadas ou com maior possibilidade de controle, como: laboratórios, casas de vegetação, estufas, tanques ou lagoas fechadas. Já a fase final não prevê uma definição de prazo de validade ou de área máxima para experimentação e possibilita a implantação em áreas de terceiros, públicas ou privadas³¹.

Com relação aos mosquitos infectados com a bactéria *Wolbachia*, o RET obtido em 2014 e suas atualizações pareciam se constituir no caminho regulatório adequado até que o tema “Regulação de Produtos Saneantes e Desinfestantes” (AR 2017-2020) da Anvisa fosse plenamente desenvolvido.

As solicitações da Oxitec à Anvisa ocorreram após a liberação comercial dos mosquitos OX513A pela CTNBio, em abril de 2014. A empresa Oxitec questionou a Anvisa sobre o caminho regulatório adequado para os mosquitos OX513A. Tal questionamento da Oxitec iniciou o Processo Administrativo n° 25351.444810/2014-42²⁴. Como os mosquitos transgênicos são uma nova biotecnologia e os caminhos para seu registro e fiscalização continuam incertos, o questionamento da Oxitec originou discussões internas na Anvisa a respeito de competência e de como enquadrar estes mosquitos. Antes mesmo da aprovação dos mosquitos OX513A pela CTNBio, a Anvisa já discutia a necessidade de regulação destes mosquitos²⁴.

Após dois anos de discussão interna e de contatos com a Oxitec, em 2016, a Diretoria Colegiada deliberou que os mosquitos

OX513A deveriam ser objeto de regulação pela Anvisa no que se refere a riscos à saúde humana e eficácia. Ratifica-se a necessidade de desenvolver o tema na agenda regulatória e elaborar norma adequada para que os mosquitos OX513A tenham sua situação regularizada por meio de um instrumento análogo ao RET. Os mosquitos OX513A não podem obter um RET nos termos da legislação atual porque o Anexo III da Instrução Normativa Conjunta n° 25/2005 excetua agentes biológicos obtidos por meio de técnicas de engenharia genética deste tipo de registro³¹.

Em 2017, quase um ano após a decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa, a Oxitec continuou sem a obtenção do instrumento análogo ao RET e sem normativa específica que regulamentasse a avaliação de macro-organismos para fins de controle biológico de vetores e patógenos em ambiente urbano. Diante deste cenário, a Oxitec solicitou reconsideração à Anvisa sobre sua competência na regulamentação da comercialização dos mosquitos OX513A, a qual foi negada²⁴. A Oxitec, então, judicializou o processo, em 12 de janeiro de 2018, e se iniciou a ação 1000746-35.2018.1.01.3400, distribuída na Justiça Federal do Distrito Federal. Em 20 de março de 2018, a justiça concedeu liminar à Oxitec determinando a suspensão dos processos de registro e a autorização para a comercialização dos mosquitos OX513A na Anvisa. O processo proferiu decisão, em 7 de maio de 2019, determinando que a avaliação dos OX513A seja de competência da CTNBio e que a Anvisa “deveria ter observado a decisão técnica da CTNBio e promovido o registro do produto”. O processo encontra-se em recurso até o momento^{34,35}.

O Processo Administrativo 25351.136014/2015-13 iniciado, em março de 2015, trazia a proposta para a normatização da avaliação de macro-organismos para fins de controle biológico de vetores e patógenos em ambiente urbano, tendo como área responsável a Gerência Geral de Saneantes. O processo buscava estabelecer uma regulamentação para estes métodos alternativos de controle de vetores. O problema é definido pela Anvisa como:

Há pesquisas em andamento envolvendo o uso de agentes biológicos para o controle de vetores, p.ex., o uso de populações de *Aedes aegypti* infectados com bactéria (*Wolbachia*), o uso de tecnologia do macho estéril para o controle de *Aedes aegypti*. Atualmente, não há regulamentos para avaliação e regularização de tais técnicas, o que priva a sociedade de acesso a métodos menos tóxicos que os desinfestantes químicos atualmente em uso³⁶.

A tentativa de normatização destes produtos, no âmbito da Anvisa, reuniu tanto os mosquitos infectados com *Wolbachia* quanto os mosquitos transgênicos em um único processo. No momento em que a justiça suspende a regulação dos mosquitos OX513A, suspende também a dos mosquitos infectados com *Wolbachia* e a de qualquer outra biotecnologia que envolva macro-organismos para controle de vetores e patógenos que surgir, ao menos no âmbito da Anvisa.

DISCUSSÃO

As duas biotecnologias abordadas no presente trabalho estão sendo implementadas em escala cada vez maior. No caso da Oxitec, seus



mosquitos transgênicos foram liberados em Juazeiro (dois bairros) e Jacobina (um bairro), duas cidades da Bahia; na cidade de Piracicaba, em São Paulo (12 bairros); e na cidade de Juiz de Fora (três bairros), em Minas Gerais. Ainda, os mosquitos OX5034 tiveram liberações para fins de estudo em Indaiatuba, São Paulo, em 2018-2019³⁷. No caso dos mosquitos infectados com a bactéria *Wolbachia*, estes foram liberados no estado do Rio de Janeiro, nas cidades do Rio de Janeiro (30 bairros) e de Niterói (34 bairros). Com apoio do Ministério da Saúde, o WMP iniciou sua expansão para as cidades de Campo Grande/MS, Petrolina/PE e Belo Horizonte/MG com solturas já em 2020³⁸. O Sistema Único de Saúde brasileiro financia a implementação destas biotecnologias garantindo o aumento de escala de seu uso. Uma primeira razão para buscar uma forma de registrar estas biotecnologias, seja como produto ou como serviço, é o seu estabelecimento em escala crescente em cooperação com governos locais ou com o governo nacional.

Uma das características destas biotecnologias é seu ritmo acelerado de desenvolvimento. A Oxitec anunciou que, a partir de 2018, substituiria o uso dos mosquitos OX513A pelos mosquitos OX5034, os quais contam com liberação planejada permitida desde 2016 pela CTNBio³⁹, com testes de campo iniciados em 2018 e com a liberação comercial aprovada em 2020⁴². Com relação aos mosquitos infectados com *Wolbachia*, diferentes cepas da bactéria produzem diferentes efeitos nos mosquitos. Os pesquisadores do WMP pesquisam novas associações de *A. aegypti* com outras cepas ou até mesmo com combinações de cepas de *Wolbachia* para propor futuras liberações. Outras pesquisas envolvendo vetores de patógenos aplicáveis na agricultura ou na saúde estão em desenvolvimento. Em 21 anos de história da CTNBio, desde a primeira liberação comercial de um OGM, houve mais de 150 liberações. Com o passar do tempo, as aprovações para liberação comercial se avolumaram, sendo que 64% dessas aprovações aconteceram nos últimos 5 anos⁴⁰. Novos mosquitos, e talvez outros animais, modificados virão e o Brasil precisa ter caminhos normativos que possibilitem avaliar riscos e permitir ou não sua utilização.

Estas tecnologias apresentam dificuldades relacionadas a controle ou à supressão do ambiente dos novos mosquitos após sua liberação. Apesar de a Oxitec garantir que seus mosquitos OX513A viveriam apenas de dois a quatro dias, há dúvidas levantadas pela ABRASCO sobre este período²³ e estudos já identificaram partes do genoma destes mosquitos nas populações locais de *A. aegypti*²². A sua nova criação, os OX5034, não possui essa limitação de tempo de vida no ambiente^{11,37}. Os mosquitos infectados com *Wolbachia* usam justamente a característica de irreversibilidade da tecnologia como vantagem no controle da transmissão de arbovírus, ou seja, após a introdução de certo número de mosquitos infectados com *Wolbachia* em determinado local, toda ou quase toda a população de mosquitos locais será infectada. Portanto, os novos mosquitos liberados conviverão por longos períodos (ou para sempre) com as comunidades nas quais as tecnologias forem implementadas¹⁵.

A questão de quem está envolvido nas tomadas de decisões sobre a utilização destas biotecnologias é relevante. São decisões sobre qual nível de risco nossa sociedade assumirá e com quais princípios e valores estes julgamentos serão balizados⁴¹. No caso dos mosquitos transgênicos, a CTNBio, órgão técnico e

regulador, tem algum nível de participação social, seja por sua composição ou seja pelas audiências públicas que realiza. No caso dos mosquitos infectados com *Wolbachia*, as avaliações oficiais ficaram, até o momento, restritas aos órgãos responsáveis pela emissão do RET, os quais têm função regulatória e técnica, mas não incluem uma participação mais ampla da sociedade, neste processo específico. O debate público deve ser garantido pelo arcabouço legal de regulamentação destas tecnologias.

Fazendo um paralelo com os OGM, as primeiras sementes transgênicas iniciaram sua entrada no Brasil, na década de 1990, através da Argentina e foram plantadas sem necessidade de aprovação, pois a Lei de Biossegurança data de 1995. A primeira liberação de OGM pela CTNBio, em 1998, foi a soja *Roundup Ready* da empresa Monsanto, que gerou uma série de controvérsias que culminaram com uma ação judicial movida por setores da sociedade civil organizada. A Monsanto perdeu a ação, no entanto, sem forte fiscalização, as sementes transgênicas continuaram a ser plantadas. O contexto era muito favorável aos resultados prometidos pelas sementes transgênicas: menor custo de produção para os agricultores e maior inserção da agricultura brasileira no cenário internacional. Este cenário contribuiu para uma “permissiva difusão ilegal de sementes geneticamente modificadas”⁴².

No Brasil, para o caso dos mosquitos modificados, seja por manipulação de RNA/DNA ou infecção por bactérias, nem mesmo um arcabouço normativo existe. Sua implementação, assim como foi a introdução das sementes transgênicas, conta com fortes aliados neste momento histórico. Há mais de 100 anos, o *A. aegypti* tem sido considerado inimigo da humanidade e ainda não há controle das epidemias das quais o mosquito é vetor. Além da dengue, da febre amarela e da chikungunya, a recente epidemia de Zika abriu espaço para o incentivo e financiamento destas novas biotecnologias. A concretude material das doenças, que são vivenciadas, e a relativa invisibilidade dos riscos, que apenas podem ser reconhecidos pelo conhecimento científico, contribuem para uma maior aceitação destas tecnologias⁴³. Contudo, estes são novos produtos, os primeiros de muitos que virão, a serem utilizados em larga escala e muitas vezes de forma irreversível sem um caminho normativo definido ou adequado.

CONCLUSÕES

Apesar de, desde 2014, os mosquitos infectados por *Wolbachia* contarem com o RET da Anvisa e os mosquitos OX513A, da Oxitec, com sua liberação comercial pelo CTNBio, as dificuldades apresentadas para oferecer registros definitivos para estas novas tecnologias geraram processos que se prolongam até os dias atuais, evidenciando lacunas nas normas em termos de enquadramento, de definição de competências institucionais e de rito para o processo regulatório.

A importância do estabelecimento de um processo regulatório para estas tecnologias se torna evidente pela sua escala de implementação, por seu ritmo acelerado de desenvolvimento, pela dificuldade de reverter sua implementação após soltura em ambiente e pela necessidade de garantir a participação e o debate público.



REFERÊNCIAS

- Schramm FR. A moralidade da biotecnociência: a bioética da proteção pode dar conta do impacto real e potencial das biotecnologias. In: Schramm FR, Rego S, Braz M, Palácios M, organizadores. Bioética, riscos e proteção. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2005. p. 15-28.
- Schramm FR. Existem boas razões para se temer a biotecnociência? Rev Bioethikos. 2010;4(2):189-97.
- Malajovich MA. Biotecnologia. Rio de Janeiro: Educação Biotecnologia; 2016.
- Garcia ES. Biodiversidade, biotecnologia e saúde. Cad Saúde Pública. 1995;11(3):495-500. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1995000300025>
- Popovici J, Moreira LA, Poinsignon A, Iturbe-Ormaetxe I, McNaughton D, O'Neill SL. Assessing key safety concerns of a *Wolbachia*-based strategy to control dengue transmission by *Aedes* mosquitoes. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2010;105(8):957-64. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762010000800002>
- World Health Organization - WHO. WHO statement on the first meeting of the international health regulations: emergency committee on zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. Geneva: World Health Organization; 2016[acesso 30 mar 2016]. Disponível em: [https://www.who.int/en/news-room/detail/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr-2005\)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations](https://www.who.int/en/news-room/detail/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr-2005)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations)
- Ritchie S. Rear and release: a new paradigm for dengue control. Aust Entom. 2014;53(4):363-7. <https://doi.org/10.1111/aen.12127>
- Beck U. Sociedade de risco: rumo a uma outra modernidade. São Paulo: 34; 2010.
- Ministério da Ciência, Tecnologia Inovações e Comunicações (BR). Extrato prévio Nº 6.214, de 15 de outubro de 2018. Solicitação de parecer técnico para liberação planejada no meio ambiente (LPMA) de mosquito geneticamente modificado *Aedes aegypti* OX5034. Diário Oficial União. 16 out 2020.
- Valle D, Belinato TA, Martins ADJ. Controle químico do *Aedes aegypti*, resistência a inseticidas e alternativas. In: Valle D, Pimenta DN, Cunha RVD, organizadores. Dengue: teorias e práticas. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2015. p. 94-126.
- Oxitec Ltd. Oxitec launches field trial in Brazil for next generation addition to friendly mosquitoes platform. Oxford: Oxitec; 2018[acesso 21 set 2018]. Disponível em: <https://www.oxitec.com/oxitec-launches-field-trial-in-brazil-for-next-generation-addition-to-friendly-mosquitoes-platform/>
- Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (BR). Extrato de parecer técnico Nº 6.946, de 24 de maio de 2020. Solicitação de parecer para liberação comercial do mosquito geneticamente modificados *Aedes aegypti* linhagem OX5034. Diário Oficial União. 25 maio 2020.
- Varmus H, Klausner R, Zerhouni E, Acharya T, Daar AS, Singer PA. Public health: grand challenges in global health. Science. 2003;302(5644):398-9. <https://doi.org/10.1126/science.1091769>
- O'Neill SL. Modifying mosquito population age structure to eliminate dengue transmission. Seattle: Bill & Melinda Gates Foundation; 2005.
- Iturbe-Ormaetxe I, Walker T, O'Neill SL. *Wolbachia* and the biological control of mosquito-borne disease. Embo Rep. 2011;12(6):508-18. <https://doi.org/10.1038/embor.2011.84>
- Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Jeffery JA, Lu G, Pyke AT, Hedges LM et al. A *Wolbachia* symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with dengue, chikungunya, and plasmodium. Cell. 2009;7(24):1268-78. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.042>
- Hedges LM, Brownlie JC, O'Neill SL, Johnson KN. *Wolbachia* and virus protection in insects. Science. 2008;322(5902):702-31. <https://doi.org/10.1126/science.1162418>
- Cook PE, Mcmeniman CJ, O'Neill SL. Modifying insect population age structure to control vector-borne disease. Adv Exp Med Biol. 2008;627:126-40. https://doi.org/10.1007/978-0-387-78225-6_11
- Brasil. Lei Nº 11.105, de 24 de março de 2005. Regulamenta os incisos II, IV e V do parágrafo 1º do artigo 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados (OGM) e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança (CNBS), reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), dispõe sobre a política nacional de biossegurança PNB, revoga a lei Nº 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e a medida provisória Nº 2.191-9, de 23 de agosto de 2001, e os artigos 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10 e 16 da lei Nº 10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências. Diário Oficial União. 28 mar 2005.
- Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (BR). Portaria Nº 146, de 6 de março de 2006. Aprova o regimento interno da comissão técnica nacional de biossegurança CTNBio. Diário Oficial União. 7 mar 2006.
- Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (BR). Parecer técnico CTNBio Nº 3.964, de 19 de abril de 2014. O responsável legal da instituição solicitou à CTNBio parecer técnico referente à biossegurança para liberação comercial da linhagem OX513A de *Aedes aegypti*, geneticamente modificada para expressar um traço letal condicional e um gene marcador fluorescente com a finalidade de controle do *Aedes aegypti*, o mosquito vetor do vírus da dengue. A Oxitec do Brasil Participações Ltda. afirma ainda que o presente pedido não contém informações confidenciais. Os dados aportados pela solicitante, aliados à literatura pertinente, permitem definir claramente o contexto da liberação, delinear os perigos e caracterizar eventuais riscos. Diário Oficial União. 20 abr 2014.
- Evans BR, Kotsakiozi P, Costa-da-Silva AL, Ioshino RS, Garziera L, Pedrosa MC et al. Transgenic *Aedes aegypti* mosquitoes transfer genes into a natural population. Sci Rep. 2019;9(13047):1-6. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49660-6>
- Associação Brasileira de Saúde Coletiva - ABRASCO. Rati-retificação da nota técnica da ABRASCO frente à liberação comercial de mosquitos transgênicos pela CTNBio, após interpelação administrativa da empresa Oxitec. ABRASCO Notícias. 11 fev 2015[acesso 18 mai 2021]. Disponível em: <https://www.abrasco.org.br/site/noticias/institucional/rati-retificacao-da-nota-tecnica-da-abrasco-frente-a-liberacao-comercial-de-mosquitos-transgenicos-pela-ctnbio-apos-interpelacao-administrativa-da-oxitec/9149/>



24. Arcuri RDB. A regulação do primeiro animal transgênico: um estudo do caso do *Aedes aegypti* geneticamente modificado na Anvisa [dissertação]. Brasília: Centro Universitário de Brasília; 2018.
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Agenda regulatória 2015-2016. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2017[acesso 11 dez 2020]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/agenda-regulatoria/anteriores/2015-2016/2015-2016>
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Regularização de produtos saneantes desinfestantes. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019[acesso 11 dez 2020]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/agenda-regulatoria/2017-2020/temas/saneantes/arquivos/tema-9-5.pdf>
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Relatório de mapeamento de impactos: REMAI. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2017[acesso 11 dez 2020]. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documentos/33880/5758838/25351.946903_2019-06+-+Atualiza%C3%A7%C3%A3o+lista+de+aditivos+e+coadjuvantes+de+tecnologia.pdf/c035e89c-f902-477f-a988-3dafc120fbad
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Agenda regulatória: ciclo quadrienal 2017-2020. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020[acesso 11 dez 2020]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/agenda-regulatoria/2017-2020>
29. 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.
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Produtos saneantes para o combate ao *Aedes aegypti*. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020[acesso 11 dez 2020]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/saneantes/aedes-aegypti/copy_of_aedes-aegypti
31. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Instrução normativa conjunta Nº 25, de 14 de setembro de 2005. Estabelece os procedimentos a serem adotados junto ao MAPA, Anvisa e Ibama, para efeito das avaliações preliminares e de obtenção do registro especial temporário RET, pré-misturas, agrotóxicos e afins, destinados à pesquisa e experimentação. Diário Oficial União. 15 set 2005.
32. 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.
33. Ministério do Meio Ambiente (BR). Registro especial temporário (RET). Brasília: Ministério do Meio Ambiente; 2018[acesso 10 ago 2019]. Disponível em: <https://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/quimicos-biologicos-registros/registro-especial-temporario-de-agrotoxicos-e-afins-ret#sobreoret>
34. Justiça Federal da 1ª Região. Processo Nº 1000746-35.2018.4.01.3400, de 25 de janeiro de 2018. Diário Oficial Justiça. 22 mar 2018.
35. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Despacho Nº 152, de 28 de novembro de 2019. Arquivo processos de regulamentação da agenda regulatória 2017/2020. Diário Oficial União. 4 dez 2019.
36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Despacho Nº 49, de 8 de junho de 2015. Avaliação de organismos para fins de controle biológico de vetores e patógenos em ambiente urbano. Diário Oficial União. 9 jun 2015.
37. Oxitec do Brasil. Saúde. Campinas: Oxitec; 2020[acesso 11 dez 2020]. Disponível em: <https://www.oxitec.com.br/saude>
38. World Mosquito Program - WMP. Home. Clayton: World Mosquito Program; 2019[acesso 25 jul 2019]. Disponível em: <https://www.worldmosquitoprogram.org/>
39. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (BR). Deliberações da 198ª reunião ordinária da comissão técnica nacional de biossegurança. Brasília: Comissão Técnica Nacional de Biossegurança; 2016.
40. Turco CS, Paiva EN. Liberações comerciais de organismos geneticamente modificados no Brasil. Rev Scientiar Hist. 2019;1(1):1-9.
41. Lisboa MV. Sociedade de risco, princípio da precaução e democracia: o caso dos transgênicos. In: Kon A, Borelli E, organizadoras. Economia brasileira em debate: subsídios ao desenvolvimento. São Paulo: Blucher; 2018[acesso 11 dez 2020]. p. 353-64. Disponível em: <https://openaccess.blucher.com.br/article-list/9788580393330-407/list#undefined>
42. Bosetti CJ. Ciência e política nas decisões da CTNBio. Plural. 2012;19(2):29-50. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-8099.pcs0.2012.74434>
43. Beck U. Sociedade de risco: rumo a uma outra modernidade. 2a ed. São Paulo: 34; 2011.

Contribuição dos Autores

Turco CS - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Paiva EN - Concepção, planejamento (desenho do estudo), 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 biofarmacêutica de dipirona comprimido pós-comercialização: medicamentos de referência, genéricos e similares

Post-marketing biopharmaceutical evaluation of dipyron tablets: reference, generic and similar medicines

RESUMO

Eliane Silva dos Santos^I 

Amanda dos Santos Teles Cardoso^{I,II} 

Edith Cristina Laignier Cazedey^{I,II,*} 

Introdução: A dipirona é um potente analgésico e antipirético inscrito na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Ademais é estrategicamente indicada em casos especiais, como no tratamento paliativo de: dengue, chikungunya, zika e COVID-19. Problemas pós-comercialização, como não conformidades na qualidade, vêm sendo apontados para medicamentos contendo dipirona, resultando em recolhimentos frequentes pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Objetivo:** Averiguar a qualidade e a equivalência farmacêutica dos comprimidos de dipirona, referência, genéricos e similares, disponíveis comercialmente para a população da cidade de Salvador/BA. **Método:** Estudo experimental utilizando metodologias descritas na monografia da dipirona sódica comprimidos da Farmacopeia Brasileira 6ª edição. Foram analisadas três diferentes marcas de genérico, dois similares e o referência, coletadas no comércio da cidade de Salvador-Bahia. Adicionalmente, foi desenvolvido um método analítico alternativo por espectrofotometria na região ultravioleta para a análise da dipirona sódica comprimidos, validado com base na RDC n° 166, de 24 de julho de 2017. **Resultados:** Os comprimidos de dipirona sódica referência, genéricos e similares atenderam aos requisitos quanto aos testes de identificação e características. Uma amostra de medicamento similar não atendeu ao teste de dissolução e somente duas amostras, dos medicamentos genéricos, foram satisfatórias para a intercambialidade. O método farmacopeico para doseamento da dipirona sódica comprimidos demonstrou problemas relacionados à subjetividade do analista e a incerteza do método. O método alternativo proposto mostrou-se seletivo, linear, preciso, exato e robusto, indicado para a quantificação da dipirona em comprimidos. **Conclusões:** O monitoramento pós-comercialização de medicamentos com elevado padrão de consumo pela população, como a dipirona, pode sinalizar questões a serem investigadas pela vigilância sanitária, com o objetivo de apoiar sua missão de proteção à saúde da população.

PALAVRAS-CHAVE: Dipirona; Controle de Qualidade; Perfil de Dissolução; Método Analítico; Validação

ABSTRACT

Introduction: Dipyron is a potent analgesic and antipyretic registered in the Brazilian List of Essential Medicines. Furthermore, it is strategically indicated in special cases, such as the palliative treatment of dengue, chikungunya, zika and COVID-19. Post-marketing problems have been identified for this drug, such as quality non-conformities, resulting in frequent withdrawals of medicines containing dipyron by Anvisa. **Objective:** To investigate the quality and pharmaceutical equivalence of dipyron tablets (reference, generics and similar), commercially available in Salvador-Bahia. **Method:** An experimental study was carried out using methodologies described in the Brazilian Pharmacopoeia 6th edition monograph of sodium dipyron tablets. Three different brands were analyzed (one generic, two similar and one reference), all collected in Salvador-Bahia. In addition, an alternative analytical method

^I Núcleo de Pesquisa e Análise de Medicamentos (NuPAM), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

^{II} Programa de Pós-graduação em Farmácia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

* E-mail: edith.cazedey@ufba.br



by UV spectrophotometry was developed for the analysis of sodium dipyrone tablets, validated based on RDC No. 166/17. **Results:** The reference, generic and similar sodium dipyrone tablets met the requirements for identification and characteristics tests. A similar drug sample did not meet the dissolution test and only two generic samples were satisfactory for interchangeability. The assay pharmacopoeial method for dipyrone sodium tablets showed problems related to the analyst's subjectivity and method uncertainty. The proposed alternative method proved to be selective, linear, precise, accurate, and robust, and indicated for the quantification of dipyrone in tablets. **Conclusions:** From the results obtained, it was observed that post-marketing monitoring of medicines with a population high consumption pattern, such as dipyrone, can signal issues to be investigated by health surveillance, with the objective of supporting its mission that is to protect population's health.

KEYWORDS: Dipyrone; Quality Control; Dissolution Profile; Analytical Method; Validation

INTRODUÇÃO

A dor e a febre fazem parte dos cinco sinais cardinais da inflamação, que consistem em uma rede de respostas complexas à lesão tecidual e infecções¹. Um dos medicamentos mais utilizados para o tratamento da dor e da febre é a dipirona (DIP)^{2,3}, da classe dos anti-inflamatórios não esteroidais.

A DIP também é estrategicamente indicada na substituição do ácido acetilsalicílico, principalmente, em situações em que este não é recomendado, como é o caso do tratamento de arboviroses, a exemplo da: dengue, zika e chikungunya². Mais recentemente, reforçando a sua relevância, a DIP foi elencada como recurso terapêutico para a COVID-19, transmitida pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), infecção considerada pela Organização Mundial da Saúde, em março de 2020, uma pandemia, devido a sua magnitude^{4,5,6}.

Ainda, a DIP consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), como Componente Básico da Assistência Farmacêutica, compondo os medicamentos que devem atender às necessidades de saúde prioritárias da população brasileira no Sistema Único de Saúde⁷.

Entretanto, embora a DIP tenha a sua efetividade comprovada e apresente boa relação risco-benefício, dados adicionais são necessários para assegurar, também, a qualidade das formulações e garantir a segurança e o sucesso terapêutico, considerando que a DIP é um medicamento isento de prescrição e o seu consumo no Brasil só vem aumentando⁸.

Arelado a esse fato, a DIP está presente na lista de medicamentos candidatos à bioisenção, ou seja, isentos de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (*in vivo*), desde que o medicamento que o contenha atenda aos requisitos de qualidade previstos nos ensaios *in vitro*^{9,10,11}. Neste caso, o perfil de dissolução passa a ser fundamental para prever o desempenho *in vivo* do medicamento e, portanto, para a comprovação da sua segurança e eficácia farmacológica^{9,11}, parâmetros correspondentes à intercambialidade dos medicamentos referência, genérico e similar.

Junto ao exposto, a ocorrência frequente de recolhimentos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) denota que a qualidade dos medicamentos pode apresentar não conformidades. No tocante à DIP, a Anvisa relata o recolhimento pós-comercialização devido a desvios de qualidade^{12,13}, os quais podem gerar riscos à saúde e aumentar o número de hospitalizações, elevar os gastos públicos com a saúde, além de lesar o direito do consumidor^{14,15}.

Isto posto, justifica-se a necessidade e objetivou-se avaliar a qualidade, a equivalência farmacêutica e o perfil de dissolução da DIP sódica comprimido em medicamentos de referência, genéricos e similares na pós-comercialização, cidade de Salvador/BA, como forma de indicar se os medicamentos comercializados estão dentro dos padrões de qualidade e de intercambialidade aceitáveis.

MÉTODO

A substância química de trabalho (SQT), lote 15720, validade 01/2019 e teor 99,5%, foi gentilmente cedida pelo Núcleo Controle de Qualidade da Universidade Federal de Alfenas. Todos os solventes e reagentes utilizados foram de grau analítico. As amostras analisadas representam comprimidos simples de DIP sódica contendo 500 mg de ativo (teor declarado), classificados e codificados como medicamentos de referência (R), genéricos (G1, G2 e G3) e similares (S1 e S2) (n = 90 unidades de cada), adquiridos em farmácias comerciais da cidade de Salvador, na Bahia, no ano de 2018. Todos os comprimidos se apresentavam brancos, cilíndricos e com diâmetro de aproximadamente 0,13 mm. Segundo as bulas das amostras avaliadas, além da DIP monodratada, R foi composto por estearato de magnésio - $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$ - e macrogol 4.000; G1 e G3 por celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico dihidratado, povidona, edetato dissódico (EDTA) e $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$; G2 foi composto por croscarmelose monodratada, $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$, dióxido de silício (SiO_2), sacarose e amido; S1 por hipromelose, povidona, SiO_2 , sacarose, amarelo de quinolina, amido, talco, $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$, álcool etílico e água purificada; e S2 por celulose microcristalina PH 101, lactose monodratada, polivinilpirrolidona (PVP), $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$, talco, amido, álcool etílico e água purificada.

Todo o delineamento experimental dessa pesquisa foi realizado com as amostras dentro do prazo de validade e baseado na 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (FB 6)¹⁶, conforme a monografia individual de DIP monodratada comprimidos (EF124-00), além das Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) n° 166, de 24 de julho de 2017¹⁷, e RDC n° 31, de 11 de agosto de 2010⁹.

Quanto aos equipamentos, foi utilizada balança analítica Bioprecisa (modelo FA2104N), banho de ultrassom Cristófoli, desintegrador Nova Ética (modelo 301/AC01), dissolutor Ethik (modelo 299/3), durômetro Ethik (modelo 298/DGP) e espectrofotômetro Shimadzu (modelo UV1800).



Identificação

As avaliações físico-químicas englobaram os testes de identificação, A e B, a partir dos comprimidos pulverizados (*pool*), reagindo com peróxido de hidrogênio concentrado e persulfato de potássio a 10% (p/v)¹⁶, respectivamente.

Características

As características dos comprimidos de DIP analisados incluíram determinação de peso, dureza e friabilidade, teste de desintegração e uniformidade de doses unitárias, os quais seguiram os métodos gerais e especificações da FB 6¹⁶.

Teste de dissolução

Seguindo a especificação da monografia da DIP comprimido¹⁶, utilizou-se como meio de dissolução ácido clorídrico (HCl) 0,1 M, com volume de 500 mL, aparato pá, velocidade de 50 rpm e tempo do teste de 45 min. Após os testes foram retiradas alíquotas do meio de dissolução das seis cubas, as quais foram filtradas e diluídas em HCl 0,1 M até a concentração de 20 µg/mL. As absorvâncias das soluções foram determinadas por método espectrofotométrico na região do ultravioleta (UV), a 258 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de DIP sódica dissolvida pela equação da reta da curva analítica de DIP SQT. A tolerância farmacopeica indica que não menos do que 70% (Q) da quantidade declarada de DIP se dissolve em 45 min.

Perfil de dissolução

Para o estabelecimento do perfil de dissolução foram utilizados doze comprimidos de cada amostra (n = 12). Seguiram-se todas as especificações de dissolução e análise descritas para o teste de dissolução. As alíquotas foram retiradas do meio de dissolução nos tempos 5, 10, 15, 20, 25, 35 e 45 min, filtradas e diluídas em HCl 0,1 M até a concentração de 20 µg/mL. A avaliação dos perfis foi feita por meio da curva de porcentagem dissolvida *versus* o tempo e pelo Método Modelo Independente Simples, o qual emprega um fator de diferença (F1) e um fator de semelhança (F2). Para a intercambialidade, os medicamentos comparados devem apresentar tipos de dissoluções correspondentes e valor de F2 compreendido entre 50 a 100⁹.

Cinética e Eficiência de Dissolução (ED%)

Quatro modelos matemáticos foram aplicados para avaliar a cinética de liberação nas especialidades estudadas: ordem zero (com equação $Q_t = Q_0 - K_0 t$, no qual o gráfico da fração do fármaco não dissolvido *versus* o tempo é linear), primeira ordem ($1nQ_t = 1nQ_0 - K_1 t$, cujo gráfico do logaritmo neperiano da quantidade não liberada do fármaco *versus* o tempo é linear), Higuchi ($f_t = K_H t^{1/2}$, para o qual o gráfico da fração do fármaco dissolvido *versus* a raiz quadrada do tempo é linear) e Hixson-Crowell ($W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_s t$, cujo gráfico da raiz cúbica da fração não liberada do fármaco *versus* o tempo é linear). Para as equações dos modelos cinéticos descritos anteriormente, Q_t é a quantidade de fármaco dissolvida no tempo t ; Q_0 é a quantidade inicial

de fármaco na solução; K_0 e K_1 são as constantes de liberação de ordem zero e primeira ordem, respectivamente; f_t é a quantidade de fármaco liberado no tempo t por unidade de superfície; K_H é a constante de dissolução de Higuchi; W_0 é a quantidade inicial de fármaco na forma farmacêutica; W_t é a quantidade de fármaco que permanece na forma farmacêutica no tempo t ; K_s é a constante que incorpora a relação superfície-volume¹⁸.

As curvas foram construídas considerando-se somente os pontos que correspondiam à fase ascendente da liberação do fármaco, ou seja, até 20 min para o R, até 30 min para os medicamentos G1 e G3, e até 45 min para os demais, a saber, G2, S1 e S2. O modelo matemático que, até o fim do experimento (45 min), melhor expressou o perfil de dissolução da DIP comprimidos em cada amostra (n = 12) foi selecionado com base no coeficiente de correlação (r)¹⁹, por meio da linearização dos perfis de dissolução.

Dados adicionais, mais detalhados, também foram estabelecidos: constante de velocidade de dissolução (k), a qual corresponde ao coeficiente angular da inclinação da reta de regressão, meia-vida de dissolução ($t_{50\%}$), conceituada como o tempo no qual se dissolvem 50% de DIP, e quantidade dissolvida em 30 min (Q_{30}), que retrata a concentração do ativo no ponto máximo de uma dissolução caracterizada como rápida¹⁰.

Por fim foi calculada a ED%, a partir da razão dos valores de área sob a curva ($ASC_{0,45}$) do perfil de dissolução de DIP, nas diferentes amostras, em um intervalo de tempo de 45 min, pelo método dos trapezoides²⁰. A área total do retângulo (ASC_{TR}) foi definida pela ordenada 100% de dissolução e pela abscissa tempo igual a 45 min.

Os valores de ED% obtidos foram submetidos à análise de variância *one-way* (ANOVA), seguidos de sua comparação pelo teste de Tukey.

Doseamento por titulometria

Para a determinação do teor de DIP nas amostras de comprimidos, 20 unidades foram pesadas e pulverizadas. A partir desse pó (*pool*), quantidade equivalente a 0,35 g de DIP sódica foi pesada, transferida e dispersada em um erlenmeyer contendo 25 mL de água e 5 mL de ácido acético glacial. A titulação foi realizada com iodo 0,05 M (SV), em temperatura abaixo de 15 °C, utilizando 1 mL de amido (Solução Indicadora), como indicador, sendo a visualização do ponto final feita por mudança de cor. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 17,570 mg de DIP. A especificação farmacopeica para este teste é de, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de DIP sódica¹⁶.

Desenvolvimento e validação do método por espectrofotometria

Foram preparadas quatro soluções-mãe pesando-se, exatamente, 10 mg de DIP SQT. As massas do ativo foram transferidas para quatro balões volumétricos (BV) de 100 mL e avolumou-se cada BV com o respectivo solvente, a saber: água, HCl 0,1 M, hidróxido de sódio (NaOH) 0,1 M e metanol, obtendo-se concentração de 100 µg/mL. Posteriormente, realizou-se a diluição para a concentração de 20 µg/mL. A partir destas soluções efetuaram-se as varreduras no espectrofotômetro entre os comprimentos de onda de 400 e 200 nm.



Para a validação analítica do método proposto foram avaliados oito parâmetros: 1) seletividade, pela comparação dos espectros de absorção no UV de soluções de DIP SQT, amostra (R) e placebo (estearato de magnésio e macrogol 4000), utilizando HCl 0,1 M como solvente; 2) intervalo, nas concentrações de 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 18, 20, 25, 30, 40 e 50 µg/mL, analisadas pela curva de Ringbom; 3) linearidade, pela construção da curva analítica final, em seis concentrações, 5, 10, 15, 20, 25 e 30 µg/mL, avaliando-se a representação gráfica das absorvâncias obtidas em função da concentração da DIP; o gráfico de dispersão dos resíduos, acompanhado de sua análise estatística; a equação da reta de regressão de y em x , estimada pelo método dos mínimos quadrados; a avaliação da associação linear entre as variáveis por meio dos coeficientes de correlação ($> 0,990$) e de determinação (R^2) e a avaliação da significância do coeficiente angular. O teste de Anderson-Darling foi utilizado para a avaliação da normalidade dos resíduos, como requerido pela RDC n° 166/2017¹⁷. A homocedasticidade dos dados também foi investigada para a utilização do modelo adequado. Nos testes estatísticos foi utilizado nível de significância de 5%; 4) *precisão*, avaliada por seis réplicas, na concentração de trabalho, 20,0 µg/mL, nas mesmas condições de operação, mesmo analista e mesma instrumentação, em uma única corrida analítica, para a avaliação da precisão intradia (repetibilidade) e no mesmo laboratório, em pelo menos dois dias diferentes, realizada por operadores distintos, para a determinação da precisão interdias (precisão intermediária). Os resultados foram determinados pela dispersão dos valores, calculando-se o desvio-padrão relativo (DPR%) da série de medições; 5) *exatidão*, avaliada pelo método de adição de padrão, no qual quantidades conhecidas de SQT (6, 10, e 14 µg/mL) foram acrescentadas à solução do produto acabado (10 µg/mL), em três diferentes concentrações da faixa de uso do método (baixa, média e alta - 16, 20 e 24 µg/mL), com leituras em triplicata; 6) limite de detecção (LD) e 7) limite de quantificação (LQ), ambos estimados pelos parâmetros da curva de analítica, valor da inclinação (IC) e o desvio padrão residual da linha de regressão (s); e 8) robustez, pelo planejamento fatorial de Youden²¹, sendo efetuadas variações (condição normal e alterada, nesta ordem) na molaridade do solvente (0,1 M e 0,09 M), no tempo de ultrassom (30 min e 15 min), no analista (1 e 2), no comprimento de onda (258 e 259 nm), no dia de preparo da solução-mãe (dia da análise e 24 h anteriores - solução-mãe mantida sob refrigeração), no tamanho do balão volumétrico (10 e 5 mL) e na marca da micropipeta (Peguet® e Rainin®).

Todos os parâmetros foram avaliados de acordo com os documentos do *International Conference on Harmonisation*²², do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia²³ e da RDC nacional n° 166/2017¹⁷, os quais dispõem sobre a validação de métodos analíticos. Para os testes que necessitaram da utilização do produto acabado foi utilizado o medicamento R.

Doseamento por espectrofotometria na região do UV

Para o doseamento das amostras de DIP em comprimidos, pelo método espectrofotométrico na região do UV, foram pesados, a

partir do *pool*, o equivalente a 10 mg de DIP de cada amostra. Cada massa pesada foi transferida para BV de 100 mL, acrescida da solução de HCl 0,1 M e submetida a banho ultrassônico por 30 min. Após filtração em papel de filtro quantitativo, foram retiradas alíquotas e preparadas soluções de trabalho na concentração de 20 µg/mL. As soluções foram analisadas, de acordo com o método desenvolvido e validado, no comprimento de onda de 258 nm, utilizando HCl 0,1 M como solvente e branco.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

É indispensável a análise da qualidade dos medicamentos já disponíveis no mercado, pois, sem a garantia de que os fármacos e medicamentos disponíveis apresentam padrões de qualidade, segurança e eficácia aceitáveis, qualquer serviço de saúde fica prejudicado¹⁸.

Em relação aos ensaios de verificação da qualidade, o presente trabalho apresentou os resultados expostos a seguir.

Identificação

Via de regra, análises utilizando reações químicas não visam identificar toda a molécula do fármaco, mas grupos funcionais ou determinados grupos químicos importantes. No caso da DIP, nos testes A e B, sugere-se que aconteçam quebras de ligações orgânicas (nos grupos hidrazina quinolinico e pirazol), possíveis oxidações, com formação de espécies de transição, liberação de gás (O_2) e calor (reação exotérmica). A partir dos resultados obtidos, pode-se afirmar, de forma qualitativa, que todas as amostras têm presentes em sua composição grupamentos químicos que são característicos do princípio ativo DIP.

Características

O teste de determinação de peso permite verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso e, conseqüentemente, refletem sobre a adequada fabricação dos comprimidos.

Os resultados do teste de determinação de peso para os comprimidos de DIP, formulações R, G1, G2, G3, S1 e S2 estão apresentados na Tabela 1. A variação de peso aceitável para comprimidos com peso médio igual ou superior a 250 mg é de $\pm 5\%$ ¹⁶. Apenas um dos comprimidos do medicamento S1 apresentou-se abaixo do limite inferior. Porém, como é aceitável até dois comprimidos fora do limite estabelecido, aponta-se não haver não conformidades para os lotes avaliados nesse teste. Isso demonstra a homogeneidade de peso, e conseqüentemente, regularidade da produção, sugerindo bom fluxo da mistura de pós no momento da fabricação dos lotes analisados¹⁵.

Estatisticamente, todas as amostras apresentaram diferença, quando comparadas ao peso médio obtido para o medicamento R (p -valor $< 0,05$). Este resultado já era esperado, posto que, qualitativamente, as amostras analisadas apresentaram excipientes substancialmente distintos. G1 e G3 apresentaram a mesma composição e pesos (p -valor = 0,7113).



Testes de determinação de peso realizados com comprimidos de DIP em outros municípios brasileiros também não apresentaram divergências quanto a homogeneidade do peso de suas amostras^{8,24,25}.

Para os ensaios de resistência mecânica, foram realizados os testes de dureza e friabilidade. O teste de dureza é um ensaio que proporciona a determinação da resistência do comprimido, o qual, segundo a FB 6¹⁶, é de caráter informativo. Dentro dos resultados obtidos, somente a amostra S1 não diferiu do medicamento R (p -valor = 0,9995). Entretanto, foram percebidos valores com alta variabilidade na força necessária à ruptura dos comprimidos (DPR% de 10,13 a 14,11%), indicando possíveis problemas na produção.

O teste de friabilidade é um teste importante, que visa observar o desprendimento de partículas do produto, permitindo determinar a resistência dos comprimidos à abrasão¹⁶. Com os resultados encontrados, podemos afirmar que as amostras dos comprimidos de DIP, após serem submetidos ao teste, apresentaram baixa porcentagem de perda de pós para os medicamentos referência, genéricos e similares, com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso¹⁶. Adicionalmente, os valores do teste friabilidade corroboraram os resultados do teste de dureza. Via de regra, quanto maior é a força de compressão aplicada e, portanto, a dureza, menor é a friabilidade, embora outras características, também afetem a resistência mecânica dessa forma farmacêutica.

No trabalho feito por Lanna et al.²⁴, os comprimidos de DIP referência, genérico e similar apresentaram-se em não conformidade, em relação à friabilidade, sendo os similares responsáveis pela maior perda de massa (acima de 6%), o que pode incluir também perda de princípio ativo. Essas diferenças nos resultados mostraram que lotes diferentes em épocas distintas podem implicar em variações na qualidade, o que reforça a importância de análises pós-comercialização dos medicamentos.

Usualmente, os comprimidos devem ser suficientemente duros, para resistir à ruptura durante os processos a que estão sujeitos, e frágeis o bastante para sofrer desintegração no tempo adequado, após a ingestão²⁶.

Neste estudo foram observados tempos de desintegração, para todas as amostras, dentro do tempo máximo permitido para comprimidos não revestidos (30 min)¹⁶. Entretanto, como afirma Cazedey¹⁸, uma rápida desintegração não significa que o fármaco será absorvido, por outro lado, a avaliação deste parâmetro é significativa, uma vez que, se a desintegração não ocorrer, provavelmente, o fármaco não poderá ser absorvido.

Para garantir um tratamento adequado, cada comprimido do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada pelo fabricante. O teste de uniformidade de dose unitária permite assegurar a administração de doses corretas e homogêneas, por meio dessa verificação¹⁶.

Os resultados encontrados para os valores de aceitação, variaram de 1,78 a 13,64. À vista disso, todos os medicamentos testados mostraram-se em conformidade com a especificação ($VA < 15,0$), o que garante a homogeneidade e uniformidade de distribuição da DIP nas doses individuais.

Teste de dissolução

O ensaio de dissolução pode ser entendido como um teste *in vitro* que simula o comportamento do medicamento *in vivo*. A dissolução pode ser dita como um processo no qual um fármaco é liberado da sua forma farmacêutica e se transforma em forma livre para ser absorvido pelo organismo²⁸.

De acordo com a Tabela 2, os resultados para as amostras R, G1, G2, G3 e S1 são satisfatórios, uma vez que cada unidade apresenta valor de dissolução acima de 75% ($Q + 5\%$) no tempo de 45 min, atendendo assim ao preconizado para o teste de dissolução de comprimidos de DIP já no estágio E₁¹⁶. Entretanto, os resultados de dissolução da amostra S2, para todas as unidades, apresentaram valores de liberação inferiores ao requerido. Esse resultado já era esperado, uma vez que essa amostra apresentou valores de doseamento abaixo de 95%¹⁶, em desacordo com o requisito farmacopeico. Para o medicamento S2 unidades adicionais foram testadas,

Tabela 1. Resultados dos testes de determinação de peso, dureza, desintegração, friabilidade, uniformidade de doses unitárias e doseamento para os comprimidos simples de dipirona (amostras R, G1, G2, G3, S1 e S2).

Amostra	Forma e tamanho*	Peso médio (mg) (DPR%)	Dureza média (N) (DPR%)	Tempo de desintegração	Perda (%) na friabilidade	Uniformidade (T%) (VA)	Uniformidade (UV%) (VA)	Doseamento (T%) (DPR%)	Doseamento (UV%) (DPR%)
R	Face plana, sem sulco	532,94 (1,22)	94,45 (12,56)	3 min 49 s	0,24	97,46 (2,66)	103,93 (4,06)	97,72 (1,00)	104,21 (3,00)
G1	Face convexa, sem sulco	573,20 (0,69)	148,00 (10,13)	6 min 16 s	0,07	98,69 (1,78)	97,63 (2,65)	98,44 (1,63)	97,38 (0,67)
G2	Face plana com sulco	605,21 (1,38)	134,85 (14,11)	8 min 38 s	0,40	90,10 (13,64)	97,91 (5,83)	90,64 (0,15)	98,50 (0,41)
G3	Face convexa, sem sulco	576,29 (0,86)	140,70 (13,43)	8 min 31 s	0,34	95,50 (5,76)	99,22 (2,76)	95,50 (1,21)	99,22 (6,53)
S1	Face plana, com sulco	561,65 (1,72)	92,00 (11,66)	13 min 15 s	0,13	98,10 (3,32)	101,95 (3,37)	96,68 (0,65)	100,47 (1,84)
S2	Face plana, sem sulco	587,27 (0,81)	145,55 (11,91)	8 min 57 s	0,34	91,08 (8,97)	90,78 (9,27)	90,98 (2,82)	90,68 (0,89)

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

*Todas as amostras estudadas foram de comprimidos simples de liberação imediata, brancas, cilíndricas e com diâmetro de aproximadamente 0,1303 mm. N: Newtons; DPR%: Desvio padrão relativo; T%: Média do teor calculado/encontrado utilizando o doseamento por titulação; UV%: Média do teor calculado/encontrado utilizando o doseamento por espectrofotometria na região do UV; VA: Valor de aceitação.



estágio E_2 e E_3 , porém, os resultados não foram satisfatórios. Não conformidades em medicamentos similares para esse teste foram encontradas, semelhantemente, na literatura^{24,25}.

Perfil de dissolução

Para o perfil de dissolução, efetuam-se coletas em múltiplos pontos, obtendo-se a representação real do processo de dissolução. O perfil de dissolução permite uma análise mais conclusiva da liberação do ativo e é muito empregado para a demonstração da semelhança ou diferença entre medicamentos teste e referência, sob todas as condições testadas⁹.

Na Figura 1 podem ser verificados os perfis de dissolução dos medicamentos testados, ou seja, a porcentagem de princípio ativo sendo liberado em função do tempo.

Como esperado para compostos altamente solúveis (Classe I²⁹ - Sistema de Classificação Biofarmacêutica), a dissolução da DIP no medicamento R mostrou-se rápida, isto é, apresentou valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido em até 30 min⁹. Dessa forma, os medicamentos candidatos à equivalentes deveriam exibir o mesmo perfil. Entretanto, como pode ser visualizado na

Figura 1, apenas as amostras G1 e G3 apresentaram tipos de dissoluções correspondentes à dissolução do medicamento R.

Ainda pode ser analisado que o medicamento G2, apesar de atender à especificação de liberação (teor) em 45 min, apresentou perfil de dissolução mais lento, sempre comparado ao R. Assim, é relevante salientar que a amostra G2 também teria sido considerada adequada, se fosse julgado somente o ensaio de dissolução propriamente dito ou de um ponto. S1 e S2 diferiram completamente da amostra R.

A variação ponto a ponto entre as amostras analisadas, as quais apresentaram DRP (%) de 33,40, 34,96, 33,01, 24,53, 17,99 e 13,15, correspondendo, respectivamente, aos pontos, 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 45 min corroboram a validade do teste de perfil de dissolução, uma vez que suprime o erro de avaliação somente pelo ponto final de dissolução.

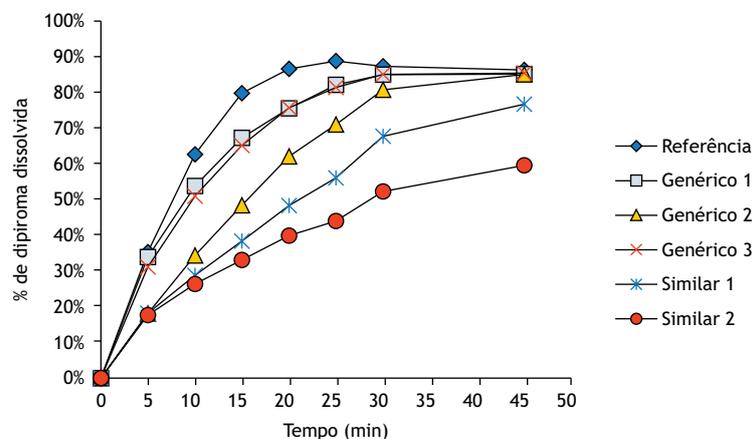
Outro aspecto importante a ser notado é que nenhuma amostra obteve 100% de liberação do ativo no tempo definido pela Farmacopeia Brasileira¹⁶ para o ensaio, provavelmente devido à agitação mecânica, que, para o teste de doseamento, é mais eficiente (ultrassom) que a energia hidrodinâmica exercida pelo aparato pá do teste de dissolução.

Tabela 2. Resultado do teste de dissolução para os comprimidos de dipirona.

Comprimidos	Dissolução (%)					
	R	G1	G2	G3	S1	S2
1	92,44	94,80	95,20	90,66	83,20	66,45
2	94,40	100,31	95,98	90,66	85,16	67,05
3	103,26	101,88	92,05	91,65	81,02	60,66
4	105,24	100,70	91,26	88,98	84,76	58,50
5	103,26	99,70	88,11	88,70	84,74	67,80
6	99,53	98,74	92,44	90,08	83,75	65,08
Média	99,69	99,36	92,51	90,12	83,77	64,26
(DRP%)	4,79	2,26	2,81	1,13	1,67	5,39
Q*+ 5%			75%			

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

*Q (quantidade dissolvida de fármaco) determinada pela FB 6¹⁶ de 70% em 45 min.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

*Nota: os primeiros três pontos de coleta para cada não excederam 20% de variação. Os demais pontos ficaram abaixo de 10%.

Figura 1. Perfis de dissolução dos comprimidos de dipirona (amostras R, G1, G2, G3, S1 e S2).



Por fim, posto que a DIP é um medicamento candidato a bioequivalência e, considerando que o conceito de Equivalentes Farmacêuticos engloba “medicamentos que possuem mesma forma farmacêutica, mesma via de administração e mesma quantidade da mesma substância ativa, isto é, mesmo sal ou éster da molécula terapêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos, desde que bem estabelecidos para a função destinada”⁹, no que tange o papel dos excipientes contidos nos medicamentos G2, S1 e S2, era previsto que os mesmos não interferissem na liberação do ativo, o que não foi confirmado, pelo contrário, aparentemente, a presença dos diferentes coadjuvantes exerceu papel controlador da dissolução.

Resultado semelhante foi obtido na determinação dos valores de F1 e F2. Como pode ser visto na Tabela 3, somente as amostras G1 e G3 apresentaram resultados de F1 menores que 15 e de F2 entre 50 a 100, ou seja, satisfatórios para a intercambialidade.

Esse comportamento diferenciado das amostras de genéricos e similares em relação ao medicamento referência também já foi identificado em outros estudos com a DIP comprimidos e revela a importância da avaliação do perfil de dissolução para o monitoramento pós-comercialização dos medicamentos^{24,25}.

Cinética e ED

Conforme os resultados mostrados na Tabela 3, observou-se que o modelo mais adequado, isto é, aquele que forneceu maiores valores de r para os medicamentos R, G2, G3 e S1, foi o de primeira ordem. A equação de primeira ordem delinea o sistema de liberação no qual a taxa de dissolução é dependente da concentração das espécies dissolvidas³⁰.

Para a amostra G1, os valores de correlação obtidos pela linearização dos perfis de dissolução nos modelos matemáticos de

primeira ordem e Higuchi mostraram-se muito próximos e, considerando o tipo de dissolução dessa amostra, optou-se por classificá-lo como de primeira ordem.

Já para o medicamento S2, o melhor modelo para a predição da liberação da DIP, indubitavelmente, foi o de Higuchi. A equação de Higuchi apresenta o sistema de liberação em que o fármaco sólido é disperso em uma matriz insolúvel e a taxa de liberação do fármaco é relacionada com a sua taxa de difusão^{31,32}. A classificação do medicamento S2 neste modelo matemático explica muito a sua baixa performance na liberação da DIP e alerta para a verificação da formulação farmacêutica.

A Tabela 3 também apresenta os parâmetros calculados pelo estudo da cinética de dissolução da DIP comprimidos nas amostras. Os resultados de Q_{30} corroboram os tipos de dissolução¹⁰. Os valores de k, embora não representem muito em si, são importantes, pois são empregados nos cálculos de $t_{50\%}$. Este, por sua vez, é de extrema importância, uma vez que reflete a velocidade de liberação. Assim, para produtos nos quais a liberação do fármaco é mais rápida, como nas amostras R, G1, G2 e G3, os valores de $t_{50\%}$ serão mais baixos, de até, aproximadamente, 15 min. Esta observação sugere que, em um curto espaço de tempo, a forma farmacêutica libera metade da quantidade do fármaco, fato realmente interessante para uma forma farmacêutica que contém um fármaco classe I⁹ e que requer ação terapêutica rápida.

Contudo, mesmo entre os medicamentos em estudo que obedeceram a mesma cinética (primeira ordem), observou-se diferenças importantes. O produto R apresentou a maior velocidade de dissolução, seguido pelos produtos G1 e G3, os quais comportaram-se de forma semelhante, apresentando valores análogos para k e bastante próximos para $t_{50\%}$. O produto G2 demonstrou dissolução mais lenta, sendo mais vagarosa a velocidade de

Tabela 3. Parâmetros calculados pelo estudo da cinética de dissolução de dipirona comprimidos.

Parâmetros	R	G1	G2	G3	S1	S2
Cinética de ordem zero	0,9675	0,9376	0,9408	0,9490	0,9688	0,9546
Cinética de primeira ordem	0,9979*	0,9947*	0,9827*	0,9971*	0,9941*	0,9852
Modelo de Higuchi	0,9920	0,9952*	0,9797	0,9953	0,9875	0,9963*
Modelo de Hixson-Crowell	0,9946	0,9824	0,9742	0,9877	0,9904	0,9771
Modelo matemático	Primeira ordem	Higuchi				
Coefficiente de determinação (R^2)	0,9959	0,9895	0,9657	0,9943	0,9883	0,9927
Equação	$y = -0,1037x + 0,0308$	$y = -0,0639x - 0,0891$	$y = -0,0461x - 0,0167$	$y = -0,0646x - 0,0524$	$y = -0,0332x - 0,0141$	$y = 10,763x - 0,1941$
Coefficiente linear	0,0308	0,0891	0,0167	0,0524	0,0141	0,1941
Coefficiente angular	-0,1037	-0,0639	-0,0461	-0,0646	-0,0332	10,763
$t_{50\%}$ (min)	6,6800	10,8500	15,0300	10,7300	20,8700	21,5800
k (min^{-1})	0,1037	0,0639	0,0461	0,0646	0,0332	10,7630
Q_{30} (%)	95,4000	83,9200	74,5000	84,8300	62,5400	58,9500
F1	-	8,1400	24,1900	9,7000	36,6300	48,2400
F2	-	53,8400	33,8000	50,7000	26,1500	20,9800

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

*Modelos com melhor correlação; Especificações: F1 < 15 e F2 entre 50 a 100¹³.



dissolução da amostra S1. Para o medicamento S2 todos os parâmetros cinéticos calculados demonstraram inconsistências.

As variações observadas podem ser explicadas por diferenças nas matérias-primas, formulações, processos de fabricação, condições de transporte e armazenamento e devem ser investigadas.

Por fim, foi avaliada a ED%, um parâmetro de confiança que pode ser utilizado para efetuar a comparação entre formulações e permite, segundo alguns autores, comparação mais fidedigna e detalhada entre dois produtos ou situações^{20,33,34,35}. Além disso, a ED% apresenta a vantagem de poder ser relacionada com a quantidade real de fármaco que se encontra dissolvida no organismo, uma vez que a extensão da absorção de um fármaco *in vivo* é proporcional à sua concentração dissolvida e ao tempo que permanece em contato com as regiões de absorção^{34,36}.

Os valores de ED% encontrados para as amostras R, G1, G2, G3, S1 e S2 foram 84,60%, 79,67%, 68,64%, 79,02%, 63,75% e 66,30%, respectivamente.

Obteve-se o *p*-valor de $1,407 \times 10^{-14}$, pela ANOVA, demonstrando que existem diferenças significativas entre os medicamentos em relação à ED%. Os resultados obtidos com o teste de Tukey indicam, corroborando os resultados obtidos anteriormente, que os valores de ED% são semelhantes para as amostras G1 e G3 e diferentes os medicamentos G2, S1 e S2, em relação ao medicamento R.

Doseamento por titulometria

Para o doseamento da DIP, a FB 6¹⁶ indica a volumetria iodimétrica, a qual é baseado na oxidação do grupo metanossulfônico da DIP a sulfato em meio ácido.

Por ser um método farmacopeico, a titulometria foi utilizada para a determinação do teor de DIP nas amostras e obtiveram-se, como médias, os teores apresentados na Tabela 2. A partir da análise dos resultados deste doseamento, percebeu-se que dois medicamentos não atenderam aos requisitos estabelecidos pela FB 6¹⁶ de, no mínimo, 95,0% de teor do fármaco declarado. Isto implica que, para os lotes analisados, as amostras G2 e S2, mostraram teor abaixo de limite mínimo preconizado, podendo ocasionar falhas terapêuticas. Do mesmo modo, a literatura relata irregularidades em uma amostra de medicamento similar de DIP comprimidos, a qual apresentou valor médio de 89,7%²⁷.

Contudo, deve-se analisar que, durante a realização deste doseamento, alguns entraves foram encontrados. Primeiramente, notou-se uma dificuldade na verificação do ponto final da reação. Não havendo na FB 6 especificação do tempo de permanência da coloração azul. O controle da temperatura foi outra questão a ser considerada. A DIP sódica pode sofrer hidrólise, quando em solução aquosa e à temperatura ambiente. Por isto é tão importante realizar a titulação em temperatura abaixo de 15°C. Entretanto, alcançar esta condição de temperatura é trabalhoso e demorado, fazendo com que o método seja pouco prático. Diante das dificuldades apresentadas, os erros podem acabar sendo inseridos e, dessa forma, o método pode apresentar resultados pouco confiáveis.

Desenvolvimento e validação de método por espectrofotometria na região do UV

O desenvolvimento de um novo método para a DIP foi motivado por fatores relacionados a incerteza do método oficial para os ensaios de teor, bem como pela praticidade e indicação da própria farmacopeia para os ensaios de dissolução.

Desenvolvimento do método analítico por espectrofotometria na região do UV

Os resultados da varredura da DIP nos diversos solventes testados podem ser vistos na Figura 2. Analisando-se os perfis de absorção de DIP obtidos nos quatro solventes utilizados, percebeu-se que a água, apesar de ser um solvente universal e apresentar diversas vantagens, demonstrou baixa sensibilidade. Com o NaOH 0,1 M, por sua vez, além da baixa sensibilidade percebeu-se muitos ruídos até aproximadamente 215 nm. Por fim, as soluções de DIP em HCl 0,1 M e metanol apresentaram os melhores picos de máxima absorção.

Concomitantemente, procedeu-se aos testes de taxa de extração (extração sólido-líquido), sendo obtidas as seguintes taxas da DIP, nos respectivos solventes e comprimentos de onda máximos: 99,90% com HCl 0,1 M, em 258 nm; 87,53%, com metanol, em 239 nm; 134,00% em NaOH 0,1 M, em 269 nm; e 89,45% em água em 233 nm. Isto posto, depreendeu-se que o solvente que apresentou a melhor taxa de extração da DIP a partir da matriz dos comprimidos foi o HCl 0,1 M.

Considerou-se, também, que o ácido pode ser reputado menos agressivo ao analista comparado ao metanol, o qual pode causar danos à saúde devido às suas propriedades narcóticas, de irritação das mucosas e de potencial cumulativo (produção de compostos tóxicos com baixa velocidade de eliminação), mesmo que em exposições curtas³⁷.

Validação

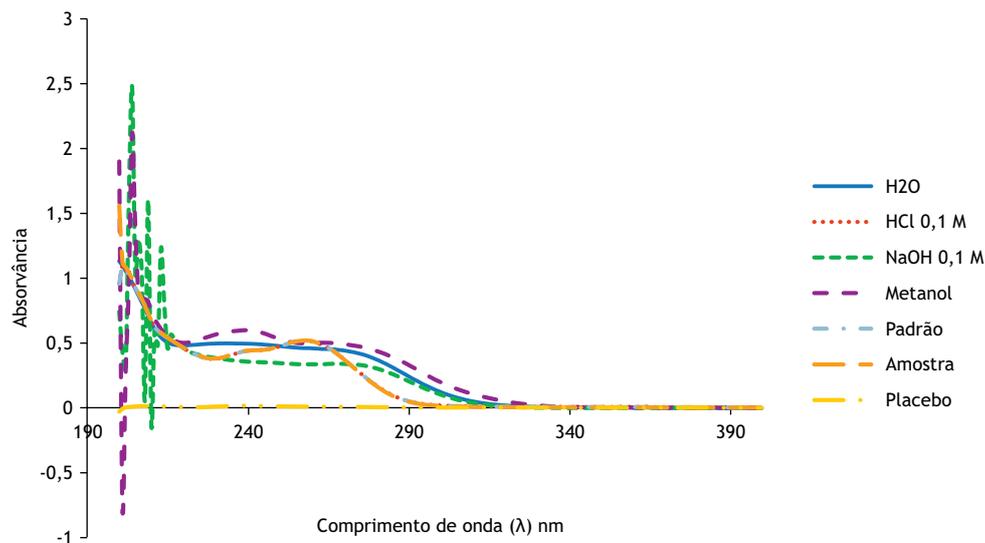
A validação foi realizada para demonstrar que o método produz resultados confiáveis e é adequado para a quantificação da DIP²³.

A seletividade do método foi comprovada, como apresentado na Figura 2, pela ausência de sinal na varredura do placebo, mostrando que não há interferência da matriz dos comprimidos na absorção da DIP e pela sobreposição dos perfis de absorção da molécula na SQT e na amostra, com ambos apresentando pico de absorção máxima no comprimento de onda de 258 nm, utilizando HCl 0,1 M como solvente.

O intervalo linear permitiu determinar a faixa de concentração em que o erro fotométrico relativo é mínimo³⁹, sendo as concentrações na inflexão da sigmoide obtida entre 5 e 30 µg/mL.

A curva analítica, construída no intervalo linear, demonstrou a forte correlação entre as concentrações da DIP e as absorvâncias obtidas, com equação da reta $y = 0,0254x + 0,0044$ e r e R^2 iguais a 0,9999.

O *p*-valor do teste de Anderson-Darling de 0,6257 atesta a normalidade dos resíduos ao nível de significância de 5%. A significância do coeficiente angular foi verificada pelo teste F da ANOVA e, com *p*-valor igual a 0, entende-se que é significativamente diferente de zero. A homocedasticidade, com resultado de *p*-valor



Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

Figura 2. Varreduras na região do UV de dipirona em diferentes solventes e dipirona padrão, amostra e placebo em HCl 0,1 M.

0,092144, do Teste de Cochran, não rejeitou a hipótese de igualdade das variâncias ao mesmo nível de significância.

Na avaliação da precisão foram determinados, para a repetibilidade e a precisão intermediária, respectivamente, os valores de DPR de 0,47% e 1,67%, considerados baixos, de acordo com a *Association of Official Analytical Chemists (AOAC)*⁴⁰.

O parâmetro de exatidão do método foi comprovado pelos resultados de recuperação entre 97,42% e 102,22%, dentro do intervalo de 80,00% a 110,00%⁴⁰, para a concentração de 1 a 10 µg/mL.

Os valores para LD e LQ foram estimados em 0,041 e 0,125 µg/mL, presumindo a capacidade do método em detectar e quantificar baixas concentrações.

Por fim, a robustez, que fornece uma indicação da confiança do método durante uma aplicação rotineira, foi avaliada. Os resultados deste teste, por Youden, demonstraram que as variações estabelecidas para cada parâmetro apresentaram um efeito mínimo em todas as condições estudadas. Adicionalmente, foi utilizado o método matemático de Lenth, o qual resultou em *p*-valores menores que 0,05, rejeitamos a hipótese de efeitos ativos ao nível de significância de 5%.

Doseamento por espectrofotometria na região do UV

A Tabela 1 apresenta o doseamento obtido para cada amostra. Os medicamentos apresentaram valores médios entre 90,69% e 104,21%, apontando que a amostra S2 não apresentou teor dentro dos valores tolerados pela FB 6¹⁶.

Comparação dos métodos utilizados no doseamento

Analisando, comparativamente, os resultados obtidos com os dois métodos empregados no doseamento da DIP, podemos depreender que ambos, por titulometria e por espectrofotometria na região

do UV, apresentaram resultados estatisticamente semelhantes para os medicamentos G1, G3, S1 e S2, com *p*-valores acima de 0,05 (0,4356, 0,4691, 0,0519 e 0,8848, respectivamente).

Entretanto, os resultados para as amostras R e G2 foram diferentes (*p*-valores de 0,0486 e $1,31 \times 10^{-5}$, nesta ordem). É importante analisar que a amostra R, apesar de apresentar teor dentro da especificação farmacopeica, mostrou resultados extremos com valores de 97,72% na avaliação com o método clássico e 104,21% na determinação com o método instrumental.

Ainda, o medicamento G2 apresentou-se não conforme no teste de doseamento, quando se empregou o método iodimétrico, no entanto, foi aprovado quando sua análise foi realizada com o método espectrofotométrico.

É válido ponderar também que a técnica de titulação consome mais reagente, mais tempo e apresenta a incerteza do analista (subjetividade), especialmente no que se refere ao ponto final da reação. Já a técnica de espectrofotometria por UV atende a princípios da química analítica verde, uma vez que evita a produção de resíduos em grande quantidade, dado que a utilização de reagente é mínima, o processo de preparo da amostra é simples, utiliza reagentes renováveis, não utiliza reagente tóxico, como o iodo, presente na titulação iodimétrica, mostra economia de tempo do analista e energia elétrica, além de apontar para a segurança do operador e dos resultados pela validação bem-sucedida^{18,38,41}.

CONCLUSÕES

As análises físico-químicas realizadas com os medicamentos referência, genéricos e similares da DIP, neste estudo, apontaram para a presença de não conformidades que sugerem impactos na efetividade do tratamento medicamentoso, como os valores de teor e de performance encontrados abaixo do preconizado pela FB 6 para o medicamento S2. O estudo também demonstrou que



o teste farmacopeico por titulometria, para o doseamento da DIP, pode ser de difícil reprodução e que é possível quantificar o fármaco em comprimidos utilizando a espectrofotometria na região do UV, o que sugere que métodos farmacopeicos podem ser revisados em prol do alcance de resultados analíticos mais confiáveis.

Além disso, o monitoramento pós-comercialização de medicamentos com elevado padrão de consumo pela população, como é o caso, realizado por meio de avaliação da qualidade, pode sinalizar questões a serem investigadas pela vigilância sanitária, com o objetivo de apoiar sua missão de proteção à saúde da população.

REFERÊNCIAS

1. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster JC. Robbins & Cotran patologia: bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010[acesso 25 ago 2020]. Disponível em: https://www.academia.edu/36494092/_ROBBINS_and_COTRAN_2010_Bases_Patológicas_das_Doenças_8ed
2. Knappmann AL, Melo EB. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil). *Cienc Saude Coletiva*. 2010;15(Supl.3):3467-76. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000900021>
3. Jasięcka A, Mašlanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci*. 2014;17(1):207-14. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2014-0030>
4. Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas. Plano de contingência estadual para a infecção humana pelo SARS-CoV-2 (COVID-19). Manaus: Secretaria de Estado da Saúde; 2020[acesso 25 ago 2020]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/11/PLANO-CORONAVIRUS-Amazonas.pdf>
5. Conselho Regional de Farmácia de São Paulo - CRF-SP. Manual de orientação ao farmacêutico: COVID-19. São Paulo: Conselho Regional de Farmácia de São Paulo; 2020.
6. Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz. Plano de contingência da Fiocruz para pandemia de COVID-19 versão 1,3. Brasília: Fundação Oswaldo Cruz; 2020[acesso 25 ago 2020]. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/documento/plano-de-contingencia-da-fiocruz-para-pandemia-de-covid-19-versao-13>
7. Ministério da Saúde (BR). Relação nacional de medicamentos essenciais 2020. Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 25 ago 2020]. Disponível em: <http://portalsms.saude.gov.br/assistencia-farmacautica/medicamentos-rename>
8. Costa TMF, Lopes JC. Controle de qualidade de soluções orais de dipirona sódica 500 mg/mL referência, genérico e similar comercializadas em Gurupi TO. *Amaz Sci Health*. 2016;4(4):3-11. <https://doi.org/10.18606/2318-1419/amazonia.sci.health.v4n4p3-11>
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. *Diário Oficial União*. 12 ago 2010.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 37, de 3 de agosto de 2011. Dispõe sobre o guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. *Diário Oficial União*. 4 ago 2011.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Instrução normativa Nº 10, de 29 de setembro de 2016. Determina a publicação da lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) e dá outras providências. *Diário Oficial União*. 30 set 2016.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Suspensos 124 lotes de medicamentos da Brainfarma. Notícias. 12 dez 2018[acesso 25 ago 2020]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/brainfarma-declara-recolhimento-de-124-produtos/219201/pop_up?inheritRedirect=false
13. Redação. Anvisa suspende venda de lote de dipirona sódica. *Época Vida*. 2 jul 2014[acesso 25 ago 2020]. Disponível em: <https://epoca.globo.com/vida/noticia/2014/07/anvisa-suspende-venda-de-lote-de-dipirona-sodicab.html>
14. 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). <https://doi.org/10.23973/ras.67.28>
15. Rocha ACC, Silva ER, Braga RR. Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de cloridrato de propanolol dispensados pelo programa farmácia popular do Brasil. *Perspect Ciencia Tec*. 2015;7(1):46-54.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Farmacopeia brasileira. 6a ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019[acesso 25 ago 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. *Diário Oficial União*. 25 jul 2017.
18. Cazedey ECL. Análise químico-farmacêutica e estudos de estabilidade e de dissolução de comprimidos de orbifloxacino [doutorado]. Araraquara: Universidade Estadual Paulista; 2012.
19. Costa P, Lobo JMS. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur J Pharm Sci*. 2001;13(2):123-33. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00095-1)
20. Khan KA. The concept of dissolution efficiency. *J Pharm Pharmacol*. 1975;27(1):48-9. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1975.tb09378.x>
21. Karageorgou E, Samanidou V. Youden test application in robustness assays during method validation. *J Chromatogr A*. 2014;1353:131-9. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.01.050>
22. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - ICH. ICH harmonised tripartite guideline: validation of analytical procedures: text and methodology Q2(r1). Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2005.



23. Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia - Inmetro. Orientação sobre validação de métodos analíticos: documento de caráter orientativo DOC-CGCRE-008. Brasília: Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia; 2020.
24. Lanna EG, Leão GR, Siqueira RA, Soares AF. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona sódica referência, genérico e similar. Rev Cient Faminas. 2016;9(3):11-22.
25. Farias JF, Pelegrini DD. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao de referência. SaBios Rev Saude Biol. 2016;11(11):48-57.
26. Allen Jr LV, Popovich NG, Ansel HC. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 9a ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
27. Órfão MK, Alves JO, Valladão AS, Bonfilio R, Andrighetti CR, Ribeiro EB et al. Controle de qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no município de Sinop MT. Sci Electron Arch. 2017;10(5):124-32.
28. Köhler F, Nascimento DH, Schwengber LL, Bandeira MP, Pazin V, Machado RP. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalência farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares. Rev Bras Farm. 2009;90(4):309-15.
29. Midas Pharma. Metamizol midas: metamizol stada: mimetanal 500 mg tabletten, solution. Ingelheim: Midas Pharma; 2017.
30. Rao KVR, Devi KP, Buri P. Cellulose matrices for zero-order release of soluble drugs. Drug Dev Ind Pharm. 1988;14(15/17):2299-320. <https://doi.org/10.3109/03639048809152017>
31. Baveja SK, Rao KVR, Devi KP. Zero-order release hydrophilic matrix tablets of β -adrenergic blockers. Int J Pharm. 1987;39(1/2):39-45. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(87\)90196-7](https://doi.org/10.1016/0378-5173(87)90196-7)
32. Schwartz JB, Simonelli AP, Higuchi WI. Drug release from wax matrices I: analysis of data with first-order kinetics and with the diffusion-controlled model. J Pharm Sci. 1968;57(2):274-7. <https://doi.org/10.1002/jps.2600570206>
33. Ofoefule SI, Udeogaranya PO, Okonta JM. Prediction of *in vivo* bioavailability of six brands of ciprofloxacin film coated tablets using the concept dissolution efficiency (DE). Boll Chim Farm. 2001;140(3):187-91.
34. Serra CHR, Storpirtis S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). Rev Bras Cienc Farm. 2007;43(1):79-88. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322007000100010>
35. Skoug JW, Halstead G, Theis DL, Freeman JE, Fagan D, Rohrs B. Strategy for the development and validation of dissolution tests for solid oral dosage forms. Pharm Tech. 1996;20:58-72.
36. Manadas R, Pina ME, Veiga F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. Rev Bras Cienc Farm. 2002;38(4):375-99. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322002000400002>
37. Fernandes C, Mariano M, Naves R, Freitas T, Pinto M, Souza S et al. Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona sódica adquiridos em drogarias de São Luis de Montes Belos (GO). Rev Eletr Fac Montes Belos. 2015;8(2):1-10.
38. Pereira PAP, Andrade JB. Fontes, reatividade e quantificação de metanol e etanol na atmosfera. Quim Nova. 1998;21(6):744-54. <https://doi.org/10.1590/S0100-40421998000600015>
39. Ayres GH. Evaluation of accuracy in photometric analysis. Anal Chem. 1949;21(6):652-7. <https://doi.org/10.1021/ac60030a002>
40. Association of Official Analytical Chemists - AOAC. Appendix f: guidelines for standard method performance requirements. Rockville: Association of Official Analytical Chemists; 2016[acesso 25 ago 2020]. Disponível em: http://www.eoma.aoac.org/app_f.pdf
41. Lenardão EJ, Freitag RA, Dabdoub MJ, Batista ACF, Silveira CC. Green chemistry: os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. Quim Nova. 2003;26(1):123-9. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000100020>

Agradecimentos

Os autores agradecem a Universidade Federal da Bahia no nome da Pró-Reitoria de Ações Afirmativas e Assistência Estudantil (PROAE/UFBA); da Pró-Reitoria de Pesquisa, Criação e Inovação (PROPCI/UFBA) e da Pró-Reitoria de Ensino de Pós-Graduação (PROPG/UFBA).

Contribuição dos Autores

Silva ES, Cardoso AST, Cazedey ECL - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação 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.

Vigilância Sanitária de estabelecimentos veterinários: uma área carente de legislação sanitária

Sanitary Surveillance of veterinary facilities: an area in need of sanitary laws

Flavio Fernando Batista Moutinho* 

RESUMO

Introdução: Estabelecimentos veterinários são aqueles onde são realizadas intervenções médico-veterinárias, sendo sujeitos às ações de vigilância sanitária. **Objetivo:** Discutir a carência de legislação sanitária incidente sobre esses estabelecimentos, buscando refletir sobre a importância da existência da mesma no contexto da Saúde Única. **Método:** Trata-se de estudo de análise documental em que foi selecionado e analisado um conjunto de documentos, com prioridade para os oriundos do Sistema Único de Saúde e do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. **Resultados:** As atividades desenvolvidas nos estabelecimentos veterinários envolvem riscos à saúde humana, animal e ambiental. Há carência de arcabouço jurídico, principalmente em nível federal, que dê suporte às ações da vigilância sanitária em relação a esses estabelecimentos, que sequer são considerados estabelecimentos de saúde, à luz do Ministério da Saúde. **Conclusões:** Tornam-se muito perceptíveis a carência e a necessidade de um arcabouço normativo em nível nacional que entenda e preveja esses estabelecimentos como estabelecimentos de saúde e normatize e homogeneíze as ações de vigilância sanitária realizadas em relação a eles. Além disso, entende-se que tais normas devam ser elaboradas sob a perspectiva da Saúde Única, visando contemplar tanto a saúde humana, como a ambiental e dos animais.

PALAVRAS-CHAVE: Vigilância Sanitária; Medicina Veterinária; Vigilância em Saúde; Legislação em Saúde

ABSTRACT

Introduction: Veterinary facilities are those places where medical-veterinary procedures are performed. They are subject to sanitary surveillance actions. **Objective:** To discuss the lack of sanitary laws applicable to veterinary facilities, seeking to reflect upon the importance of such laws in the context of a Unified Health perspective. **Method:** This is a documental analysis study, whereby a set of documents has been selected and analyzed, particularly those arising from the Unified Health System and the National System of Sanitary Surveillance. **Results:** The activities carried out at veterinary facilities involve risks to the human health, animal health and environmental health. A legal framework, particularly at a federal level, is required to support the sanitary surveillance actions carried out at said facilities, which are not even regarded as health care centers according to the Ministry of Health. **Conclusions:** One can easily notice the lack and the need of a nationwide regulatory framework that understands and regards veterinary facilities as health care centers and that regulates and combines the sanitary surveillance actions performed thereat. Additionally, we understand that the mentioned said rules should be prepared under the Unified Health perspective, aiming at encompassing human health, environmental health and the animal health.

Faculdade de Veterinária,
Universidade Federal Fluminense/
Fundação Municipal de Saúde de
Niterói, Niterói, RJ, Brasil

* E-mail: flaviomoutinho@id.uff.br

Recebido: 14 jul 2020
Aprovado: 19 jan 2021

KEYWORDS: Sanitary Surveillance; Veterinary Medicine; Health Care Surveillance; Health Laws



INTRODUÇÃO

O ato de cuidar dos animais sempre existiu ao longo da história da humanidade, como consta dos registros históricos mais antigos já encontrados. O profissional responsável por essa atividade recebeu diversos nomes no decorrer da história, como *mariscal*, *mulomedicus*, *farrier*, *maréchal*, *albeytar*, hipologista, alveitar e veterinário¹. O termo veterinário, que acabou denominando a profissão até os dias atuais, teria sido usado pela primeira vez no século I d.C. pelo romano Lucio Columela para designar os pastores que curavam as enfermidades dos animais².

A ruptura epistemológica das práticas antigas de curar, que ocorriam inclusive no Brasil colonial, para a medicina veterinária, ocorreu com o iluminismo e a adoção dos princípios da racionalidade, quando da criação dos primeiros cursos superiores de medicina veterinária¹. No Brasil, os primeiros surgiram tardiamente, somente no início do século XX, em Olinda, Pernambuco, e no Rio de Janeiro³.

Se, no início e na maior parte do tempo, a medicina veterinária se dedicou aos cavalos, por serem os animais mais importantes para a sociedade em tempos passados pela utilização para transporte e nas batalhas^{1,4}, cada vez mais ela vem se especializando no atendimento dos animais de companhia, como cães, gatos e animais silvestres domesticados.

Diversas pesquisas mundo afora vêm demonstrando esses animais como membros da família, com as pessoas os enxergando como filhos, inserindo-os, inclusive, em rituais sociais, como festejos de aniversário. Outra situação que merece destaque são os processos que correm nas varas de família referentes à guarda de animais de companhia quando da separação de seus tutores. Assim, eles desempenham papéis significativos na vida das pessoas, invocando ética de cuidado e responsabilidade, que é um traço característico das relações familiares, sendo irrefutável o reconhecimento social da família multiespécie nas entidades familiares pós-modernas⁵.

Desde 1932, no governo Getúlio Vargas, o exercício da medicina veterinária é regulamentado no Brasil⁶ e, desde 1993, a medicina veterinária é reconhecida no Brasil como uma profissão da área da saúde⁷. Mas os estabelecimentos veterinários, ainda que estejam no rol dos estabelecimentos fiscalizados pela Vigilância Sanitária, carecem de um arcabouço legal que possibilite uma atuação harmônica em nível nacional, principalmente em um contexto de Saúde Única, ou seja, com a inserção dos animais na dimensão que lhes é devida, do ponto de vista epidemiológico e de relação com os humanos.

Pode-se entender Saúde Única como uma abordagem em que a saúde humana, a ambiental e a dos demais animais são consideradas de maneira integrada, já que são, por natureza, interligadas e indissociáveis⁸.

Tal normatização ganha ainda mais importância quando se considera que estudos vêm demonstrando o descumprimento de regras básicas de biossegurança^{9,10} e das normas da

vigilância sanitária por parte dos estabelecimentos veterinários no Brasil¹¹.

E nesse interim, é fundamental destacar a importância das zoonoses, enquanto doenças transmitidas entre os animais vertebrados e os humanos, no cenário sanitário vigente. Elas representam importante parcela no quantitativo das doenças infecciosas emergentes e reemergentes que vêm afetando os humanos nos últimos anos, retardando a transição epidemiológico-demográfica dos países emergentes como o Brasil. Além disso, elas podem ter drásticos efeitos econômicos e nos meios de subsistência a longo prazo^{12,13,14}.

Desse modo, o presente trabalho teve como propósito discutir a carência de arcabouço legal federal, buscando refletir sobre a importância da existência dessas normas para estabelecimentos veterinários no contexto da Saúde Única.

MÉTODO

Trata-se de um trabalho baseado na metodologia da análise documental. Tal método consiste em uma primeira fase em que se deve providenciar a localização das fontes e a seleção dos documentos, e uma segunda fase, na qual as informações recolhidas devem ser tratadas e analisadas¹⁵. Sendo assim, foi selecionado um conjunto de documentos com informações sobre a questão a ser discutida, a saber, a carência de legislação sanitária acerca dos estabelecimentos veterinários, tomando-se como base os documentos oriundos do Sistema Único de Saúde (SUS) e seu Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), bem como do sistema formado pelo Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV) e pelos Conselhos Regionais de Medicina Veterinária (CRMV).

Inicialmente foi efetuada uma consulta ao portal de legislação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/>) a fim de identificar resoluções e portarias relacionadas aos serviços de saúde que contemplassem, formalmente excluíssem ou ignorassem os estabelecimentos veterinários.

Em seguida, fez-se uma busca nos sítios do CFMV e dos CRMV buscando normas e documentos que instrumentalizassem a discussão.

Por fim, foi feito um levantamento utilizando como bases de dados o Google Scholar e o Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os termos “vigilância sanitária” AND “estabelecimentos veterinários” e “legislação sanitária” AND “estabelecimentos veterinários”. Não foi estabelecido tempo de busca pois foi considerado que o assunto é pouco pesquisado.

No Portal Regional da BVS não foi obtido nenhum resultado com os termos buscados. No Google Scholar foram encontrados 91 resultados, mas somente um que abordava a questão da legislação sanitária propriamente dita.



Com base nesses documentos-chave foi elaborada uma discussão sobre as fragilidades encontradas e a carência de legislação em âmbito nacional acerca do assunto, com foco na questão da Saúde Única.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estabelecimentos veterinários são aqueles onde são realizadas intervenções médico-veterinárias¹⁶.

A Classificação Nacional de Atividades Econômicas (CNAE) visa à padronização das informações econômicas e ao controle tributário nas três esferas de governo, buscando melhorar a qualidade dos sistemas de informação que servem de base a decisões e ações do Poder Público. De acordo com a CNAE, todos os estabelecimentos veterinários (ambulatorio, consultório, clínica, hospital, laboratório, e unidade de transporte veterinário) recebem o mesmo código: Atividades Veterinárias CNAE 7500-1/00¹⁷.

Segundo a Anvisa, as atividades veterinárias (CNAE 7500-1/00) estão classificadas como de risco dependente de informações, mas a norma classifica como risco alto aqueles estabelecimentos onde haja uso de medicamentos controlados, existência de equipamentos de diagnóstico por imagem e realização de procedimentos invasivos, por exemplo¹⁸. Em muitos estabelecimentos veterinários podem ser encontradas tais realidades.

De acordo com o Ministério da Saúde, os estabelecimentos veterinários não são enquadrados como estabelecimentos de saúde, já que estes englobariam somente aqueles onde são desenvolvidas ações e serviços de saúde humana¹⁹. Tal situação perdura ainda que, desde 2018, haja uma recomendação do Conselho Nacional de Saúde (CNS) para que estes estabelecimentos sejam enquadrados como estabelecimentos de saúde na normativa federal que regulamenta esses estabelecimentos, bem como sejam inseridos no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES). O documento recomenda, ainda, que a Comissão Intergestores Tripartite (CIT) e a Anvisa regulamentem a situação dos estabelecimentos veterinários no âmbito do SNVS²⁰.

Nesse sistema cabe à Anvisa, em âmbito nacional, normatizar o estabelecimento e funcionamento de serviços de interesse para a saúde, bem como regulamentar serviços que envolvam risco à saúde pública²¹.

Ainda assim, a Anvisa nunca estabeleceu normas para funcionamento de estabelecimentos veterinários. De acordo com a Agência, o papel da Vigilância Sanitária em relação a esses estabelecimentos não estaria pacificado em nível nacional havendo diferentes tipos de abordagens em diferentes entes federativos²².

De fato, a fiscalização de medicamentos de uso exclusivo veterinário, do ponto de vista legal é de competência exclusiva do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e das secretarias estaduais e distrital de agricultura²² e a fiscalização do exercício profissional cabe aos conselhos profissionais de medicina veterinária²³.

Mas, de acordo com a Anvisa, a competência para a fiscalização da estrutura dos estabelecimentos veterinários caberia também a esses conselhos já que existe norma criada pelo CFMV com exigências mínimas para o funcionamento dos mesmos, podendo se realizar acordos, convênios ou legislações propondo soluções alternativas, de comum acordo entre as instituições, redefinindo papéis e atribuições e unificando a competência para a fiscalização desses estabelecimentos¹⁷.

O CFMV conceitua e estabelece condições de funcionamento, de acordo com a complexidade, dos diferentes tipos de estabelecimento de atendimento a pequenos animais de estimação, a saber: consultório, ambulatorio, clínica e hospital veterinário. Dentre essas condições são elencadas os ambientes, estrutura física e equipamentos mínimos obrigatórios em cada tipo de estabelecimento. Além disso, prevê as boas práticas necessárias ao funcionamento dos estabelecimentos, envolvendo: as condições de armazenamento de medicamentos, vacinas, antígenos e outros materiais biológicos; as condições de armazenamento de alimentos para humanos e animais; o gerenciamento de resíduos; os fluxos de área suja e limpa, crítica e não crítica; o armazenamento e manejo escritural de medicamentos controlados de uso animal ou humano; as condições de conservação, segurança, organização, conforto e limpeza das instalações físicas, internas e externas; os materiais adequados de revestimento de mobiliários; os processos de desinfecção e esterilização de materiais e equipamentos; as ações de controle de vetores e animais sinantrópicos; o acondicionamento e o manejo de produtos vencidos, violados ou suspeitos de alteração ou adulteração¹.

Cabe ressaltar que essa Resolução do CFMV não define e nem estabelece condições de funcionamento de outros estabelecimentos veterinários, como laboratórios, estabelecimentos de diagnóstico por imagem, bancos de sêmen e sangue e unidades de transporte veterinário.

Assim sendo, alguns CRMV vêm legislando acerca do assunto. O CRMV de São Paulo, por exemplo, normatizou os critérios para instalação e funcionamento de serviços médico-veterinários móveis (em veículos e *containers*) em ações programáticas, emergenciais ou sociais, sobre a qual o regulamento federal é omissivo²⁴. Já o CRMV do Rio de Janeiro criou uma resolução que trata do funcionamento e bom funcionamento dos estabelecimentos veterinários no estado, com exigências estruturais e documentais. A resolução salienta, inclusive, o seu objetivo de nortear as ações de vigilância sanitária por parte dos municípios, buscando isonomia na atuação dentro do estado²⁵. Além disso, o CRMV-RJ normatizou por resolução a instalação e funcionamento dos chamados Serviços Veterinários Especializados no estado, os quais envolvem aqueles de diagnóstico por imagem, análises laboratoriais, bancos de sangue e bancos de sêmen²⁶.

Em 2009, foi publicada uma referência técnica em cuja impressão vem grifado em letras grandes e em cor vermelha “sem valor legal” e cujo objetivo seria somente servir de orientação para os governos estaduais e municipais na implantação das ações de fiscalização dos serviços veterinários, caso ainda não a tivessem em funcionamento. As referências serviriam como sugestões e



não como pré-condições e teriam como base a legislação vigente à época¹⁷.

De acordo com a referência técnica supracitada, em estabelecimentos veterinários, caberia à Vigilância Sanitária, principalmente, a atuação em relação aos aspectos sanitários legais que envolvam a prevenção de agravos e riscos à saúde humana. Isso englobaria o gerenciamento de resíduos, o abastecimento de água, a limpeza e higiene do local, a proteção ambiental, a saúde do trabalhador e as condições dos medicamentos da linha humana¹⁷.

A Anvisa traçou uma série de recomendações a serem observadas pelas Vigilância Sanitária licenciantes de estabelecimentos veterinários, como a exigência de alvará sanitária condizente com a área de atuação; questões referentes à radioproteção e à saúde do trabalhador (Programa de Prevenção de Riscos Ambientais - PPRA, Programa de Controle Médico e Saúde Ocupacional - PCMSO e cumprimento da NR-32, por exemplo); sobre as condições higiênico-sanitárias do estabelecimento, envolvendo o estado de conservação e limpeza do imóvel, dos móveis e equipamentos bem como alguns detalhamentos estruturais¹⁷.

Nesses detalhamentos estruturais foram incluídos: revestimento de teto, parede e pisos; exigência de mobiliário impermeável e íntegro; presença de lavatórios, dispensadores de sabonete líquido e papel toalha; lixeiras sem acionamento manual e com sacos plásticos; ambientes técnicos não servindo de acesso aos demais ambientes técnicos; ausência de ventiladores em áreas técnicas; obediência à legislação sobre funcionamento, manutenção e limpeza em ambientes providos de ar-condicionado; iluminação respeitando à legislação vigente; ralos sifonados e com tampas escamoteáveis; acesso exclusivo e independente quando existir comércio ou atividades de banho e estética animal concomitante aos serviços veterinários; elaboração de Procedimentos Operacionais Padrão (POP) contemplando as atividades executadas e à disposição de profissionais e fiscais sanitários; acessos cobertos a áreas técnicas e ambientes; características e periodicidade de limpeza dos reservatórios de água; e gerenciamento de resíduos. Em diversas situações, foi citada como referência para as recomendações nesse documento da Anvisa¹⁷ a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa nº 50, de 22 de fevereiro de 2002.

A RDC Anvisa nº 50/2002 trata dos projetos físicos de assistência à saúde, e prevê que todos os estabelecimentos de assistência à saúde devem cumpri-la, mas em nenhum momento ela trata diretamente de estabelecimentos veterinários²⁷. Todavia, se a legislação federal enfatiza que apesar de estarem sujeitos à ação da vigilância sanitária, os estabelecimentos de saúde animal não devem ser considerados estabelecimentos de saúde¹⁹, não há justificativa para a utilização dessa resolução para os estabelecimentos veterinários. Apesar disso, ela é citada na referência técnica da Anvisa para estabelecimentos veterinários¹⁷ e em diversas outras normas.

O CRMV de Minas Gerais, por exemplo, em seu Manual de Responsabilidade Técnica informa que os responsáveis técnicos por

estabelecimentos veterinários devem fazê-los cumprir a legislação pertinente à área, referenciando, também dentre elas, a RDC Anvisa nº 50/2002²⁸.

A prefeitura de São Paulo também tem um regulamento técnico sobre as condições higiênico-sanitárias e as boas práticas em estabelecimentos veterinários, envolvendo as exigências mínimas das instalações, o uso de radiações, o uso de medicamentos, o controle de zoonoses e o funcionamento. Em seu Art. 2º, a Portaria da prefeitura de São Paulo deixa claro que as ações de vigilância em saúde tratam especialmente dos aspectos da saúde humana (trabalhadores, clientela e população), tendo como referência, mais uma vez, a RDC nº 50/2002 da Anvisa²⁹.

No que diz respeito aos estabelecimentos veterinários que dispõem de serviço de diagnóstico por imagem envolvendo radioatividade, a Anvisa orienta que seja requerida a prévia apresentação de projeto arquitetônico ao órgão municipal de Vigilância Sanitária, bem como o Projeto de Radioproteção. Estes estabelecimentos devem ter incluídos em seus alvarás de localização o código de serviço de diagnóstico por imagem com uso de radiação ionizante, exceto tomografia CNAE 8640-2/05¹⁷.

A Anvisa publicou, em 2019, a RDC nº 330, de 20 de dezembro, que regulamenta esses serviços de radiologia, inclusive no que diz respeito ao controle das exposições ocupacionais e do público às tecnologias radiológicas³⁰. Ao contrário da normativa anterior (Portaria nº 453, de 1º de junho de 1998), que também tratava do assunto, mas se restringia a fins médicos e odontológicos³¹ e foi revogada, esta inclui os serviços de radiologia veterinária (diagnóstica ou intervencionista) no rol de estabelecimentos que devem cumpri-la, mas deixando claro que o atendimento à norma deve ocorrer no que diz respeito à proteção à saúde dos trabalhadores e do público, sem qualquer tipo de menção aos pacientes animais³⁰.

No que diz respeito ao uso de medicamentos, sabe-se que na medicina veterinária, principalmente na clínica de pequenos animais, são utilizados tanto medicamentos da linha humana, quanto medicamentos da linha veterinária, seja para tratamento ou para sedação e anestesia. De acordo com a Anvisa caberia à Vigilância Sanitária a fiscalização no que diz respeito à procedência, data de validade e condições de armazenamento e conservação bem como as exigências previstas na legislação de medicamentos e drogas de uso humano sujeitos a controle especial, como sala ou armário restrito e com chave, comprovantes de descarte e registros de movimentação. Apesar da competência dos órgãos de agricultura em relação à fiscalização dos medicamentos de uso exclusivo veterinário, a Anvisa recomenda a atuação da Vigilância Sanitária em relação ao mau acondicionamento e à validade dos produtos¹⁷.

O Ministério da Saúde dá competência às autoridades sanitárias de estados, municípios e ao Distrito Federal para a fiscalização da produção, comercialização e uso dos medicamentos controlados de uso humano, não havendo, portanto, dúvidas nessa área³². Mas, no que tange à questão da dispensação de medicamentos



da linha humana em estabelecimentos veterinários, o entendimento não se encontra pacificado no país.

A Lei Federal nº 13.021, de 8 de agosto de 2014, prevê que o funcionamento das farmácias de qualquer natureza requer, obrigatoriamente, a assistência e responsabilidade técnica de um farmacêutico habilitado³³. As Vigilâncias Sanitárias de alguns entes federativos vêm cobrando essa presença nos estabelecimentos veterinários, mas no entendimento do CFMV tal exigência não tem cabimento já que os estabelecimentos veterinários já teriam obrigatoriedade de um médico veterinário como responsável técnico. Desse modo, essa situação vem gerando questionamentos por parte do CFMV e dos estabelecimentos na Anvisa e na justiça^{34,35}.

Ainda nesse contexto, visando pacificar o entendimento, o CFMV criou uma resolução, em 2020, visando regulamentar as ações e serviços relacionados ao uso de produtos destinados ao uso em animais e delegando ao médico veterinário responsável técnico a responsabilização pela guarda, armazenamento, distribuição, prescrição, fracionamento, preparo, diluição, manipulação e uso desses produtos. Além disso, é prevista a exigência de local apropriado (acesso restrito, sem exposição ao público e ambiente trancado), de segregação e destino adequado aos produtos vencidos e da escrituração e controle desses produtos de acordo com as determinações da Vigilância Sanitária e do MAPA, de acordo com a natureza dos produtos³⁶. Ainda assim, é necessário destacar a hierarquia das normas, em que uma resolução de conselho profissional, por ser uma norma infralegal não pode, em tese, contrariar uma lei federal, uma norma primária³⁷.

Em relação ao gerenciamento de resíduos, a RDC Anvisa nº 222, de 28 de março de 2018, é bastante consistente e deixa muito clara a obrigatoriedade de cumprimento das exigências por parte dos estabelecimentos veterinários, já que ela se aplica a todos os geradores de resíduos de serviços de saúde, sem diferenciar esfera administrativa ou natureza, independentemente de se tratar ou não de um serviço de saúde, mas desde que gere resíduos similares aos gerados nesses estabelecimentos. A Resolução vai além e classifica como geradores de resíduos de serviços de saúde todos os serviços que desenvolvam atividades relacionadas com a atenção a saúde, seja humana ou animal³⁸.

Apesar de a Anvisa regulamentar as boas práticas para o processamento de produtos para saúde, envolvendo os Centros de Material e Esterilização, mais uma vez, a norma exclui do escopo de aplicação da resolução os serviços de assistência veterinária³⁹.

Alguns entes federativos vêm normatizando a respeito dos estabelecimentos veterinários. O estado de São Paulo possui, desde 1995, um Decreto que dispõe sobre as exigências mínimas para a instalação de estabelecimentos veterinários, envolvendo também o uso de radiações, de medicamentos, de trânsito de animais e o controle de zoonoses. Trata-se de uma norma abrangente que determina, por exemplo, os ambientes obrigatórios e suas dimensões mínimas, as condições e materiais utilizados no revestimento de pisos e paredes, os dispositivos para prevenção de animais sinantrópicos, os equipamentos de esterilização, os dispositivos para evitar ruídos e exalação de odores, dentre outros. O Decreto

ênfata a necessidade de que as instalações ofereçam higiene, conforto e segurança aos animais e às pessoas⁴⁰.

Já no novo Código Sanitário do município do Rio de Janeiro existe uma classificação das atividades sujeitas à Vigilância Sanitária e os estabelecimentos veterinários, inclusive os de diagnóstico, classificados como “estabelecimentos de interesse da vigilância de zoonoses” (capítulo III) e não como “estabelecimentos de interesse da vigilância sanitária” (capítulo II), onde constam os estabelecimentos relacionados com a saúde humana. O referido código delega ao titular da subsecretaria responsável pelas ações de vigilância sanitária e controle de zoonoses a edição de regulamentos com as exigências previstas para cada tipo de estabelecimento, em face de suas particularidades⁴¹.

Quando, em 2018, o CNS recomendou o enquadramento dos estabelecimentos veterinários no rol dos estabelecimentos de saúde e sua normatização pela Anvisa, ele delineou muito bem um arrazoado que justifica tal inclusão, envolvendo o risco das zoonoses (inclusive o alto percentual que são de notificação obrigatória); o uso de radiações ionizantes, quimioterápicos, contrastes e medicamentos controlados da linha humana e o risco ambiental e ocupacional do uso de determinados tipos de medicamentos como os antineoplásicos que podem ocasionar neoplasias, mutação genética e má formação fetal²⁰.

De acordo com a RDC Anvisa nº 153, de 26 de abril de 2017, todas as atividades econômicas de interesse sanitário devem ser objeto de gerenciamento de risco e aplicação de boas práticas sanitárias⁴², mas como cumprir tais exigências na ausência de uma legislação específica?

Cordeiro et al.⁴³ relataram exatamente as dificuldades que podem surgir nas ações da vigilância sanitária tendo em vista a miríade de leis e normas existentes, as quais podem não contemplar todos os aspectos necessários, bem como em relação à possível contradição entre elas.

Além disso, é importante uma mudança de paradigma no SNVS no sentido de reconhecer a importância dos animais de companhia como participantes do núcleo familiar, adequando às ações ao conceito de Saúde Única.

Na família multiespécie contemporânea, o que permeia a relação dos humanos com os demais animais não é mais o elemento patrimonial, mas sim o afeto, que possibilita essa união em torno de um núcleo, formando a família. Os animais de companhia, inclusive, já são reconhecidos como integrantes da família multiespécie no ordenamento jurídico nacional⁴⁴. Eles passaram a funcionar na ordem simbólica da família, e nessa relação multiespécies, os humanos devem cuidar dos animais, contemplando suas reais necessidades⁴⁵, já que essa configuração familiar envolve uma relação de proteção, confiança e bem-estar e, nesse contexto, os humanos, enquanto animais dotados de maior “racionalidade”, devem se responsabilizar pela proteção dos interesses dos animais de companhia. Assim, o princípio da paternidade responsável, *mutatis mutandis*, pode ser aplicado no dever do cuidado entre guardiões e seus animais de companhia⁴⁶.



Pastori⁴⁷ afirma que os tutores buscam ampliar a vida de seus animais de companhia, dada a relação de afeto entre ambos, ainda que isso demande gastos significativos. Essa nova conformação e nova maneira de se relacionar por si só justificariam que a Vigilância Sanitária atuasse com a mesma visão em relação à proteção da vida humana e dos demais animais.

Mas numa abordagem de Saúde Única, que inclusive é proposta e incentivada pela Organização Mundial de Saúde, considera-se a inseparabilidade das saúdes ambiental, humana e dos demais animais, unificando os cuidados em saúde⁴⁸. Nesse aspecto, Couto e Brandespim⁸ defenderam a importância de que as políticas de saúde pública devem se basear numa estrutura legal que contemple a perspectiva da Saúde Única. Tal aspecto ratificaria a necessidade da preocupação com a saúde dos animais na perspectiva da legislação da vigilância sanitária em relação aos estabelecimentos veterinários.

REFERÊNCIAS

1. Melo LEH, Magalhães FO, Almeida AV, Câmara CAG. De alveitares a veterinários: notas históricas sobre a medicina animal e a escola superior de medicina veterinária São Bento de Olinda, Pernambuco (1912-1926). *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2010;17(1):107-23. <https://doi.org/10.1590/S0104-59702010000100007>
2. Egaña CS. Historia de la medicina veterinaria española: albeiteria, mariscaleira, veterinaria. Madrid: Espasa Calpe; 1941.
3. Germiniani CLB. A história da medicina veterinária no Brasil. *Arch Vet Science*. 1998;3(1):1-8. <https://doi.org/10.5380/avs.v3i1.3732>
4. Garcia OR. Historia de la medicina veterinária. *Redvet*. 2019;10(5B):1-4.
5. Chaves M. Disputa de guarda de animais de companhia em sede de divórcio e dissolução de união estável: reconhecimento da família multiespécie? In: Pereira RC, Grisard Filho W, Burguer MLF, organizadores. *Direito das famílias e sucessões: concurso de artigos*. Belo Horizonte: Instituto Brasileiro de Direito de Família; 2017. p. 51-81.
6. Brasil. Decreto Nº 20.931, de 11 de janeiro de 1932. Regula e fiscaliza o exercício da medicina, da odontologia, da medicina veterinária e das profissões de farmacêutico, parteira e enfermeira, no Brasil, e estabelece penas. *Diário Oficial União*. 15 jan 1932.
7. Brasil. Resolução Nº 38, de 4 de fevereiro de 1993. Modifica o artigo 14, parágrafo 2º, do regimento interno do CNS, referente à presidência da reunião plenária do conselho. *Diário Oficial União*. 11 mar 1993
8. Couto RM, Brandespim DF. A review of the one health concept and its application as a tool for policy-makers. *Int J One Health*. 2020;6(1):83-9.
9. Valente D, Oliveira CAA, Rodrigues VC, Trebbi H. Condições de biossegurança em estabelecimentos de atendimento médico-veterinário no município de Ribeirão Preto, SP. *Rev Educ Contin Med Vet Zootec*. 2004;7(1/3):45-54. <https://doi.org/10.36440/recmvz.v7i1/3.3237>
10. Labarthe N, Pereira MEC. Biossegurança na experimentação e na clínica veterinária de pequenos animais. *Cienc Vet Trop*. 2008;11(Supl.1):153-7.
11. Moutinho FFB, Santos CS, Rocha MRD, Nunes VMA, Borges FVB, Farias Neto F. Caracterização das infrações sanitárias cometidas por estabelecimentos de serviços veterinários no município de Niterói, RJ (2014-2015). *Med Vet (UFRPE)*. 2019;13(2):199-203. <https://doi.org/10.26605/medvet-v13n2-3070>
12. Grisotti M. Doenças infecciosas emergentes e a emergência das doenças: uma revisão conceitual e novas questões. *Cienc Saude Coletiva*. 2010;15(1):1095-104. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000700017>
13. Zanella JRC. Zoonoses emergentes and reemergentes e sua importância para a saúde e a produção animal. *Pesq Agropec Bras*. 2016;51(5):510-9. <https://doi.org/10.1590/S0100-204X2016000500011>
14. Food and Agriculture Organization of the United Nations - FAO. Adopción de un enfoque multisectorial una salud: guía tripartita para hacer frente a las enfermedades zoonóticas en los países. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2019[acesso 8 set 2020]. Disponível em: <https://www.oie.int/es/para-los-periodistas/una-sola-salud/control-de-los-riesgos-sanitarios/colaboracion-nacional/>
15. Calado SS, Ferreira SCR. Análise de documentos: método de recolha e análise de dados [monografia]. Lisboa: Universidade de Lisboa; 2005[acesso 4 mar 2020]. Disponível em: <http://www.educ.fc.ul.pt/docentes/ichagas/mi1/analisedocumentos.pdf>



16. Conselho Federal de Medicina Veterinária - CFMV. Resolução Nº 1.275, de 25 de junho de 2019. Conceitua e estabelece condições para o funcionamento de estabelecimentos médico veterinários de atendimento a animais de estimação de pequeno porte e dá outras providências. Diário Oficial União. 24 jul 2019.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Referência técnica para o funcionamento de serviços veterinários. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2009.
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Instrução normativa Nº 16, de 26 de abril de 2017. Dispõe sobre a lista de classificação nacional de atividades econômicas CNAE classificadas por grau de risco para fins de licenciamento sanitário. Diário Oficial União. 27 abr 2017.
19. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 2.022, de 7 de agosto de 2017. Altera o cadastro nacional de estabelecimentos de saúde (CNES), no que se refere à metodologia de cadastramento e atualização cadastral, no quesito tipo de estabelecimentos de saúde. Diário Oficial União. 15 ago 2017.
20. Brasil. Recomendação Nº 61, de 13 de dezembro de 2018. Recomenda aos tribunais brasileiros a implementação de programas de aprendizagem voltados à formação técnico-profissional metódica de adolescentes e jovens, a partir dos 14 anos, na forma dos artigos Nº 428 a Nº 433 da consolidação das leis do trabalho CLT. Diário Oficial União. 14 dez 2018.
21. Brasil. Lei Nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a agência nacional de vigilância sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial União. 27 jan 1999.
22. Brasil. Decreto Nº 5.053, de 22 de abril de 2004. Aprova o regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem e dá outras providências. Diário Oficial União. 23 abr 2004.
23. Brasil. Lei Nº 5.517, de 23 de outubro de 1968. Dispõe sobre o exercício da profissão de médico-veterinário e cria os conselhos federal e regionais de medicina veterinária. Diário Oficial União. 25 out 1968.
24. Conselho Regional de Medicina Veterinária de São Paulo - CRMV-SP. Resolução Nº 2.750, de 14 de março de 2018. Normatiza os critérios para instalações e condições de funcionamento dos serviços médico-veterinários móveis para cães e gatos no estado de São Paulo. Diário Oficial do Estado. 15 mar 2018.
25. Conselho Regional de Medicina Veterinária do Estado do Rio de Janeiro - CRMV-RJ. Resolução Nº 27, de 16 de maio de 2012. Dispõe sobre o funcionamento dos estabelecimentos médicos veterinários no âmbito do estado do Rio de Janeiro. Diário Oficial Estado. 17 maio 2012.
26. Conselho Regional de Medicina Veterinária do Estado do Rio de Janeiro - CRMV-RJ. Resolução Nº 41, de 1 de julho de 2014. Dispõe sobre a instalação e o funcionamento dos serviços de veterinária especializados no âmbito do estado do Rio de Janeiro. Diário Oficial União. 8 jul 2014.
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 50, de 21 de fevereiro de 2002. Dispõe sobre o regulamento técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. Diário Oficial União. 22 fev 2002.
28. Conselho Regional de Medicina Veterinária do Estado de Minas Gerais - CRMV-MG. Resolução Nº 357, de 1 de março de 2016. Aprova normas de orientação técnico profissional para o exercício da responsabilidade técnica no estado de Minas Gerais. Diário Oficial Estado. 18 out 2017.
29. Prefeitura do Município de São Paulo. Portaria Nº 641, de 8 de abril de 2016. Aprova o regulamento técnico sobre as condições higiênico-sanitárias e as boas práticas para estabelecimentos e serviços veterinários, determinando as exigências mínimas de instalações, de usos de radiações, de uso de drogas e do controle de zoonoses, bem como a adoção de boas práticas de funcionamento desses estabelecimentos. Diário Oficial do Município de São Paulo. 9 abr 2016.
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 330, de 20 de dezembro de 2019. Regulamenta as boas práticas de gerenciamento dos resíduos de serviços de saúde e dá outras providências. Diário Oficial União. 26 dez 2019.
31. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 453, de 1 de junho de 1998. Aprova o regulamento técnico que estabelece as diretrizes básicas de proteção radiológica em radiodiagnóstico médico e odontológico, dispõe sobre o uso dos raios-x diagnósticos em todo território nacional e dá outras providências. Diário Oficial União. 2 jun 1998.
32. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial União. 13 maio 1998.
33. Brasil. Lei Nº 13.021, de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Diário Oficial União. 9 ago 2014.
34. Conselho Federal de Medicina Veterinária - CFMV. CFMV solicita à Anvisa o fim da exigência da presença de farmacêuticos em estabelecimentos veterinários. Notícias. 27 set 2017[acesso 8 jul 2020]. Disponível em: <http://portal.cfmv.gov.br/noticia/index/id/5330>
35. Tribunal Regional Federal da 3ª Região - TRF-3. Agravo de instrumento Nº 16999-47.2016.4.03.0000/SP. Autuação de farmácia em clínica veterinária: medicamentos constantes da portaria Nº 344/1998; responsável técnico: necessidade. São Paulo: Tribunal Regional Federal da 3ª Região; 2017[acesso 8 jul 2020]. Disponível em: <https://trf-3.jusbrasil.com.br/jurisprudencia/448932962/agravo-de-instrumento-ai-169994720164030000-sp/inteiro-teor-448932975>
36. Conselho Federal de Medicina Veterinária - CFMV. Resolução Nº 1.318, de 6 de abril de 2020. Dispõe sobre o exercício das atividades relacionadas à assistência médico-veterinária que envolvam produtos para uso em animais e dá outras providências. Diário Oficial União. 7 abr 2020.



37. Kelsen H. Teoria geral das normas. Porto Alegre: Fabris; 1986.
38. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 222, de 28 de março de 2018. Regulamenta as boas práticas de gerenciamento dos resíduos de serviços de saúde e dá outras providências. Diário Oficial União. 29 mar 2018.
39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 15, de 15 de março de 2002. Dispõe sobre requisitos de boas práticas para o processamento de produtos para saúde e dá outras providências. Diário Oficial União. 16 mar 2002.
40. Governo do Estado de São Paulo. Decreto N° 40.400, de 24 de outubro de 1995. Aprova norma técnica especial relativa à instalação de estabelecimentos veterinários. Diário Oficial União. 25 out 1995.
41. Prefeitura do Município do Rio de Janeiro. Decreto N° 45.585, de 27 de dezembro de 2018. Dispõe sobre o regulamento administrativo do código de vigilância sanitária, vigilância de zoonoses e de inspeção agropecuária, de que trata a lei complementar N° 197, de 27 de dezembro de 2018, no tocante ao licenciamento sanitário e aos procedimentos fiscalizatórios, e dá outras providências. Diário Oficial do Município do Rio de Janeiro. 28 dez 2018.
42. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 153, de 26 de abril de 2017. Dispõe sobre a classificação do grau de risco para as atividades econômicas sujeitas à vigilância sanitária, para fins de licenciamento, e dá outras providências. Diário Oficial União. 28 abr 2017.
43. Cordeiro RGF, Mello DR, Manso MEG, Nechio M, Carvalho W. Poder de polícia e as ações de vigilância sanitária. Integração. 2006;12(45):161-9.
44. Geissler ACJ, Pozzatti Junior A, Disconzi N. Fronteiras da bioética: os reflexos éticos e socioambientais. Caxias do Sul: Universidade Caxias do Sul; 2017.
45. Seguin E, Araújo LM, Cordeiro Neto MR. Uma nova família: a multiespécie. Rev Direito Ambient Socioambient. 2016;82:1-9.
46. Vieira TR, Cardin VSG. Antrozologia e direito: o afeto como fundamento da família multiespécie. Rev Biodireito Direito Anim. 2017;3(1):127-41. <https://doi.org/10.26668/IndexLawJournals/2525-9695/2017.v3i1.3847>
47. Pastori EO. Perto e longe do coração selvagem: um estudo antropológico sobre animais de estimação em Porto Alegre, RS [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2012.
48. World Health Organization - WHO. Taking a multisectoral one health approach: a tripartite guide to addressing zoonotic diseases in countries. Genebra: World Health Organization; 2019[acesso 8 jul 2020]. Disponível em: www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Media_Center/docs/EN_TripartiteZoonosesGuide_webversion.pdf

Contribuição do Autor

Concepção, planejamento do estudo (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do manuscrito. O autor 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.

A frequência e a importância da identificação de anticorpos sanguíneos em doadores de sangue com pesquisa de anticorpos irregulares positiva no estado do Amapá

The frequency and importance of the Identification of blood antibodies in blood donors with positive irregular antibody research in Amapa state

RESUMO

Clayton Josef Thomaz Pinheiro^{I,III} 

Amanda Furtado de Almeida^{II,*} 

Mylner Oliveira Fermiano de Souza^{III} 

Deyse de Souza Dantas^I 

Madson Ralide Fonseca Gomes^I 

Introdução: A Organização Pan-Americana da Saúde estima que 2,0% da população deveria doar sangue regularmente. Os países da América Latina e Caribe coletam sangue equivalente a 1,5% de sua população, abaixo do preconizado, deixando a oferta para viabilidade transfusional indisponível. **Objetivo:** Realizar a identificação de anticorpos irregulares (IAI) no plasma de doadores de sangue com relevância clínico-transfusional dos sistemas Rh, KELL, DUFFY, KIDD e MN oriundos dos hemocomponentes descartados de doadores com pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) positiva com idade entre 18 e 69 anos, independente de sexo, no Hemocentro do Estado do Amapá. **Método:** Foi utilizado para a realização dos testes para PAI e IAI o Gel Teste®. A análise estatística realizada foi o teste Qui-quadrado. **Resultados:** Durante os períodos entre junho de 2009 a janeiro de 2013 (Período I) e setembro de 2016 e março de 2017 (Período II), foram encontradas 144 amostras PAI positivas (0,28%) em 51.985 doações de sangue, porém foi realizado o IAI em apenas 111 amostras (0,21%), tendo como anticorpo mais frequente o anti-D em 26 amostras (22,8%), anti-Kpa em 19 amostras (19,3%), anti-Dia em 18 amostras (15,8%), e outros com menor frequência. Os sistemas Rh e KELL foram os mais frequentes e de grande relevância transfusional, o que corrobora a literatura científica sobre o assunto. **Conclusões:** Observou-se que bolsas positivas para os testes de PAI são desprezadas, gerando um custo em torno de R\$ 163.772,64, visto que os hemocomponentes poderiam ser, em alguns casos, utilizados, o que aumentaria o número de bolsas no estado do Amapá e auxiliaria o serviço de hemoterapia.

PALAVRAS-CHAVE: Antígenos; Anticorpos Irregulares; Transfusão

ABSTRACT

Introduction: The Pan American Health Organization estimates that 2.0% of the world population should donate blood regularly. The Latin American and Caribbean countries collect blood equivalent to 1.5% of their population, what is below the recommended, making the offer for transfusion viability unavailable. **Objective:** To perform the Identification of Irregular Antibodies (IIA) in the donors' blood plasma with clinical-transfusion relevance of the Rh, KELL, DUFFY, KIDD and MN systems of the discarded blood components from donors that tested positive on the Irregular Antibody Screening (IAS), with age ranging from 18 to 69 years, regardless of sex, in the Blood Center of the State of Amapá (HEMOAP). **Method:** Gel Teste® was used to perform the tests for IAS and IIA. The statistical analysis test performed was the Chi-square. **Results:** Between June 2009 and January 2013 (Period I), and September 2016 and March 2017 (Period II) 144 positive IAS samples (0.28%) were found in 51.985 blood donations; however, the IIA was performed in only 111 samples (0.21%) in which the most frequent antibody was the anti-D, in 26 samples (22.80%), anti-Kpa, in 19 samples (19.30%), anti-Dia, in 18 samples

^I Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Amapá, Macapá, AP, Brasil

^{II} Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amapá, Macapá, AP, Brasil

^{III} Instituto de Hematologia e Hemoterapia do Amapá (HEMOAP), Macapá, AP, Brasil

* E-mail: amanda.almd@icloud.com



(15.80%), and others less frequently. The Rh and KELL systems were the most frequent and of great transfusion relevance, which corroborates the scientific studies on this subject. **Conclusions:** We observed that blood bags that tested positive for IAS are neglected, generating a cost of around R\$ 163,772.64, since its blood components, in some cases, could be used. So, the number of blood bags in the State of Amapá would increase, helping the hemotherapeutic health service.

KEYWORDS: Antigenes; Irregular Antibodies; Blood Transfusion

INTRODUÇÃO

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) estima que ao menos 2% da população mundial deveria doar sangue regularmente para cobrir as necessidades de sangue e outros componentes sanguíneos de um país. Em média, os países da América Latina e Caribe coletam sangue equivalente a 1,5% de sua população¹, no entanto o resultado está aquém do que é preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), estimado entre 3,0% a 5,0%². No estado do Amapá, segundo o Censo de 2010, existem 797.722 habitantes³.

No Instituto de Hematologia e Hemoterapia do Amapá (HEMOAP), há, aproximadamente, 30.000 doadores de sangue cadastrados, porém somente a metade, em torno de 15.000 doadores, doam sangue regularmente. O instituto atende, diariamente, cerca de 70 doadores de sangue, em quem, de acordo com a legislação vigente, são realizados exames sorológicos e imunohematológicos, sendo este último o objeto deste trabalho. O HEMOAP localiza-se na cidade de Macapá, estado do Amapá, região Norte do Brasil, que é a que possui a menor taxa de doação de sangue do país (Tabela 1).

Atualmente os procedimentos hemoterápicos no país estão regulamentados de acordo com os princípios e diretrizes da Política Nacional de Sangue, Componentes e Derivados e constam no Anexo IV da Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017¹¹. O processo de produção de hemocomponentes do sangue envolve várias fases: a coleta, o processamento, o estoque, a análise laboratorial (sorologia e imunohematologia) e a distribuição para a rede hospitalar do estado. Assim, a imunohematologia, parte importante no processo, estuda a classificação dos grupos sanguíneos através de reações entre antígenos e anticorpos, relacionando-se intimamente com a medicina transfusional, por meio da realização de exames laboratoriais, da avaliação dos resultados e de procedimentos adicionais. Esse procedimento fornece instrumentos necessários para o estudo da patogênese,

diagnóstico, prevenção e conduta em situações de imunização (sensibilização) associada à transfusão, à gestação e ao transplante de órgãos⁴.

Segundo a *International Society of Blood Transfusion* (ISBT), 330 antígenos são reconhecidos, dentre os quais 325 estão descritos em 39 sistemas de grupos sanguíneos e cinco antígenos estão com *status* provisório⁵. A identificação desses antígenos é de extrema importância na medicina transfusional, pois estão presentes não apenas na hemácia, mas em diferentes tecidos⁶.

Neste contexto, a pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) é rotineiramente utilizada para detecção de anticorpos que possam estar presentes no soro de doadores e potenciais receptores destas transfusões, excluindo-se o Sistema ABO⁷. Associada a essa pesquisa, a identificação dos anticorpos irregulares (IAI) é utilizada para verificar os anticorpos irregulares que estão presentes no soro do receptor. Esses anticorpos podem estar presentes em 0,3% a 2,0% da população em geral^{8,9}, embora esta prevalência possa estar aumentada em determinados grupos de pacientes, principalmente os politransfundidos e os portadores de anemia falciforme¹⁰. Os anticorpos mais importantes e que apresentam relevância sob o ponto de vista transfusional são: ISBT:004-Rh (anti-D, anti-E, anti-C, anti-c, anti-e), ISBT: 006-KELL (anti-K, anti-k, anti-Kpa, anti-Kpb, anti-Jsa e anti-Jsb), ISBT: 008-DUFFY (anti-Fya e anti-Fyb), ISBT:009- KIDD (anti-Jka e anti-Jkb) e ISBT: 002-MNS (anti-M, anti-N, anti-S e anti-s)⁷.

Quando a bolsa de sangue tem como resultado a PAI positiva, todos os hemocomponentes produzidos são descartados, não havendo, assim, aproveitamento de nenhum deles. Não há, na legislação vigente, o que justifique o descarte dessa bolsa, mas, por motivo de segurança transfusional, esses hemocomponentes são desprezados. Assim, gera-se um custo significativo com o descarte das bolsas, com o tempo despendido para o seu

Tabela 1. Taxa de doação de sangue, por mil habitantes, por região, Brasil.

Região	Coleta	População	Taxa por 1.000 habitantes
Centro-Oeste	429.747	15.219.608	28,24
Nordeste	904.725	56.186.190	16,10
Norte	240.534	56.186.190	13,96
Sudeste	1.465.902	85.115.623	17,22
Sul	708.061	29.016.114	24,40
Total	3.748.969	202.768.562	18,49

Fonte: Ministério da Saúde/SAS, Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SAI/SUS) e Associação Brasileira de Bancos de Sangue (ABBS) e IBGE-Base Demográfica-projeção intercensitária, 2014.



processamento e com o resíduo gerado. A bolsa não aceitável para transfusão é desprezada seguindo as normas do Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviço de Saúde (PGRSS), que contempla vários aspectos referentes à segregação, à coleta, ao armazenamento, ao transporte e à disposição dos resíduos gerados, bem como as ações de proteção da saúde pública e meio ambiente¹¹.

Assim, é muito importante verificar a presença e a identificação de anticorpos irregulares no plasma de doadores de sangue, e pontuar aqueles de significância clínica, demonstrando o impacto econômico do descarte de hemocomponentes com a PAI positiva que poderiam ser utilizados para a otimização do serviço e também da gestão dos recursos públicos.

MÉTODOS

Área de estudo

Os testes foram realizados no HEMOAP utilizando-se resultados do banco de dados do Hemocentro.

Tipo de estudo

Trata-se de uma pesquisa descritiva, exploratória, retrospectiva com abordagem quantitativa. O método utilizado para a realização dos testes para pesquisa e IAI foi o Gel Teste (ID-Micro Typing System - DiaMed AG/Suíça). Foram utilizados cartões que possuem micropoços com gel contendo antiglobulina humana (AGH) de coelhos e C3d Monoclonal, chamados Cartões LISS/Coombs. Estes cartões são utilizados tanto para PAI quanto para IAI.

Foi realizada uma estimativa de custo final considerando o total de hemocomponentes descartados por PAI positiva e o custo médio para o processo de produção de hemocomponentes, para cada tipo, tendo como referência os valores de 2015.

População de estudo

O público-alvo foi composto de doadores de sangue do HEMOAP, com faixa etária entre 18 a 69 anos, independentemente do sexo¹¹.

Período de estudo

O estudo determinou a prevalência de anticorpos irregulares em doadores de sangue entre junho de 2009 e janeiro de 2013, e entre setembro de 2016 e março de 2017.

Instrumento de pesquisa

Foram utilizados dois sistemas informatizados: o Sistema de Controle de Hemocomponentes (SCH), e um gratuito, o HEMOVIDA, disponibilizado pelo DATASUS, que é o utilizado atualmente. Este sistema foi desenvolvido especificamente para banco de sangue, tendo como objetivo informatizar todo o ciclo de doação de sangue, desde a captação até a distribuição do material, e controlar cada etapa do processo²².

Tratamento e análise de dados

Para análises de dados, foram utilizados o programa Excel do pacote Office Plus 2016 da Microsoft e o programa de estatística BioEstat 5.3¹². A análise estatística realizada foi com o teste Qui-quadrado.

Comitê de ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob o parecer número 1.892.515.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Desde o século XVII, a transfusão de sangue é uma técnica hematológica vastamente utilizada¹⁶ e que apresenta benefícios e riscos. Os componentes mais seguros e executáveis quando aplicados podem trazer riscos, como a apresentação de efeitos adversos, sendo estes leves, graves, podendo levar a enfermidades que podem até mesmo evoluir a óbito²⁶.

Foi analisado um total de 51.985 amostras de doadores com 144 amostras positivas para PAI, equivalente a 0,28%. Do total de amostras, 44.657 amostras foram recolhidas no período de 2 de junho de 2009 a 30 de janeiro de 2013 e 7.328 amostras, no período de 1º de setembro de 2016 a 24 de março de 2017. Dentre essas amostras, foi realizado a IAI em 111 delas (0,21%).

A lacuna existente entre as datas foi devida à migração de um sistema informatizado privado e pago, SCH, para um mais atualizado e gratuito chamado HEMOVIDA, disponibilizado pelo DATASUS, utilizado atualmente. Muitos resultados não migraram para o novo sistema, mas também existe a possibilidade de que alguns testes não tenham sido realizados por falta de *kit* diagnóstico.

Dos doadores com PAI positiva, 73 (50,7%) são do sexo feminino e 71 (49,3%) do sexo masculino. Não houve associação entre a positividade do teste e o sexo ($p = 0,973$) > 0,005.

Na análise de IAI, para o conjunto de sistemas, houve predomínio da frequência do anti-D (22,8%)^{16,23,24}, do anti-Kpa (19,3%) e do anti-Diego (15,8%). Entretanto, 3,5% dos anticorpos irregulares não foram identificados pelo painel de hemácias, possivelmente devido à degradação ou baixa titulação da amostra. Em 0,9% das amostras o resultado foi sugestivo de presença de anticorpos de alta frequência, positivando todo o painel de hemácias.

Referente ao Sistema Rh, observou-se a predominância do anticorpo anti-D (26 amostras). Os anticorpos Rh não se ligam ao complemento quando reagem com seus antígenos específicos⁷. Foram encontradas duas amostras com anti-e, clinicamente significativa em reações transfusionais hemolíticas e na aloimunização materna¹³ (Tabela 2).

O segundo mais detectado dentre o conjunto de sistemas e com maior frequência do Sistema KELL foi o anti-Kpa (22 amostras), normalmente considerado um fenótipo pouco frequente. Entre os anticorpos irregulares mais detectados pelos serviços de hemoterapia, com exceção do anti-D, o anti-K é o anticorpo mais



comumente encontrado, porém neste estudo, foi o quarto mais frequente, com nove amostras positivas (7,9%). Ainda neste sistema, foi identificada uma amostra com anti-k (0,9%). Ambos os anticorpos (anti-K e anti-k) possuem significância clínica, pois geralmente são pertencentes a classe IgG, reativo à fase de AGH e com potencial para ocasionar reações hemolíticas graves ou tardias, assim como a doença hemolítica perinatal grave (DHPN)⁷. Foram detectadas duas amostras contendo anti-Kpb, anticorpo raramente encontrado, pois os antígenos apresentam alta frequência⁷. Aproximadamente 20% dos anticorpos do sistema KELL fixam complemento até C3, mas não possuem capacidade hemolítica¹⁴.

Do Sistema Diego, o anti-Dia foi o anticorpo com a terceira maior frequência, com 18 amostras positivas (15,8%). Esses dados diferem do que tem sido registrado na literatura, pois é considerado um anticorpo de baixa frequência. É um anticorpo que pode estar envolvido em reações transfusionais imediatas e tardias, fixa complemento e é de origem imune com anticorpos da classe IgG. Pode ser de ocorrência natural, porém existem vários relatos de casos em que a produção desse anticorpo foi secundária à gestação¹³ (Tabela 2).

Não foram encontrados anticorpos do Sistema KIDD e nem do Sistema DUFFY, no entanto, em outras amostras foi possível detectar a presença de outros anticorpos: três amostras com anti-Lea (2,6%) do Sistema LEWIS e três com anti-Lua (2,6%) do Sistema LUTHERAN. Anticorpos do Sistema LEWIS não causam DHPN, pois são, geralmente, da classe IgM, que não transpassam a barreira placentária, mas ativam complemento, podendo causar hemólise⁷. Anticorpos do Sistema LUTHERAN, geralmente, não são clinicamente significativos, apesar de poderem ocasionar DHPN de forma branda, estes anticorpos tendem a desaparecer alguns meses depois de detectados¹⁴ (Tabela 2).

O anticorpo anti-M foi identificado em três amostras (2,6%). Ele é geralmente natural e irregular, reagindo melhor a 4°C⁴. Também foram encontradas três amostras (2,6%) contendo anti-N, que é uma aglutinina fria reativa em solução salina¹⁴. Foram encontradas duas amostras com anti-S (1,8%), o que pode ser eventualmente de ocorrência natural. Os anti-S, anti-s e anti-U são os que mais se relacionam à DHPN, quando comparados aos anti-M e anti-N¹⁵. Foram identificadas duas amostras contendo anticorpos Cw (1,8%), que é uma imunoglobulina de baixa frequência (IgG) contra o antígeno de células vermelhas-Cw. É clinicamente significativo e pode causar doença hemolítica do recém-nascido. Anti-Cw tem sido responsável por vários casos de DHPN, mas isso raramente foi grave¹⁷. Na amostragem, foram encontradas quatro amostras com baixo título (3,5%). Havia uma amostra com anticorpos para antígenos de alta frequência, duas amostras com dois anticorpos diferentes e quatro amostras com três ou mais anticorpos diferentes (Tabela 2).

Segundo Guelsin, “a maior frequência está entre os sistemas Rh e Kell ambos fortemente imunogênicos e capazes de causar reações hemolíticas transfusionais tardias e graves”²⁵. Esses doadores, caso necessitem de uma transfusão e possuam anticorpos irregulares, podem comprometer a prova de compatibilidade. O fato de apresentarem resultado negativo não garante a ausência de anticorpos clinicamente significativos, visto que esses testes são realizados *in vitro*. Pequenas frações das amostras e das unidades transfundidas são testadas na prova de compatibilidade maior, não excluindo a possibilidade de uma reação transfusional, mesmo em amostras compatíveis. É necessário que a equipe compreenda os propósitos e as limitações dos testes, e que apresente domínio sobre os métodos de rotina, selecionando o sangue adequado, para conhecer e compreender as consequências de erros técnicos e erros de anotações e, por fim, que tenha uma

Tabela 2. Tipo e frequência de anticorpos irregulares identificados segundo Sistema de Grupo Sanguíneo. HEMOAP, junho de 2009 a janeiro de 2013, e setembro de 2016 a março de 2017.

Anticorpo	Sistema	Quantitativo	Frequência (%)
Anti-Diegoa	Diego	18	15,8
Anti-D	Rh	26	22,8
Anti-E	Rh	4	3,5
Anti-Kpa	KELL	22	19,3
Anti-Lea	LEWIS	3	2,6
Anti-Lua	LEWIS	3	2,6
Anti-M	MNs	3	2,6
Anti-N	MNs	3	2,6
Anti-S	MNs	2	1,8
Anti-e	Rh	2	1,8
Anti-Kpb	KELL	2	1,8
Anti-K	KELL	9	7,9
Anti-k	KELL	1	0,9
Anti-Cw	Rh	2	1,8
Baixo título da amostra	-	4	3,5
Anticorpo de alta frequência	Vários sistemas	1	0,9
Amostra sugestiva presença de 3 ou + anticorpos irregulares	Um ou vários sistemas	4	3,5
Amostra sugestiva presença de 2 ou + anticorpos irregulares	Um ou vários sistemas	2	1,8%

Fonte: Sistema de Controle de Hemocomponentes (SCH) e HEMOVIDA.



atitude positiva sobre seu papel e responsabilidade em fornecer sangue seguro para transfusão¹⁸.

Nestas amostras, não foram realizados testes complementares ou não havia registro de sua realização, tendo em vista a não obrigatoriedade do teste, como o teste de aglutinação direta (TAD), que é utilizado no estudo da DHPN, na anemia hemolítica autoimune (AHA), na hemólise induzida por drogas e, ainda, no diagnóstico das reações hemolíticas pós-transfusionais. Outro fator é a coleta de amostras simultaneamente à coleta de bolsas de sangue, pois, para realização dos testes laboratoriais e para a liberação das bolsas, as amostras têm que ser coletadas juntamente às bolsas de sangue¹¹, porque, caso a coleta da amostra seja realizada em outro momento, poderá ocorrer a diminuição do título de anticorpos ou outros interferentes, o que pode gerar um falso-positivo ou falso-negativo. Além disso, os custos elevados de kits para o diagnóstico em gel inviabilizam o procedimento de fenotipagem e identificação dos anticorpos em todas as bolsas.

Desta forma, a importância clínico-laboratorial do resultado da PAI positiva se torna evidente quando há duas situações distintas. A primeira ocorre quando a amostra do doador tem resultado positivo para PAI e realiza-se a IAI, porém o doador não tem o resultado desse teste, ficando apenas no banco de dados dos Hemocentros. A segunda, quando há o retorno desse doador ao Hemocentro para nova doação, podendo ter novamente a amostra positivada e o hemocomponente desprezado.

Um dado econômico relevante do resultado da PAI positiva é o descarte das bolsas de sangue que teriam ou não significância clínica para o receptor, visto que este está imunodeprimido pela doença ou por medicamentos. O impacto financeiro com o descarte de concentrados de hemácias é evidente. Desprezar os outros hemocomponentes por PAI positiva tem fundamento e é relevante, porém aproveitar o concentrado de hemácias e etiquetá-lo como unidade PAI positiva pode ser uma alternativa viável devido a pouca oferta de unidades de sangue do hemocentro.

Do total de amostras analisadas no presente estudo, 576 hemocomponentes foram descartados (1,11%). O preço das unidades foi estimado utilizando o custo dos insumos usados para a realização de coleta, processamento e liberação das bolsas de sangue (bolsas plásticas para coleta, testes laboratoriais etc.). Concentrados de hemácias descartados representam 0,28% dos hemocomponentes produzidos nos períodos. O custo inicialmente relevante é de R\$ 43.120,80. Os valores foram atualizados em dezembro de 2015 e vigoram até o presente momento (Tabela 3).

A Portaria de Consolidação nº 5/2017 estabelece no artigo 121 que “Deve ser realizada no sangue dos doadores a pesquisa de anticorpos antieritrocitários irregulares, empregando-se métodos que evidenciem a presença de anticorpos clinicamente significativos (Origem: PRT MS/GM 158/2016, Art. 122)” e que “§ 1º Os componentes sanguíneos que contenham anticorpos antieritrocitários irregulares devem ser rotulados como tais (Origem: PRT MS/GM 158/2016, Art. 122, § 1º)”¹¹. Não há menção ao fluxo e a qual método seria melhor para evidenciar o resultado da pesquisa de anticorpos irregulares.

A partir desta regulamentação e tendo em vista a necessidade de aumentar a disponibilidade de hemocomponentes para transfusão, a elaboração de um fluxo de aproveitamento das unidades de concentrado de hemácias poderia viabilizar a utilização para transfusão mesmo com a PAI positiva. Porém, deve ser utilizado concentrado de hemácias lavadas em pacientes portadores de deficiência de IgA e para prevenção de reação alérgica as proteínas do plasma (urticária, anafilaxia)¹⁹. A lavagem deve ser feita com solução fisiológica, por meio de procedimentos validados, com a finalidade de eliminar a maior quantidade possível de plasma²⁰. Contudo, deve-se estar atento ao tempo de espera para a realização da transfusão, visto que a lavagem das hemácias de uma bolsa de sangue requer tempo.

O aproveitamento das bolsas de concentrado de hemácias serviria, assim, para amenizar a escassez de bolsas, fato este que se contrapõe à alta demanda e à baixa oferta do hemocentro, sendo que a maior parte do sangue doado é destinada ao depósito cirúrgico. Além disso, a doação voluntária não supre a necessidade de estoque do hemocentro, conforme a OMS³.

Por efeito de comparação, o Caribe tem uma maior porcentagem de doadores voluntários (54,9%) do que a América Latina (43,2%), bem como um número maior de pessoas doando sangue. Cerca de 71,0% das doações voluntárias nos países do Caribe em 2015 foram obtidas por pessoas que doaram sangue ou componentes sanguíneos pelo menos duas vezes ao ano, enquanto na América Latina o número registrado foi de apenas 33,4%²¹.

CONCLUSÕES

As imunizações, de forma geral, ocorrem naturalmente. Sendo assim, os doadores de sangue, como estão expostos ao meio ambiente, recebem continuamente estímulos para a produção de anticorpos. Segundo Koury²⁷, a ocorrência de aloanticorpos

Tabela 3. Custo final dos hemocomponentes em descarte por pesquisa de anticorpos irregulares positiva.

HC	Valor por HC (R\$)	PAI positiva - HC descartados (unidade)	Total por HC (R\$)
Concentrado de hemácias	299,45	144	43.120,80
Crioprecipitado	291,52	144	41.978,88
Plasma fresco	269,66	144	38.831,04
Concentrado de plaquetas	276,68	144	39.841,92
Total		576	163.772,64

Fonte: HEMOAP, 2015.

HC: hemocomponente; PAI: pesquisa de anticorpos irregulares.



antieritrocitários é pequena em doadores de sangue quando confrontada à daqueles que recebem o hemocomponente²⁷.

A detecção de bolsas com PAI positiva tem importância clínico-transfusional para que, caso se utilize o concentrado de hemácias, e este não sensibilize o paciente com anticorpos residuais importantes, seja possível a utilização de hemocomponentes com PAI positiva.

A perda em valores monetários por causa do descarte de concentrados de hemácias é significativa, pois este valor poderia ser investido em campanhas de sensibilização à doação de sangue voluntária em escolas, associações de moradores, empresas privadas, órgãos públicos e vários outros locais onde se encontra o principal componente para a doação de sangue: o candidato a doador. Esse descarte causa impacto no orçamento do HEMOAP, já que o Governo Federal efetua o repasse financeiro mensalmente, de acordo com a produção e a distribuição transfusional

de hemocomponentes, e este repasse, muitas vezes, não supre a necessidade da instituição. Com a redução do descarte de hemocomponentes, aproveitando a utilização dos concentrados de hemácias, aumentaria-se a distribuição para transfusão e, conseqüentemente, a produção e o repasse financeiro. Com isso, se investiria em material didático para palestras, confecção de pôsteres e cartazes, e treinamento de pessoal da área de captação de doadores, área esta a que, às vezes, não se dá a devida importância no processo de doação de sangue.

Desta forma, observou-se que os resultados estão de acordo com a literatura científica, confirmando o anti-D como o mais frequente, e que, visando sempre a segurança transfusional, usando meios práticos e viáveis, pode-se aproveitar o concentrado de hemácias, que atualmente é descartado, possibilitando assim salvar mais vidas, bem como captar ainda mais doadores para esse ciclo do bem.

REFERÊNCIAS

1. Pan American Health Organization - PAHO. América Latina e Caribe estão quase na metade do caminho de alcançar 100% de doadores voluntários de sangue. Medicamentos e Tecnologia em Saúde. 10 jun 2016[acesso 27 abr 2018]. Disponível em: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5149:america-latina-e-caribe-estao-quase-na-metade-do-caminho-de-alcançar-100percent-de-doadores-voluntários-de-sangue&Itemid=838
2. Junior E. OMS quer incentivar doação de sangue global. ONU Notícias. 14 jun 2017[acesso 21 abr 2018]. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2017/06/158843-oms-quer-incentivar-doacao-de-sangue-global>
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Estatísticas downloads. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2018[acesso 21 abr 2018]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/downloads-estatisticas.html>
4. Henry JB. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. 21a ed. São Paulo: Manole; 2012.
5. International Society of Blood Transfusion - ISBT. Table of blood group antigens v. 9.0. Amsterdam: International Society of Blood Transfusion; 2019[acesso 20 ago 2020]. Disponível em: <http://www.isbtweb.org/fileadmin/user-upload/Table-of-blood-group-antigens-within-systems-v9-12th-July-2019.pdf>
6. Ludwig L, Zilly A. Reações transfusionais ligadas ao sistema ABO. Newslab. 2007;84(1):102-12.
7. Girello AL, Kühn TIBB. Fundamentos da imunohematologia eritrocitária. 4a ed. São Paulo: Serviço Nacional de Aprendizagem Comercial; 2016.
8. Kristiansson A, Gram M, Flygare J, Hansson SR, Åkerström B, Storry JR. The role of α 1-Microglobulin (A1M) in erythropoiesis and erythrocyte homeostasis-therapeutic opportunities in hemolytic conditions. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):1-21. <https://doi.org/10.3390/ijms21197234>
9. Zewdie K, Genetu A, Mekonnen Y, Worku T, Sahlü A, Gulilalt D. Efficiency of blood utilization in elective surgical patients. *BMC Health Serv Res*. 2019;19:1-7. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4584-1>
10. Malinowski AK, Shehata N, D'Souza R, Kuo KHM, Ward R, Shah PS et al. Prophylactic transfusion for pregnant women with sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2015;126(21):2424-35. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-649319>
11. Ministério da Saúde (BR). Portaria de consolidação Nº 5, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do sistema único de saúde. Diário Oficial União. 29 set 2017.
12. Ayres M, Ayres Jr M, Ayres DL, Santos AAS. Bioestat 5.0 aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. Belém: Instituto de Desenvolvimento Sustentável Mamirauá; 2007.
13. Silva CRG, Jorge AOC, Hirtsch IMV. Aloanticorpo anti-Diego(a) em gestante. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2004;26(4):285-7. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842004000400010>
14. Oliveira MBSC, Ribeiro FC, Vizzoni AG. Conceitos básicos e aplicados em imunohematologia. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2013.
15. Stephens PRS, Ribeiro FC, Marcos VLS, Marques AP. Hematologia e imunologia aplicada em imuno-hematologia. In: Oliveira MBSC, Ribeiro FC, Vizzoni AG, organizadores. Conceitos básicos e aplicados em imuno-hematologia. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2013. p. 35-63.
16. Oliveira RC, Braga JRM. Frequência de anticorpos irregulares em serviço de transfusão de sangue em Salvador-BA, no período de 2009 a 2013. *Rev Eletron Atualiza Saude*. 2015;2(2):51-7.
17. Saini N, Sood T, Kaur R, Mittal K, Kumar R, Kaur P. Clinically significant IgM Anti-C^w: a rare report. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2017;33(2):298-9. <https://doi.org/10.1007/s12288-016-0738-z>



18. Bordin JO, Langui Junior DM, Covas DT. Tratado de hemoterapia: fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu; 2018.
19. Proietti ABFC, Cioffi JGM, Givisiez FN, Delgado RB, Carvalho RVF. Hemoterapia: condutas para a prática clínica. Uberaba: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais; 2015.
20. Rede de Serviços Tecnológicos para Sangue e Hemoderivados - Redsang. Manual para controle da qualidade do sangue total e hemocomponentes. São Paulo: Rede de Serviços Tecnológicos para Sangue e Hemoderivados; 2011.
21. Nações Unidas no Brasil - ONU-Brasil. Número de doadores de sangue aumenta na América Latina, mas quantidade ainda é insuficiente. Brasília: Nações Unidas no Brasil; 2017[acesso 27 abr 2018]. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/numero-de-doadores-de-sangue-aumenta-na-america-latina-mas-quantidade-ainda-e-insuficiente/>
22. Ministério da Saúde (BR). Portal da saúde: Datasus. Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 27 set 2020]. Disponível em: <http://datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060503>
23. Oliveira, AS. Frequência de anticorpos irregulares em pacientes politransfundidos em hemocentros no Brasil: uma revisão narrativa [monografia]. São Cristóvão: Universidade Federal de Sergipe; 2016.
24. Maranhão CK. Prevalência de anticorpos irregulares em gestantes atendidas em serviços públicos da hemorrede de Santa Catarina [dissertação]. Riberão Preto: Universidade de São Paulo; 2017.
25. Martins JTN, Oliveira KR, Honda KR. Frequência de anticorpos irregulares em pacientes transfundidos no Hemocentro Regional de Araguaína-TO (Hemara-TO), 2009 a 2015. J Orofac Invest. 2017;4(1):41-8.
26. Castilho L, Pellegrino Junior J, Reid ME. Fundamentos da imuno-hematologia. São Paulo: Atheneu; 2015.
27. Koury W. Investigação da prevalência de anticorpos irregulares em doadores de sangue do Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia Ltda [dissertação]. Riberão Preto: Universidade de São Paulo; 2018.

Contribuição dos Autores

Pinheiro CJT - Aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Souza, MOF - Análise e interpretação dos dados. Almeida AF, Dantas DS - Redação do trabalho. Gomes, MRF - 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.

Vigilância Sanitária e Atenção Primária à Saúde: dimensões e práticas colaborativas em uma capital

Health Surveillance and Primary Health Care: collaborative dimensions and practices in a capital

Manoel Ribeiro de Sales Neto* 

Felipe Moreira de Paiva 

Nadja Mara de Sousa Lopes 

Cremeilda Dantas de Abrantes Lobo 

Ana Paula Soares Gondim 

RESUMO

Introdução: Postula-se que a Vigilância Sanitária e a Atenção Primária à Saúde desenvolvam práticas colaborativas como comunicação dos riscos e educação em saúde. **Objetivo:** Descrever a colaboração entre Vigilância Sanitária e Atenção Primária à Saúde em uma capital brasileira. **Método:** Estudo qualitativo realizado com entrevistas, observação participante e revisão documental. Os dados construídos foram trabalhados com a análise de conteúdo, tendo como referência uma tipologia de colaboração interorganizacional. **Resultados:** Comprovou-se o não reconhecimento de objetivos comuns. Também dificultam a colaboração a imagem fiscalizatória da Vigilância Sanitária, a formalização exígua das práticas colaborativas e a insuficiência de espaços para discussão de problemas e formação de vínculos. Foi identificado o esporádico desenvolvimento de algumas ações em colaboração, como análises das irregularidades sanitárias das Unidades de Atenção Primária à Saúde, enquanto outras foram sugeridas, incluindo o compartilhamento de informações sobre produtos e serviços. **Conclusões:** A colaboração entre Vigilância Sanitária e Atenção Primária à Saúde precisa avançar no terreno das práticas, tendo em vista os benefícios que essa proposta pode acarretar.

PALAVRAS-CHAVE: Comportamento Cooperativo; Vigilância Sanitária; Atenção Primária à Saúde

ABSTRACT

Introduction: It is postulated that Health Surveillance and Primary Health Care develop collaborative practices like communication and health education. **Objective:** To describe the collaboration between Health Surveillance and Primary Health Care in a Brazilian capital. **Method:** Qualitative study conducted with interviews, participant observation and document review. The data were worked with Content Analysis, having as reference a typology of interorganizational collaboration. **Results:** Failure to recognize common goals has been proven. In addition, the supervisory image of Sanitary Surveillance, the weak formalization of collaborative practices and the lack of spaces for discussion of problems and formation of bonds hinder the collaboration. The sporadic development of some collaborative actions was identified, such as analyses of health irregularities of Primary Health Care Units, while other actions were suggested, including sharing information about products and services. **Conclusions:** The collaboration between Sanitary Surveillance and Primary Health Care needs to advance in the field of practice, considering the benefits that this proposal can bring.

KEYWORDS: Cooperative Behavior; Health Surveillance; Primary Health Care

Universidade Federal do Ceará
(UFC), Fortaleza, CE, Brasil

* E-mail: salesnetomr@gmail.com

Recebido: 12 jun 2020
Aprovado: 01 fev 2021



INTRODUÇÃO

O surgimento e a manutenção de riscos sanitários, ambientais e comportamentais nos últimos anos tornaram mais complexos os problemas e as necessidades em saúde. É nesse contexto, caracterizado também pelo isolamento do trabalho intelectual, que a interdisciplinaridade demarca sua importância, ao fundamentar o trabalho conjunto para a resolução de problemas que demandam a articulação de saberes.

Como proposta de trabalho interdisciplinar, a prática colaborativa pode ser entendida como o compartilhamento de poder entre os parceiros de trabalho para o alcance de objetivos pactuados ativamente em discussões ou negociações¹. Esse processo demanda também o reconhecimento do papel do outro na complementaridade das ações em saúde².

A Atenção Primária à Saúde (APS) destaca-se como ambiente favorável às iniciativas de práticas colaborativas³, sendo reconhecidas duas configurações que se alternam de acordo com as necessidades dos usuários ou sob outras condições⁴. A primeira é a colaboração em equipe, na qual os trabalhadores buscam apoio entre os próprios componentes da equipe ou nas demais equipes de uma mesma unidade. A segunda é a colaboração em rede e com a comunidade, quando os trabalhadores da equipe procuram apoio em outros serviços e na comunidade. Considerando o último arranjo, abordamos, neste estudo, a colaboração entre a Vigilância Sanitária (Visa) e a APS.

Para a realização satisfatória de seus exercícios, a literatura considera que a Visa precisa fortalecer as relações com os demais entes do Sistema Único de Saúde (SUS)^{5,6}. Sua colaboração com a APS é importante para que o saber sanitário dialogue com os conhecimentos da população e dos profissionais da atenção à saúde, mediante informação e comunicação⁷. Além disso, os trabalhadores devem estar aptos a identificar os riscos sanitários em seus territórios de atuação⁶.

Alguns instrumentos normativos também ressaltam a necessidade de a Visa e a APS atuarem de maneira colaborativa. Por exemplo: a Política Nacional de Vigilância em Saúde recomenda a adoção de serviços que assegurem a integralidade mediante a inserção das vigilâncias, incluindo a sanitária, no âmbito da APS⁸. Por sua vez, a Portaria Federal n° 1.378, de 9 de julho de 2013⁹, postula que a colaboração deve envolver um trabalho condizente com a realidade local, por meio do compartilhamento de tecnologias. Outros documentos que reafirmam a perspectiva colaborativa são a Política Nacional de Atenção Básica (PNAB)¹⁰ e o Plano Diretor de Vigilância Sanitária (PDVISA)¹¹.

Portanto, questionamos como ocorre, na prática, a colaboração entre Visa e APS, tendo em vista o reconhecimento de sua importância na área teórica da literatura e dos instrumentos normativos. Assim sendo, o objetivo deste escrito foi descrever a colaboração entre Visa e APS em um município.

Estudos que abordam a interação da Visa com demais componentes do SUS, como Rede Cegonha¹² e Saúde da Mulher¹³, apontaram

que o trabalho conjunto não ocorre sistematicamente. Ademais, considera-se que existe integração insuficiente entre a APS e os demais níveis de complexidade¹⁴, apesar de terem sido constatados avanços na colaboração entre os trabalhadores da equipe de saúde¹⁵.

Em razão da necessidade ainda existente de superar a fragmentação no SUS¹⁶, é relevante abordar os fatores que influenciam o desenvolvimento das ações colaborativas. Esse debate é útil na medida em que atende à demanda de mapeamento da interface da Visa com Políticas de Saúde¹⁷ e pode contribuir para o estabelecimento ou fomento de práticas colaborativas.

MÉTODO

Este é um estudo descritivo com abordagem qualitativa, realizado com trabalhadores e gestores da Visa e da APS para descrever a colaboração entre esses núcleos no município de Fortaleza (Ceará).

A capital cearense tem sua administração municipal dividida territorialmente em seis secretarias regionais (SR). A Secretaria Municipal de Saúde (SMS) planeja e coordena as práticas de APS e Visa por intermédio da Célula de Atenção Primária à Saúde e da Célula de Vigilância Sanitária, respectivamente. Esta juntamente às Células de Vigilância Epidemiológica, à Vigilância em Saúde do Trabalhador, de Sistemas de Informação e à Análise em Saúde e de Vigilância Ambiental e de Riscos Biológicos compõem a Coordenadoria de Vigilância em Saúde.

Classificamos os sujeitos do estudo em duas categorias profissionais: trabalhadores ou gestores. Em relação à Visa, consideramos como trabalhadores aqueles que ocupam cargos de fiscal municipal, atuando na Coordenadoria Regional de Saúde (CORES) de cada SR. Alguns deles são graduados em cursos relacionados às áreas de atuação da Visa (Nutrição, Engenharia de Alimentos, Enfermagem, Odontologia, Medicina, Farmácia, Química e Medicina Veterinária), enquanto outros possuem nível médio ou graduação em outros cursos. Classificamos como gestores os profissionais que coordenam esses trabalhadores, ocupando os cargos de autoridades sanitárias ou coordenadores.

Para a APS, identificamos como trabalhadores das equipes da Estratégia Saúde da Família (ESF), os médicos, enfermeiros e odontólogos, bem como os que atuam como agentes de vigilância em saúde. Esses trabalhadores estão distribuídos nas seis SR, onde exercem funções nas Unidades de Atenção Primária à Saúde (UAPS). Consideramos como gestores os profissionais que coordenam esses trabalhadores, atuando como articuladores ou coordenadores.

Participaram do estudo trabalhadores e gestores com pelo menos um ano de atuação. A coleta de dados ocorreu nos meses de fevereiro de 2016 a março de 2017, por meio de entrevista semiestruturada, revisão documental e observação participante. A entrevista é uma técnica que possibilita a obtenção de informações reflexivas dos sujeitos sobre a realidade vivenciada¹⁸.



O roteiro utilizado como guia das entrevistas foi composto por questões norteadoras relativas à colaboração entre Visa e APS, como práticas desenvolvidas, relacionamento entre profissionais, reconhecimento de objetivos compartilhados e dos escopos de práticas, além das dificuldades.

Antes das entrevistas, os participantes conheceram os objetivos do estudo, receberam garantias de anonimato e desistência e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os áudios gravados eletronicamente foram posteriormente transcritos em sua integralidade. Após cada entrevista, utilizamos fichas de caracterização para obter os seguintes indicativos: sexo (masculino/ feminino), idade (anos), nível de escolaridade (anos) e tempo de serviço no cargo atual (anos).

A revisão de documentos permitiu complementar as entrevistas com informações sobre o contexto em que ocorriam os processos de interesse¹⁸. Neste estudo, revisamos documentos oficiais que pudessem tratar do planejamento de procedimentos colaborativos, como o Plano Municipal de Saúde de Fortaleza¹⁹ e o Plano de Ações da Visa de Fortaleza²⁰.

Durante a observação participante, o pesquisador se posiciona como observador de determinada circunstância em relação direta com seus interlocutores¹⁸. Nesse sentido, observamos as atuações que, durante as entrevistas prévias, foram indicadas como exemplos de proceder colaborativos. Recorremos a um roteiro para direcionamento dos aspectos que deveriam ser observados (ambiente, comportamento e relacionamento dos sujeitos e descrição da atividade), bem como um diário de campo para registro das informações.

Os dados coletados foram trabalhados com amparo na análise de conteúdo²¹. A operacionalidade dessa técnica foi dividida nas seguintes etapas: pré-análise, que tem as finalidades de exploração do material e elaboração do *corpus* de análise; definição de hipóteses provisórias sobre o objeto estudado; determinação das unidades de registro dos temas identificados; e elaboração

das categorias, entendidas como a reunião de elementos constitutivos de um conjunto.

As categorias foram elaboradas em cortejo a uma tipologia de colaboração interprofissional e interorganizacional desenvolvida em serviços de APS canadenses². Essa tipologia denota quatro dimensões, contendo indicadores referentes a aspectos colaborativos (Quadro).

No Brasil, vários estudos empregaram a referida tipologia no contexto da saúde, por exemplo, para investigar a colaboração em programas de residência multiprofissional²², assim como entre trabalhadores do Programa Saúde na Escola²³. Este estudo foi autorizado pela SMS de Fortaleza e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (Parecer n° 1.292.557).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Realizamos 44 entrevistas, sendo 19 com trabalhadores e quatro com gestores da Visa e as demais com 16 trabalhadores e cinco gestores da APS. Salientamos que a maioria dos entrevistados foi do sexo feminino, possuía especialização e tinha idade e tempo de serviço variando, respectivamente, de 30 a 62 anos e de um a 38 anos.

Objetivos e visão compartilhados

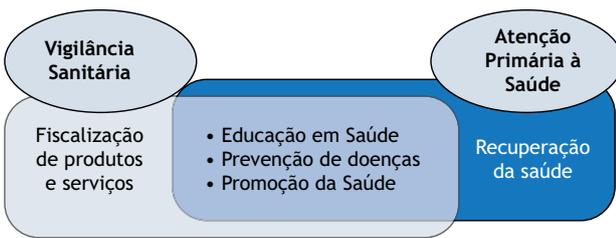
A apropriação de objetivos compartilhados pelos profissionais e a orientação centrada nos usuários dos serviços² constituem essa categoria.

De acordo com alguns entrevistados, Visa e APS possuem objetivos específicos e compartilhados. Os primeiros são inerentes à dimensão fiscalizatória da Visa e à recuperação da saúde desenvolvida pela APS. Os objetivos compartilhados reconhecidos pelos entrevistados são a educação em saúde, a prevenção de doenças e a promoção da saúde (Figura 1).

Quadro. Dimensões e indicadores do modelo de colaboração interprofissional e interorganizacional.

Dimensão	Indicador	Descrição
Objetivos e visão compartilhados	Objetivos	Identificação e compartilhamento de objetivos comuns.
	Orientação centrada no usuário	Pactuação dos interesses, rompendo com a convergência parcial de interesses.
Internalização	Convivência mútua	Os profissionais devem se conhecer pessoal (valores e competências) e profissionalmente (atividades profissionais).
	Confiança	Confiança nas competências e nas habilidades para assumir responsabilidades.
Governança	Centralidade	Direção clara e explícita para coordenação das ações no sentido da colaboração.
	Liderança	Liderança local que possibilite a participação de todos na decisão.
	Suporte para inovação	Educação permanente para o desenvolvimento de competências.
	Conectividade	Conexão entre os profissionais e espaços para discussão e estabelecimento de vínculos.
Formalização	Ferramentas de formalização	Pactuação por via de acordos, protocolos e outros meios.
	Troca de informações	Existência e apropriação do uso de estrutura de informação que permitam a rápida e completa troca de informação.

Fonte: Adaptado².



Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

Figura 1. Objetivos específicos e compartilhados da Vigilância Sanitária e da Atenção Primária à Saúde. Fortaleza, 2017.

Além de cobrar as licenças sanitárias da gente? [risos] A Vigilância Sanitária tem como função fiscalizar os estabelecimentos de saúde e os comércios. Ela é o órgão fiscalizador, pode apreender, pode interditar, ela tem esse poder (Gestor da APS).

Esse trecho de entrevista representa, entre alguns entrevistados da APS, o entendimento estritamente fiscalizatório dos objetivos da Visa. Essa perspectiva remonta ao modelo da Visa tradicional, caracterizado pela centralização na imagem do fiscal que, mediante a inspeção, verifica o cumprimento da legislação⁶. As práticas relacionadas à dimensão fiscalizatória são essenciais para a proteção à saúde, mas defendemos o entendimento segundo o qual a Visa não deve estar restrita a essa dimensão^{5,6}.

“Nem eu sei as funções da Vigilância Sanitária, mas eu sei as da Vigilância Epidemiológica” (Trabalhadora da APS). Outros trabalhadores da APS assumem seu desconhecimento em relação aos objetivos da Visa. Fatores que possivelmente contribuem para essa colocação são as divergências dessa vigilância atinentes aos demais núcleos do SUS no que se refere aos processos de descentralização e de pactuação²⁴ e da preferência que se dá às atividades assistenciais em detrimento das coletivas¹⁶.

Também constatamos que os trabalhadores da APS demonstram maior familiaridade com a Vigilância Epidemiológica (VE), que possui uma rotina de trabalhos colaborativos mais formalizada e sistematizada, quando comparada à Visa. Além disso, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária estruturou-se e descentralizou-se mais tardia e lentamente do que o de VE²⁵.

À vista desses dados, defendemos o ponto de vista consoante o qual, para fomentar a identificação e a apropriação dos objetivos compartilhados, é primordial divulgar para os trabalhadores e gestores da APS a ideia de que a Visa pode contribuir na prevenção de doenças, assim como na promoção e na educação em saúde. Isso também atenderia à necessidade que se tem de constituir uma imagem da Visa com potencial de contribuir com as demais políticas de saúde¹³ e mais próxima dos usuários.

Em relação à orientação centrada nos usuários, os entrevistados consideram que a Visa se relaciona indiretamente com aqueles através das inspeções nas UAPS e nos demais espaços de interesse sanitário e da proposição de medidas para redução do risco. Existe, entretanto, o reconhecimento de que não são realizadas atividades em contato direto com os usuários, sendo

propostas, para redução deste distanciamento, práticas educativas direcionadas ao reconhecimento de produtos e serviços que oferecem riscos à saúde.

A educação em saúde possibilitaria aos usuários um melhor reconhecimento dos riscos sanitários, bem como faria com que os trabalhadores da Visa se aproximassem mais das dimensões culturais e simbólicas construídas socialmente sobre a saúde. Destacamos que as práticas sanitárias devem estar associadas às interpretações locais sobre os problemas de saúde^{5,7}. A educação em saúde, ferramenta para a promoção da saúde e prevenção de doenças, é recomendada também pelo PDVISA¹¹ e pela PNAB¹⁰.

A Lei da Liberdade Econômica, de 20 de setembro de 2019, introduziu modificações no gerenciamento dos riscos²⁶. As atividades classificadas como sendo de baixo risco sanitário, como as desenvolvidas, entre outros, por lanchonetes, açougues e academias de ginástica, de acordo com a Instrução Normativa da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) nº 16, de 26 de abril de 2017²⁷, podem ser desenvolvidas sem a obrigatoriedade de licenciamento sanitário. Conseqüentemente, estabelecimentos que desenvolvam apenas atividades de baixo risco passaram a poder funcionar sem inspeção prévia da Visa. Esse cenário demanda que a população seja ciente dos riscos sanitários aos quais pode ser exposta, sendo capaz de reconhecer situações potencialmente perigosas à saúde. Essa consciência sanitária pode ser construída ou aperfeiçoada com a aproximação entre Visa e APS em busca de seus objetivos compartilhados.

Internalização

Essa categoria cuida do conhecimento em relação à finalidade de ações da Visa e da APS, bem assim da consciência dos trabalhadores sobre a interdependência de suas práticas².

Eu não posso dizer o que realmente os profissionais da APS estão fazendo, porque eu não estou lá dentro das unidades de saúde, mas creio que eles estão fazendo o que as equipes da Estratégia Saúde da Família normalmente fazem (Trabalhador da Visa).

Os trabalhadores da Visa assumem que desconhecem os operadores da APS e os trabalhos por eles desenvolvidos. Essa configuração dificulta a colaboração², pois o conhecimento do trabalho do outro é essencial para que sejam propostas operações que possam ser desenvolvidas de maneira colaborativa. Além desse conhecimento, a colaboração requer dos trabalhadores a vontade de cooperar³.

“Para a Atenção Primária à Saúde, a Vigilância Sanitária é vista como o bicho papão que está na Unidade de Atenção Primária à Saúde apenas para punir” (Trabalhador da APS). Os trabalhadores da Visa são entrevistados com certa desconfiança pela APS, como aqueles que possuem as missões apenas de apontar o que está errado e de possivelmente aplicar as devidas punições, o que constitui outra dificuldade para a convivência mútua. A representação da Visa como essencialmente fiscalizatória e potencialmente punitiva pode ter como fatores contributivos o



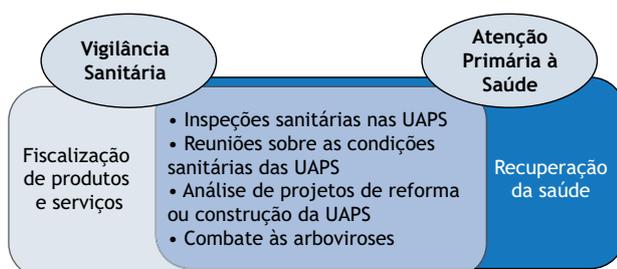
seu distanciamento histórico com relação às demais atividades de saúde²⁴ e sua atuação essencialmente fiscalizatória. Essa situação, na medida em que pode provocar rejeição à Visa, não contribui para o estabelecimento de um clima de trabalho provedor da colaboração²⁸ e da confiança mútua.

Em 2015, foi promovido pela Anvisa um ciclo de debates que contou com a participação de representantes do Ministério da Saúde, de instituições estaduais e municipais de Visa, do setor regulado e da sociedade civil¹⁷. O Fórum Nacional que encerrou o ciclo consolidou os debates regionais ocorridos previamente em todo o país e apontou como desafio para o contexto sanitário brasileiro a dificuldade de integração entre Visa e outras ações da saúde. Isso ratifica o distanciamento que constatamos entre os trabalhadores deste estudo como reflexo da conjuntura reconhecida nacionalmente. Entre as consequências dessa situação, o relatório aponta a atitude competitiva e não colaborativa¹⁷.

Malgrado o desconhecimento em relação ao escopo de práticas, os entrevistados identificaram o desenvolvimento dos seguintes movimentos colaborativos: inspeções sanitárias nas UAPS; reuniões sobre as condições sanitárias das UAPS; análise de projetos de reforma ou construção das UAPS; e combate às arboviroses (Figura 2). A primeira, realizada pelos trabalhadores da Visa, iniciou-se com a análise do cumprimento da legislação sanitária, sendo finalizada com a lavratura e apresentação de termos contendo as irregularidades sanitárias identificadas.

As inspeções nas Unidades de Atenção Primária à Saúde são uma forma bem óbvia de colaboração entre Vigilância Sanitária e a Atenção Primária à Saúde. Nesses momentos é visto se as normas estão sendo cumpridas, para que a população seja atendida da forma mais segura (Trabalhador da Visa).

Esse exercício é de grande importância para a proteção à saúde, mas possui caráter essencialmente fiscalizatório, permeado pela hierarquia de poder entre um ente fiscalizador e outro fiscalizado. Isso dificulta o estabelecimento de experiências colaborativas, pois essas demandam relações horizontais e participação ativa¹. Outro estudo também evidencia o entendimento de que as inspeções são uma modalidade de colaboração¹².



Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.
UAPS: Unidades de Atenção Primária à Saúde.

Figura 2. Atividades específicas e compartilhadas desenvolvidas pela Vigilância Sanitária e pela Atenção Primária à Saúde. Fortaleza, 2017.

Das reuniões - cujos objetivos conformam analisar irregularidades constatadas durante as inspeções em UAPS - participaram gestores e trabalhadores da Visa, bem como gestores da APS. Observamos que ambos os núcleos contribuem para o debate e apontaram possíveis soluções para os problemas. Percebemos, todavia, como necessária a participação dos trabalhadores da APS nesses momentos, considerando que eles possuem relação com a pauta discutida e podem enriquecer o labor colaborativo com o oferecimento de outras perspectivas. Para que ocorra a colaboração, todos os membros devem ser envolvidos na tomada de decisão, em um ambiente confiável que permita a expressão de desacordos e diferenças²⁹.

Várias UAPS do município estudado foram reformadas ou construídas nos últimos anos. Alguns gestores explicitaram que solicitaram a avaliação das obras pelos trabalhadores da Visa, apesar de os primeiros reconhecerem que algumas das modificações sugeridas pelos segundos não foram aceitas. Essas avaliações, descritas em outro estudo¹², são importantes para prevenir riscos sanitários, uma das finalidades da Visa.

Durante as avaliações das instituições de longa permanência de idosos, os trabalhadores da Visa analisam as condições sanitárias desses estabelecimentos, enquanto os demais investigam ocorrências de maus-tratos aos idosos. Ressaltamos que tal fato acontece para atender demandas do Ministério Público do Ceará, e não por uma iniciativa dos gestores ou trabalhadores.

O aumento de casos de dengue, zika e chikungunya é considerado como estimulador de ações colaborativas no âmbito da APS¹⁵. Constatamos que o combate ao mosquito transmissor na capital estudada tem a participação dos trabalhadores da Visa para a resolução de um problema que afeta a população atendida pela APS. Esse exercício consiste na atuação dos estabelecimentos comerciais que registram reincidência na detecção de focos do inseto. O problema das arboviroses é complexo pelo fato de receber influência de fatores diversos. Consequentemente, sugerimos que a Visa, arrimada no monitoramento epidemiológico, adote procedimentos que, em colaboração com a APS, superem o caráter fiscalizatório implantado.

Em relação à periodicidade, os entrevistados consideram que as atuações colaborativas são eventuais, ocorrendo quando demandadas por outro órgão ou como respostas a algum problema específico. Outros estudos também destacaram o caráter esporádico da integração entre Visa e outros componentes do SUS^{12,13}. Entendemos que a continuidade (em vez da eventualidade) das práticas colaborativas possibilitaria o fortalecimento de vínculos e a sistematização de rotinas de trabalho, contribuindo para a garantia da integralidade.

Governança

Essa categoria diz respeito às ferramentas adotadas pela gestão para promoção da colaboração².

“Nós somos estranhos, embora pertençamos ao mesmo município e à mesma secretaria, a gente não se reúne pra refletir sobre os problemas de saúde e pensar em estratégias” (Trabalhador da



Visa). Entre os fatores que potencializam a conectividade, destacamos o compartilhamento dos espaços físicos e o estímulo ao diálogo². Constatamos que gestores e trabalhadores fazem parte da mesma secretaria e compartilham as mesmas salas ou salas contíguas nas CORES. Tais espaços, contudo, não são rotineiramente aproveitados para o estabelecimento da conectividade entre os trabalhadores. Isso significa exprimir que o diálogo é estabelecido, principalmente, durante as ações de colaboração.

Entre os gestores, foi percebido maior grau de conectividade, pois existem diálogos e vínculos entre eles nos encontros periódicos, quando são discutidas as ações de cada núcleo. Isso demonstra que a conectividade acontece no nível da gestão, mas necessita ser intensificada no plano dos trabalhadores. Com amparo nesse fato, entendemos oportuno destacar a ideia de que, para haver colaboração no sentido de tomar decisões em conjunto com o objetivo de resolver problemas comuns, são essenciais as oportunidades frequentes de encontros e discussões horizontais².

“A Vigilância Sanitária nunca veio aqui na Unidade de Atenção Primária à Saúde para propor alguma colaboração” (Trabalhador da APS). Entre os fatores que comprometem a conectividade, também identificamos a falta de iniciativa para colaboração. Esse tipo de comportamento leva ao isolamento dos distintos saberes, podendo ser revertido com o convite à colaboração e com a divulgação das diretrizes, valores e compromissos da Visa³⁰.

Cabe ressaltar, ainda, que não são reconhecidos pelos entrevistados lideranças ou direcionamentos claros e explícitos para a colaboração, exceto para as atividades colaborativas já desenvolvidas. Relativamente ao suporte para inovação, deixaram de ser identificadas estratégias de formação interdisciplinar que envolvessem trabalhadores da Visa e da APS.

Formalização

A oficialização das práticas colaborativas e o compartilhamento de informações compõem essa categoria². Verificamos que as reuniões para o exame das irregularidades sanitárias das UAPS são previstas no Plano de Ações da Visa local²⁰, em que estão programados encontros anuais envolvendo apenas três das seis SR pertencentes ao município estudado. Ressaltamos, todavia, que momentos como esses deveriam acontecer com maior periodicidade para que fossem possíveis o fortalecimento dos vínculos e o debate acerca dos demais aspectos sanitários que demandam atuação conjunta, como educação em saúde e riscos potenciais decorrentes da utilização de produtos e serviços.

Outro fato trazido como ressaltado é a falta de se prever a colaboração entre Visa e APS no Plano Municipal de Saúde do Município¹⁹ examinado. Assim sendo, a colaboração entre esses núcleos ainda não é totalmente formalizada, contribuindo para o seu distanciamento. Na contextura nacional, entretanto, existem regulamentações que propõem a colaboração entre Visa e APS^{9,10,11}. A implementação prática do que é proposto pelas políticas depende das relações de poder instituídas, uma vez que ditas políticas são formuladas por grupos com interesses diversos no decurso do tempo³¹.

Os entrevistados reconhecem que a formalização parcial das ações colaborativas é uma dificuldade, fato demonstrativo de que há um limite imposto pelo planejamento, impedindo a execução de outras atividades além daquelas oficializadas, o que corrobora o achado de outro estudo¹².

“A maior dificuldade é a grande demanda de atividades que cada um tem que desenvolver. Isso acaba limitando o nosso tempo e impedindo a aproximação com a Vigilância Sanitária” (Gestor da APS). Além disso, existe a grande demanda de atividades específicas que devem ser realizadas, como fiscalização de produtos e serviços para a Visa e consultas eletivas para a APS. Alguns gestores reconhecem que essas demandas consomem a maior parte do tempo dos trabalhadores, de modo que não haveria disponibilidade para o desenvolvimento de exercícios em colaboração.

Esses indicativos reafirmam o distanciamento entre o que é formulado centralmente nas políticas e aquilo efetivamente realizado no plano das ações. A atuação eminentemente fiscalizatória é incompatível com o entendimento expresso, no PDVISA e na literatura pertinente, de que deveriam também ser desenvolvidas pela Visa atividades de promoção e educação em saúde, envolvendo a população e as demais ações do SUS^{5,6,7,11}.

Além dos momentos nos quais desenvolvem alguns procedimentos colaborativos, Visa e APS poderiam também compartilhar várias informações, pois uma detém dados de interesse da outra. Isso poderia aumentar a efetividade do trabalho desenvolvido, uma vez que as informações a serem compartilhadas são importantes para que ambos os segmentos conheçam melhor o território sobre o qual atuam. Outros autores também sugerem esse tipo de atividade³¹.

Por exemplo, a atuação da Visa em resposta às demandas da APS por investigações de produtos ou serviços possivelmente irregulares ou causadores de doenças fortalece o papel da primeira na proteção à saúde. Trabalhando isoladamente, fica muito mais difícil para essa vigilância identificar eventos adversos, possivelmente associados ao uso de produtos ou serviços¹⁶.

Ademais, os entrevistados da Visa argumentam que atuam apenas nos espaços legalizados, uma vez que, em sua maioria, as inspeções são efetuadas em estabelecimentos que dão entrada nos processos de Licença Sanitária. O compartilhamento de informações com a APS possibilitaria à Visa atuar nos espaços onde ainda não o faz, o que se torna mais importante depois da desobrigação de licenciamento para as atividades de baixo risco sanitário^{26,27}.

CONCLUSÕES

Em razão da importância expressa no âmbito teórico da literatura e dos instrumentos normativos, consideramos que a colaboração entre Visa e APS necessita avançar sob o prisma prático, conquanto tenhamos notado o desenvolvimento eventual de algumas práticas colaborativas. As dimensões do modelo de colaboração interprofissional e interorganizacional² permitiram a identificação de processos que precisam ser implantados ou intensificados para que se caminhe no sentido da colaboração.



Os resultados do estudo também nos permitem ratificar o entendimento de que a colaboração tem o potencial de trazer inúmeros benefícios. Para a Visa, a colaboração atenderia às necessidades de reorientar o seu trabalho, em ultrapasse à dimensão fiscalizatória, de superar o seu tradicional isolamento e de desconstituir sua representação potencialmente punitiva perante a população e os profissionais da atenção à saúde. Para a APS, a colaboração representa o enriquecimento da territorialização, com a inclusão da perspectiva da Visa sobre os riscos sanitários e o apoio na educação em saúde e na promoção da saúde. Para a

população, a integração contribuirá, decerto, para o seu empoderamento no que concerne ao uso de produtos e serviços que podem trazer riscos à saúde.

Reconhecemos que outros fatores não abordados também podem influenciar o decurso de colaboração, tais como financiamento, aspectos políticos e interesse dos trabalhadores. Com o intuito de aprofundar o estudo da intenção colaborativa, sugerimos investigações que também explorem meios de trabalho e modelos em gestão.

REFERÊNCIAS

1. Feeley N, Gottlieb NN, Dalton C. The collaborative partnership approach to care: a delicate balance. Toronto: Elsevier Mosby; 2005.
2. D'Amour D, Goulet L, Labadie JF, Martin-Rodriguez LS, Pineault R. A model and typology of collaboration between professionals in healthcare organizations. *BMC Health Serv Res*. 2008;8:1-14. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-8-188>
3. Peduzzi M, Agreli HF. Trabalho em equipe e prática colaborativa na atenção primária à saúde. *Interface*. 2018;22(2):1525-34. <https://doi.org/10.1590/1807-57622017.0827>
4. Agreli HLF. Prática interprofissional colaborativa e clima do trabalho em equipe na atenção primária à saúde [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2017.
5. Chagas MF, Villela WV. Vigilância sanitária e promoção da saúde: apontamentos para além da regulação e controle. *Vigil Sanit Debate*. 2014;2(3):30-6. <https://doi.org/10.3395/vd.v2i3.178>
6. Costa EA. O trabalhador de vigilância sanitária e a construção de uma nova vigilância: fiscal ou profissional de saúde? In: Costa EA, organizadora. *Vigilância sanitária: desvendando o enigma*. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2008. p. 77-90.
7. O'Dwyer G, Tavares MFL, Seta MH. O desafio de operacionalizar as ações de vigilância sanitária no âmbito da promoção da saúde e no locus saúde da família. *Interface*. 2007;11(23):467-84. <https://doi.org/10.1590/S1414-32832007000300006>
8. Ministério da Saúde (BR). Resolução Nº 588, de 12 de julho de 2018. Institui a política nacional de vigilância em saúde (PNVS). *Diário Oficial União*. 13 ago 2018.
9. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 1.378, de 9 de julho de 2013. Regulamenta as responsabilidades e define diretrizes para execução e financiamento das ações de vigilância em saúde pela união, estados, Distrito Federal e municípios, relativos ao Sistema Nacional de Vigilância em Saúde e Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial União*. 12 jul 2013.
10. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 2.436, de 21 de setembro de 2017. Aprova a política nacional de atenção básica, estabelecendo a revisão de diretrizes para a organização da atenção básica, no âmbito do sistema único de saúde (SUS). *Diário Oficial União*. 22 set 2017.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Plano diretor de vigilância sanitária. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2007.
12. Fernandes RZS, Vilela MFG. Estratégias de integração das práticas assistenciais de saúde e de vigilância sanitária no contexto de implementação da rede cegonha. *Cienc Saude Coletiva*. 2014;19(11):4457-66. <https://doi.org/10.1590/1413-812320141911.21662013>
13. Maia C, Guilhem D, Lucchese G. Integração entre vigilância sanitária e assistência à saúde da mulher: um estudo sobre a integralidade no SUS. *Cad Saude Publica*. 2010;26(4):682-92. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2010000400011>
14. Santos AM, Giovanella L. Gestão do cuidado integral: estudo de caso em região de saúde da Bahia, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2016;32(3):1-15. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00172214>
15. Escalda P, Parreira CMSF. Dimensões do trabalho interprofissional e práticas colaborativas desenvolvidas em uma unidade básica de saúde, por equipe de saúde da família. *Interface*. 2018;22(Supl.2):1717-27. <https://doi.org/10.1590/1807-57622017.0818>
16. Maia C, Guilhem D. A política de saúde brasileira: principais debates e desafios e interface desses com a vigilância sanitária. *Vigil Sanit Debate*. 2015;3(4):30-8. <https://doi.org/10.3395/2317-269x.00459>
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Ciclo de debates em vigilância sanitária: desafios e tendências: relatório do fórum nacional. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2016.
18. Minayo MCS. Trabalho de campo: contexto de observação, interação e descoberta. In: Minayo MCS, organizadora. *Pesquisa social*. 34a ed. Petrópolis: Vozes; 2015. p. 61-77.
19. Secretaria Municipal da Saúde de Fortaleza. Plano municipal de saúde de Fortaleza 2014-2017. Fortaleza: Secretaria Municipal da Saúde de Fortaleza; 2014.
20. Secretaria Municipal da Saúde de Fortaleza. Plano de ação 2016 vigilância sanitária. Fortaleza: Secretaria Municipal da Saúde de Fortaleza; 2015.
21. Bardin L. *Análise de conteúdo*. São Paulo: 70; 2011.



22. Arruda GMMS, Barreto ICHC, Ribeiro KG, Frota AC. The development of interprofessional collaboration in different contexts of multidisciplinary residency in family health. *Interface*. 2018;22(Supl.1):1309-23. <https://doi.org/10.1590/1807-57622016.0859>
23. Dias MSA, Vieira FMBR, Silva LCC, Vasconcelos MIO, Machado MFAS. Colaboração interprofissional no projeto saúde e prevenção na escola. *Cienc Saude Coletiva*. 2016;21(6):1789-98. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015216.08112016>
24. Lucena RCB. A descentralização da vigilância sanitária: trajetória e descompasso. *Rev Adm Publica*. 2015;49(5):1107-20. <https://doi.org/10.1590/0034-7612137128>
25. Seta MH, Dain S. Construção do sistema brasileiro de vigilância sanitária: argumentos para debate. *Cienc Saude Coletiva*. 2010;15(Supl.3):3307-17. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000900002>
26. Brasil. Lei Nº 13.874, de 20 de setembro de 2019. Institui a declaração de direitos de liberdade econômica; estabelece garantias de livre mercado; altera as leis Nº 10.406, de 10 de janeiro de 2002 (código civil), Nº 6.404, de 15 de dezembro de 1976, Nº 11.598, de 3 de dezembro de 2007, Nº 12.682, de 9 de julho de 2012, Nº 6.015, de 31 de dezembro de 1973, Nº 10.522, de 19 de julho de 2002, Nº 8.934, de 18 de novembro 1994, o decreto-lei Nº 9.760, de 5 de setembro de 1946 e a consolidação das leis do trabalho, aprovada pelo decreto-lei Nº 5.452, de 1 de maio de 1943; revoga a lei delegada Nº 4, de 26 de setembro de 1962, a lei Nº 11.887, de 24 de dezembro de 2008, e dispositivos do decreto-lei Nº 73, de 21 de novembro de 1966; e dá outras providências. *Diário Oficial União*. 27 set 2019.
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Instrução normativa Nº 16, de 26 de abril de 2017. Dispõe sobre a lista de classificação nacional de atividades econômicas (CNAE) classificadas por grau de risco para fins de licenciamento sanitário. *Diário Oficial União*. 27 abr 2017.
28. Pullon S, Morgan S, Macdonald L, McKinlay E, Gray B. Observation of interprofessional collaboration in primary care practice: a multiple case study. *J Interprof Care*. 2016;30(6):787-94. <https://doi.org/10.1080/13561820.2016.1220929>
29. Agreli HF, Peduzzi N, Bailey C. Contributions of team climate in the study of interprofessional collaboration: a conceptual analysis. *J Interprof Care*. 2017;31(6):679-84. <https://doi.org/10.1080/13561820.2017.1351425>
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Conferência nacional de vigilância sanitária: relatório final. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2001.
31. O'Dwyer G, Reis DCS, Silva LLG. Integralidade, uma diretriz do SUS para a vigilância sanitária. *Cienc Saude Coletiva*. 2010;15(Supl.3):3351-60. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000900010>

Contribuição dos Autores

Sales Neto MR, Gondim APS - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Paiva FM, Sales Neto MR, Lôbo CDA - 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.

Monitoramento pós-mercado dos testes rápidos para COVID-19: enfrentamento da pandemia

Post-market monitoring of rapid diagnostic tests for COVID-19: confronting the pandemic

RESUMO

Marisa Coelho Adati^{1*} 
Álvaro da Silva Ribeiro¹ 
Caique de Assis Cirilo¹ 
Danielle Copello Vigo¹ 
Danielle Custódio Deslandes do Passo¹ 
Gabriella Pires da Silva Macedo¹ 
Helena Cristina Balthazar Guedes Borges¹ 
José Roberto Niemeyer de Castro¹ 
Lívia Vieira Teixeira¹ 
Marli Melo da Silva¹ 
Paulo Cesar Moreno Guimarães¹ 
Raimundo Ismael Freitas de Maria¹ 
Renata Malachini Maia¹ 
Roberto Machado do Passo¹ 
Rogério Soares da Cunha¹ 
Valeria Furtado de Mendonça¹ 
Yasmin Rosa Ribeiro¹ 
Ana Carolina Moreira Marino Araújo¹ 
Julierme Gonçalves da Silva^{III} 
Nélio César de Aquino^{III} 

Introdução: Em dezembro de 2019, foi descoberto na cidade de Wuhan, China, um primeiro grupo de pacientes com sintomas de uma pneumonia atípica. Em 7 de janeiro de 2020, o seu agente etiológico foi identificado: tratava-se de um novo betacoronavírus, geneticamente similar ao SARS-CoV-1, constituído de fita simples de RNA, vírus envelopado de 50-200 nm de diâmetro designado como SARS-CoV-2, e a doença foi denominada COVID-19. Em 30 de janeiro, a Organização Mundial da Saúde declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional em razão da disseminação desse novo vírus. Os testes para detecção sorológica de anticorpos IgM e IgG fornecem uma estimativa da resposta imune ao SARS-CoV-2, com destaque para os Testes Rápidos (TR) que são simples e acessíveis fornecendo resultados em 5-30 min. Esses testes são sensibilizados com antígenos/anticorpos conjugados ao ouro coloidal, capturando proteínas específicas presentes no soro, plasma ou sangue de pacientes infectados. **Objetivo:** Demonstrar a análise efetuada nos TR para diagnóstico da COVID-19, em atendimento a legislação vigente, no período de 2 de abril a 18 de agosto de 2020. **Método:** Durante o mês de março de 2020, foram cedidas 25 amostras de soro/plasma, sem qualquer identificação, excedentes dos testes efetuados em indivíduos com diagnóstico confirmado de infecção pelo SARS-CoV-2 pela técnica de RT-PCR provenientes de serviços de saúde (Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - INI e Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer - IEC) localizados na região metropolitana do estado do Rio de Janeiro. As amostras obtidas para a confecção de painel sorológico foram armazenadas a -20°C até o momento do uso. Concomitantemente, um painel de amostras com reatividade confirmada para anticorpos IgM e IgG da COVID-19 foi sendo confeccionado ao longo da pandemia e as amostras utilizadas foram avaliadas frente a três TR, de diferentes composições antigênicas ou diferentes marcas; dois testes ELISA para IgM e IgG; dois testes de quimioluminescência e quando aplicável, um teste molecular. Para avaliação da especificidade dos produtos encaminhados, foram selecionadas amostras de plasma excedentes de doação, sabidamente negativas para HIV, HTLV, hepatite B e C, doença de chagas e sífilis coletadas nos anos de 2013 e 2014, na Região Sul do país, período no qual o SARS-CoV-2 era inexistente. Além de amostras Verdadeiro Positivas (VP) e Verdadeiro Negativas (VN), ainda foram incluídas na avaliação amostras de soro ou plasma interferentes com reatividade para HIV, HCV, HTLV, HBsAg, doença de chagas, sífilis e dengue. **Resultados:** Dos 178 lotes de TR, 74,1% foram provenientes da China e 25,9%, do Brasil, da Alemanha, da Coreia do Sul, do Canadá, dos EUA, da Cingapura, da Irlanda e da Suíça. O resultado analítico demonstrou que 57,0% dos TR obtiveram resultados satisfatórios e 43,0%, resultados insatisfatórios, quando comparados aos valores de sensibilidade e especificidade declarados pelo fabricante na instrução de uso. **Conclusões:** Há necessidade de constante monitoramento dos TR para COVID-19, com finalidade precípua de garantir a qualidade dos produtos comercializados no país, um dos pilares das ações do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

¹ Laboratório de Sangue e Hemoderivados, Departamento de Imunologia, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Gerência de Inspeção e Fiscalização de Produtos para Saúde (GIPRO), Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Brasília, DF, Brasil

^{III} Gerência de Laboratórios de Saúde Pública (GELAS), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Brasília, DF, Brasil

* E-mail: marisa.adati@incqs.fiocruz.br



ABSTRACT

Introduction: In December 2019, the first group of patients with symptoms of atypical pneumonia was discovered in Wuhan, China. On January 7, 2020, the etiologic agent was identified; it was a new betacoronavirus, genetically similar to SARS-CoV-1, consisting of a simple RNA strand, an enveloped virus of 50-200nm in diameter, which was called SARS-CoV-2. Soon after, the disease was named COVID-19. On January 30, WHO declared a Public Health Emergency of International Importance due to the spread of the coronavirus. Tests for serological detection of IgM and IgG antibodies are those that provide an estimate of the immune response to SARS-CoV-2, highlighting the Rapid Diagnostic Tests (RDT), simple and accessible with a result within 5-30 minutes, based on sensitization of antigens/antibodies conjugated to colloidal gold capturing specific proteins present in the infected serum, plasma or blood. **Objective:** This work aims to show the analysis carried out with RDT for COVID-19 diagnosis in compliance with the current legislation from 02.04 to 18.08.2020. **Method:** In March of 2020, 25 serum/plasma samples were donated, without any identification. These samples were the remaining samples of tests performed on individuals with a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 infection by the RT-PCR technique from health services (National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas - INI and State Institute of the Brain Paulo Niemeyer - IEC) located in the metropolitan region of the state of Rio de Janeiro. The samples obtained in order to become a serological panel were stored at -20°C until the moment of use. Simultaneously, a panel of samples with confirmed reactivity for IgM and IgG antibodies from COVID-19 was being made, throughout the pandemic and the samples used were evaluated against three Rapid Tests, of different antigenic compositions or different brands; two ELISA tests for IgM and IgG; two chemiluminescence tests and when applicable, a molecular test. In order to assess the specificity of the products sent, surplus donation plasma samples were selected, known to be negative for HIV, HTLV, hepatitis b and c, chagas and syphilis, collected between 2013 and 2014, in the southern regions of the country, period in which SARS-CoV-2 was nonexistent in the world. In addition to True Positive (VP) and True Negative (VN) samples, interfering serum or plasma samples with reactivity for HIV, HCV, HTLV, HBsAg, chagas disease, syphilis and dengue were also included in the evaluation. **Results:** Out of 178 TR lots, 74.1%, 132 lots were from China and 25.9%, 46 TR lots were from Brazil; Germany; South Korea; Canada; USA; Singapore; Ireland and Switzerland. The analytical result showed that 57.0%, 101 TR lots obtained a Satisfactory result and 43%, 77 lots had Unsatisfactory results, when compared to the Sensitivity and Specificity values declared by the manufacturer, in the Instructions for Use. **Conclusions:** The results obtained show the need for constant monitoring of TRs for COVID-19 with the primary purpose of guaranteeing the quality of products sold in the country, one of the National Health Surveillance System pillars of action.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; Rapid Diagnostic Test; Quality Monitoring

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foi descoberto, na província de Hubei, cidade de Wuhan, China, o primeiro grupo de pacientes com sintomas de uma pneumonia atípica não identificada etiológicamente^{1,2}. Em 7 de janeiro de 2020 o agente etiológico foi identificado: tratava-se de um novo betacoronavírus, geneticamente similar ao SARS-CoV-1, constituído de fita simples de RNA, vírus envelopado de 50-200 nm de diâmetro, designado como SARS-CoV-2 e a doença foi denominada COVID-19². A doença disseminou-se rapidamente alcançando mais de 150 países em três meses, inicialmente pelo continente asiático, havendo relatos na Tailândia, Japão e Coreia do Sul nos dias 13, 15 e 20 de janeiro, respectivamente, e, em seguida, em outros países e continentes³.

Em 22 de janeiro de 2020, foi discutido por um comitê de emergência organizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) se esse evento se constituía ou não de uma Emergência de Saúde Pública de Âmbito Internacional (PHEIC). Essa situação representa uma declaração formal da OMS de “um evento extraordinário, que acarreta implicações para a saúde pública além da fronteira do estado afetado, através da propagação internacional de doenças e pode exigir uma resposta internacional imediata e coordenada”⁴.

Na sequência, em 30 de janeiro, a OMS declarou, após reunião com especialistas, a ocorrência de uma PHEIC em razão da disseminação do coronavírus⁴. Em 11 de março, devido à ocorrência de mais

de 118.000 casos da doença distribuídos em mais de 110 países e territórios, ao redor do mundo, foi declarada a pandemia. Isto ocorre, de acordo a OMS, quando uma doença tem a capacidade de infectar pessoas facilmente, de se espalhar de pessoa para pessoa, de forma eficiente e sustentada, em várias regiões^{4,5,6}.

Segundo a OMS, em 19 de fevereiro de 2021, às 12 h 05 min, existiam no mundo 109.594.835 casos confirmados de COVID-19 e 2.424.060 óbitos registrados⁷. No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, em 6 de fevereiro de 2021, às 18 h 30 min, após praticamente 12 meses do registro do primeiro caso ocorrido em 26 de fevereiro de 2020 em São Paulo, o país contava com 9.497.795 casos confirmados e 231.012 óbitos⁸. O maior registro de novos casos (87.843 casos) ocorreu no dia 7 de janeiro de 2021 e o de óbitos (1.595 óbitos), em 29 de julho de 2021⁸. A Região Sudeste era a região com maior incidência de novos casos (135.053) e a maior taxa de mortalidade no país era a da Região Norte, com o estado do Amazonas apresentando 212,3 óbitos/100 mil habitantes⁸.

O SARS-CoV-2 pertence à linhagem B da família do beta-coronavírus, de origem zoonótica, geneticamente similar ao coronavírus de 2002 (SARS-CoV-1),² constituído de fita simples de RNA, vírus envelopado de 50-200 nm de diâmetro. Sete espécies podem infectar humanos, sendo que três podem produzir doenças graves, o SARS-CoV-2, o SARS-CoV, agente da pandemia



de 2002-2003, e o MERS-CoV, causador da síndrome respiratória do Oriente Médio^{2,3,9}. O genoma do SARS-CoV-2 é semelhante ao do SARS-CoV-1 de morcegos e do vírus MERS-CoV¹⁰, composto por cinco proteínas: *spike* (S), proteína do nucleocapsídeo (N), dímero da proteína da hemaglutinina esterase (HE), proteína do envelope (E) e proteína de membrana^{9,10,12}.

A doença pode ser transmitida de humano a humano e possui um período médio de incubação de aproximadamente cinco dias (variando de dois a 14 dias), com aparecimento de sintomas em aproximados 12 dias após a infecção (variando de oito a 16 dias)^{10,11,13}, entretanto há casos na literatura com período de incubação superior a 19 dias^{9,11,13}.

A transmissão pode ocorrer antes que os indivíduos possivelmente infectados desenvolvam sintomas, sendo considerados indivíduos pré-sintomáticos. Além disso, uma parcela de indivíduos infectados, que nunca irão desenvolver sintomas específicos da infecção, poderá contribuir de forma significativa, para a transmissão da doença¹¹.

Diagnóstico laboratorial

A partir de 1970, dentre as diferentes metodologias desenvolvidas e aplicáveis ao diagnóstico de doenças, se destacam: o teste molecular para detecção de ácido nucléico em tempo real (*Nucleic Acid Amplification Technology* - NAT) que foi desenvolvido em 1988, por Kary Mullis, considerado como padrão ouro principalmente no caso da COVID-19, e os testes sorológicos, desenvolvidos a partir de 1971 por Peter Perlmann e Eva Engwell¹³.

Embora a detecção de RNA viral baseada em *reverse-transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) tenha sido amplamente utilizada no diagnóstico de COVID-19, ela não pode ser aplicada ao monitoramento do progresso dos estágios da doença ou avaliação da imunidade^{13,14,15}.

Os testes sorológicos, como testes complementares aos moleculares, são baseados na detecção de anticorpos IgM e IgG que podem fornecer uma estimativa da resposta imune ao SARS-CoV-2 na população^{11,15}. Existem quatro tipos de testes sorológicos: os testes rápidos (*rapid diagnostics tests*), que são imunocromatográficos; os ensaios de imunoabsorção enzimática (*enzyme linked immunosorbent assay* - ELISA); os de quimioluminescência (*chemiluminescence immunoassay* - CLIA) e os ensaios de neutralização, este último deve ser realizado em laboratórios de maior complexidade e requer de três a cinco dias para obtenção dos resultados^{11,15}.

Dentre os testes de simples execução e acessibilidade, o teste rápido, tipicamente qualitativo (positivo ou negativo), cujo resultado pode ser obtido entre 5-30 min, baseia-se na sensibilização de antígenos/anticorpos conjugados ao ouro coloidal que capturam imunoglobulinas e proteínas específicas do SARS-CoV-2 presentes no soro, plasma ou sangue dos indivíduos infectados, formando um complexo antígeno-anticorpo que migra por capilaridade ao longo da membrana de nitrocelulose^{11,13,16}. A membrana de nitrocelulose é disposta em um dispositivo de polietileno, vulgarmente denominado dispositivo teste ou cassette^{11,16}.

Como o resultado da imunocromatografia, os complexos entre antígenos e anticorpos são capturados pelos anticorpos anti-humanos IgM e/ou IgG fixados à tira de nitrocelulose para formação da linha teste (T). O marcador (ouro coloidal) se liga especificamente à área destinada ao controle da reação para formação da linha controle (C)^{11,16}, conforme demonstrado na Figura 1.

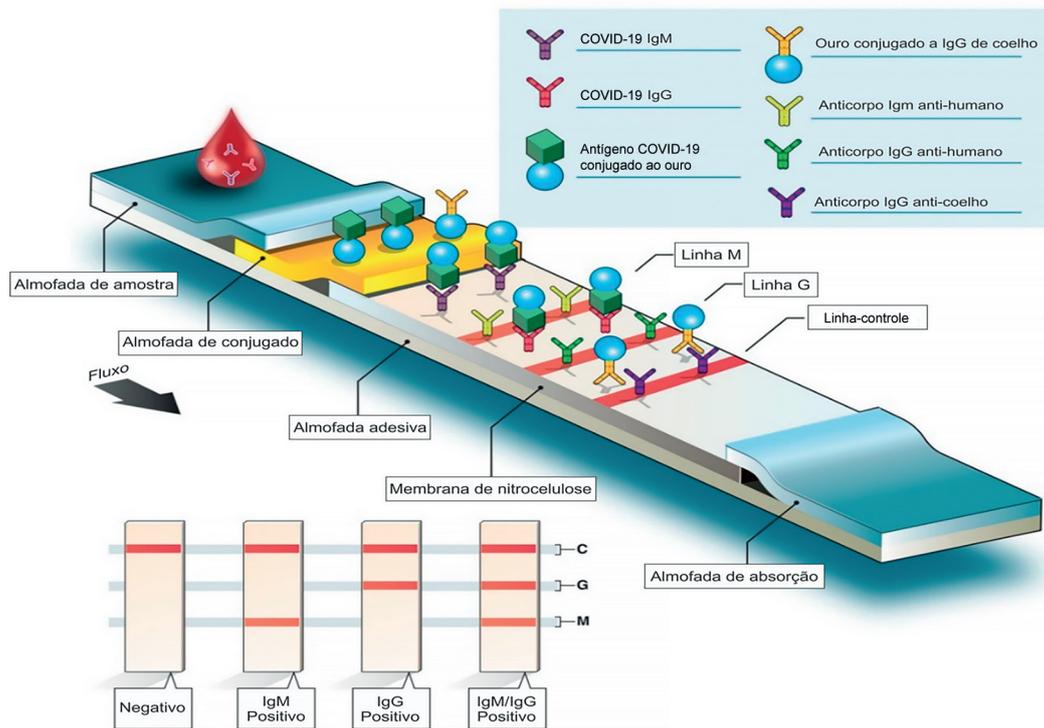
A detecção de anticorpos é indicada por linhas visíveis, que aparecem na tira de teste, ou por fluorescência, que pode ser identificada usando um dispositivo de leitura. Muitos desses testes são conhecidos como imunoenaios baseados em ouro coloidal, pois usam o antígeno do vírus conjugado a nanopartículas de ouro^{17,18}. No caso do SARS-CoV-2, ainda não está totalmente determinada a soroconversão da fase aguda da infecção, no entanto já foram detectados anticorpos IgA e IgM no 5º dia de sintomas com intervalo interquartil de 3 a 6 dias, respectivamente, e, quanto aos anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2, o tempo médio de aparecimento foi no 14º dia da infecção, com intervalo interquartil de 10 a 18 dias^{16,18,19,20,21} (Figura 2).

Em qualquer surto de doença infecciosa, um teste de diagnóstico preciso e acessível deve ser um dos pilares das políticas de medidas de controle sanitário para compreender e minimizar a propagação de doenças¹. Nesse contexto, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), pertencente à Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e tecnicamente subordinado à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), atua como referência para as questões científicas e tecnológicas relativas ao controle de qualidade de produtos, ambientes e serviços vinculados à Vigilância Sanitária.

Esse instituto, por meio do Laboratório de Sangue e Hemoderivados, vem desde o ano de 2000 avaliando rotineiramente por análise prévia, fiscal e de controle, conforme previsto em legislação, os produtos para diagnóstico de uso *in vitro* pertencentes a classe de risco IV e, mais recentemente, classe de risco III, diferentes metodologias e marcadores, com vistas à avaliação da qualidade dos produtos pré e pós-mercado.

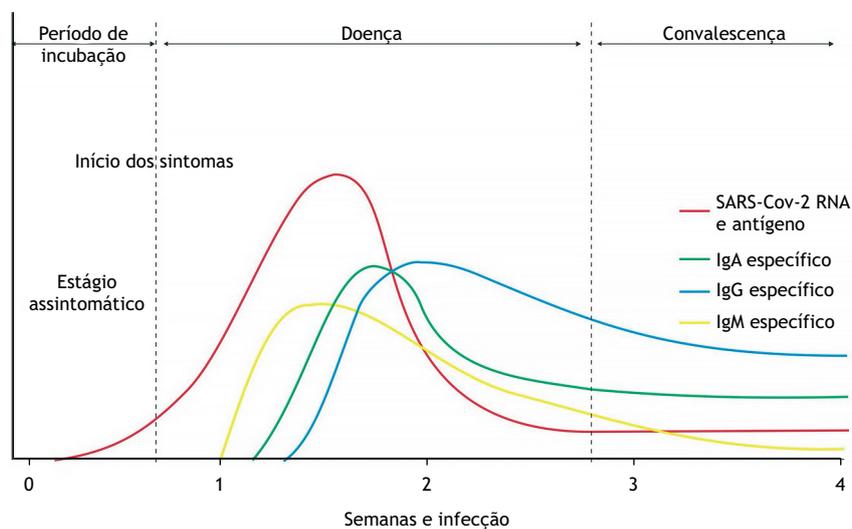
Ainda segundo a legislação vigente, Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, e da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1977, as análises previstas estão assim definidas: prévia - efetuada em determinados produtos sob regime de vigilância sanitária, a fim de ser verificado se os mesmos podem ser objeto de registro; controle - efetuada em produtos sob o regime de vigilância sanitária, após sua liberação ao consumo, e destinada a comprovar a conformidade do produto segundo as especificações estabelecidas por ocasião da solicitação do registro; e fiscal - efetuada sobre os produtos submetidos ao sistema instituído pela legislação, em caráter de rotina, para apuração de infração ou verificação de ocorrência fortuita ou eventual^{22,23,24,25}.

Atualmente, as diretrizes para o registro dos *kits* para diagnóstico estão fundamentadas na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 36, de 26 de agosto de 2015, que tem por objetivo estabelecer a classificação de risco, o regime de controle, cadastro e registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de produtos para diagnóstico *in vitro*, inclusive seus instrumentos²⁵.



Fonte: Adaptado¹.

Figura 1. Esquema da confecção do teste rápido.



Fonte: Adaptado¹.

Figura 2. Esquema do curso da soroconversão após infecção pelo SARS-CoV-2.

Com a declaração da pandemia de COVID-19 pela OMS e a necessidade de disponibilizar testes para diagnóstico do SARS-CoV-2 no mercado nacional, a Coordenação Geral de Análise das Contratações de Insumos Estratégicos para Saúde do Ministério da Saúde publicou, em 17 de março de 2020, o aviso de chamamento público que teve por objetivo convocar as empresas a fornecerem os portfólios dos insumos para diagnóstico da COVID-19 à

Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB) do Ministério da Saúde²⁶. Este aviso cadastrou cerca de 20 empresas para apresentar seus produtos para análise controle.

Na sequência, a Anvisa publicou a RDC nº 379, de 30 de abril de 2020²⁷, que alterou a RDC nº 356, de 23 de março de 2020, atualmente revogada, que dispõe, de forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para fabricação, importação



e aquisição de dispositivos médicos prioritários para o uso em serviços de saúde, em virtude da emergência de saúde pública internacional, identificados como relacionados ao SARS-CoV-2. Essa RDC, em seu inciso 7º do art. 9º, estabelece que:

Os responsáveis pelas importações de *kits* para diagnóstico nos termos do *caput* devem enviar em um prazo máximo de 5 (cinco) dias, contados da data do desembarço da carga, uma amostra de, no mínimo, 100 unidades de cada lote importado para análise do Instituto Nacional de Controle de Qualidade - INCQS²⁸.

Desta forma, este trabalho teve como objetivo apresentar a análise efetuada nos testes rápidos (imunocromatográficos) para diagnóstico da COVID-19 recebidos para análise, conforme determinado no aviso de chamamento público do Ministério da Saúde e atendimento à RDC nº 379/2020, no período de 2 de abril de 2020 a 18 de agosto de 2020.

MÉTODO

Em atendimento ao art. 9º da RDC nº 379/2020, no período de 2 de abril de 2020 a 18 de agosto de 2020, foram recebidos, para análise, no INCQS, 277 lotes de *kits* de diagnóstico da COVID-19, com amostragem de 100 testes para cada lote de diferentes metodologias como: testes rápidos (TR), ELISA, quimioluminescência e RT-PCR. Neste trabalho foram considerados apenas os TR destinados à detecção de anticorpos IgM e IgG, para COVID-19, embora o laboratório tenha também recebido os TR para detecção de antígenos e para amplificação isotérmica de ácidos nucleicos, totalizando 178 lotes de TR avaliados para os atributos de sensibilidade e especificidade, assim como o desempenho técnico dos cassetes ou dispositivos-teste, ferramenta que contempla a tira de nitrocelulose destinada aos testes²⁶.

Os *kits*, de acordo com o § 7º da RDC nº 379/2020, foram recebidos acompanhados do certificado de liberação do lote emitido pelo controle da qualidade; cópia do Anexo I, Termo de Responsabilidade conforme previsto na legislação; dossiê completo de produção e controle de qualidade, enfatizando o teste de estabilidade, além das instruções de uso em língua portuguesa, previsto no § 5º do art. 9º da mesma RDC²⁶.

Durante o mês de março, foram gentilmente cedidas 25 amostras de soro/plasma excedentes da realização de testes efetuados em indivíduos com diagnóstico confirmado de infecção pelo SARS-CoV-2 pela técnica de RT-PCR provenientes de serviços de saúde (Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - INI e Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer - IEC) localizados na região metropolitana do estado do Rio de Janeiro. As amostras obtidas para a confecção de painel sorológico foram armazenadas a -20°C até o momento do uso.

Além disso, um painel de amostras com reatividade confirmada para anticorpos IgM e IgG para a COVID-19 foi sendo confeccionado, ao longo da pandemia, e as amostras utilizadas foram avaliadas frente a, no mínimo, três TR de diferentes composições antigênicas ou diferentes marcas; dois testes ELISA para IgM e IgG; dois testes de quimioluminescência e, quando aplicável, um teste molecular.

Para avaliação da especificidade dos produtos encaminhados, foram selecionadas amostras de plasma excedentes de doação, sabidamente negativas para: HIV, HTLV, hepatite B e C, doença de chagas e sífilis, nos anos de 2013 e 2014, período no qual o SARS-CoV-2 ainda era inexistente. Além de amostras verdadeiro positivas (VP) e verdadeiro negativas (VN), ainda foram incluídas na avaliação, amostras de soro ou plasma interferentes com reatividade para: HIV, HCV, HTLV, HBsAg, doença de chagas, sífilis e dengue.

No período de análise, ainda não havia sido disponibilizado no mercado nacional e internacional padrões e/ou painéis internacionais ou soros-padrão para COVID-19, portanto não foram incluídos neste trabalho. As análises foram realizadas seguindo estritamente as instruções de uso que acompanhavam os produtos. Os valores percentuais dos atributos de sensibilidade e especificidade obtidos nos lotes dos produtos avaliados foram comparados com os valores declarados nas instruções de uso que acompanhavam os testes rápidos. Entende-se por sensibilidade clínica o percentual de resultados positivos obtidos quando o analito está presente na amostra, reconhecendo a presença de uma determinada doença ou condição, e a especificidade clínica, como a capacidade de um método analítico determinar somente o analito frente a outras substâncias presentes na amostra analisada²⁵. Entende-se por falso negativo o resultado negativo obtido em amostras de indivíduo infectado e por falso positivo o resultado falso positivo obtido em amostras de indivíduos não infectados²⁵.

O valor de sensibilidade de cada produto foi obtido com base no número de amostras VP para IgM e para IgG analisadas e corretamente identificadas pelo teste avaliado. Foi calculado de acordo com a tabela de contingência 2 x 2, com a seguinte equação: resultados VP divididos pela soma dos resultados VP com os resultados falso negativos multiplicados por 100. A especificidade foi calculada de acordo com a seguinte equação: resultados VN divididos pela soma dos resultados VN com os resultados falso positivos multiplicados por 100^{25,28}.

Por se tratar de uma nova infecção de caráter mundial, aliados à ausência de padrões internacionais, foram adotados como valor de referência os valores da especificação declarados pelo fabricante na instrução de uso que acompanha o produto. O valor de referência é definido como valor teórico ou estabelecido em princípios científicos que servem como referência para comparação com o resultado obtido. Desta forma, os testes cujos valores de sensibilidade e/ou especificidade foram superiores ou iguais aos declarados pelo fabricante, na instrução de uso, foram considerados satisfatórios e os que apresentaram valores inferiores, insatisfatórios²⁵.

A amostragem de 100 testes por lote de produto recebido para análise foi assim distribuída para efetuar cada análise: a) amostras positivas para COVID-19 IgM e/ou IgG: 25% a 30%; b) amostras negativas (amostras coletadas entre os anos de 2013 e 2014, isentas de HIV; HTLV; HCV; HBsAg; sífilis; dengue; chikungunya e zika, previamente analisadas e comprovadamente negativas, bem como amostras isentas de COVID-19, pois foram coletadas antes do 1º caso confirmado no país, ocorrido em fevereiro de 2020): 60% a 65%; c) amostras interferentes para HIV, HTLV, HBsAg, HCV, doença de chagas, sífilis e dengue: 5% a 10%, conforme estabelecido no procedimento analítico.



Além disso, foram identificados e quantificados desvios de qualidade quanto aos cassetes ou dispositivos testes recebidos para análise, como: a) presença de falhas na marcação da linha controle do cassete ou dispositivo teste; b) falhas na marcação da linha teste; c) tiras de nitrocelulose deslocada do visor do cassete ou dispositivo-teste; d) outros desvios de qualidade dos cassetes constatados durante os testes. Por se tratar de leitura visual e dependente da acuidade visual de cada profissional, bem como analito destrutível, a leitura dos resultados foi efetuada por mais de um profissional e fotografada, para registro.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os 178 lotes recebidos para análise foram assim distribuídos: 150 (84,2%) *kits* destinados à análise-controle; 24 (13,6%) *kits* coletados pelas Vigilâncias Sanitárias estaduais e/ou municipais para análise fiscal; e quatro (2,2%) *kits* destinados às amostras de perícia de contraprova. A perícia de contraprova é o recurso impetrado pela empresa, de acordo com a Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, ao discordar do resultado obtido da análise fiscal²⁴.

As coletas destinadas à análise fiscal corresponderam aos seguintes estados: Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Goiás. Ao avaliar esta distribuição, 149 (83,7%) *kits* recebidos corresponderam à análise-controle em atendimento ao chamamento público do Ministério da Saúde e principalmente à RDC nº 379/2020, que tornou obrigatório para as empresas encaminhar os *kits* para análise durante o desembaraço alfandegário.

Outro fato que vale ressaltar correspondeu ao quantitativo de 24 (13,5%) lotes coletados para análise fiscal e cinco (3,0%) lotes destinados à perícia de contraprova, promovida pela Anvisa por meio do programa de monitoramento da qualidade dos *kits* para diagnóstico da COVID-19, uma ferramenta imprescindível ao controle de qualidade de produtos.

Dos 178 lotes de TR recebidos para análise no período supracitado, os fabricantes corresponderam a 73 empresas em três continentes: 13 (17,9%) do continente americano, 55 (75,3%) do continente asiático e cinco (6,8%) do continente europeu. A origem dos produtos envolveu nove países no mundo e 73 empresas fabricantes assim distribuídas: 49 (67,1%) empresas oriundas da China; nove (12,3%) empresas do Brasil; cinco (6,8%) da Coreia do Sul; três (4,1%) da Alemanha; três (4,1%) dos EUA; uma (1,40%) do Canadá, da Irlanda, de Cingapura e da Suíça, respectivamente. Vale destacar as cinco cidades da China que contribuíram com a maioria das empresas que importaram *kits* para o diagnóstico da COVID-19: Hangzhou, sete (33,5%) empresas; Shanghai, seis (28,5%) empresas; Beijing, quatro (19,0%) empresas; Guangzhou e Shenzhen, duas (9,5%) empresas cada. Das nove empresas nacionais, quatro (44,5%) empresas estão localizadas em São Paulo; duas (22,2%) em Minas Gerais; duas (22,2%) no Rio de Janeiro e uma (11,1%) no Paraná.

Neste quesito, vale destacar a China, com 49 empresas e, desas, 21 localizadas em cinco províncias chinesas, ratificando o país, como tigre asiático no comércio de produtos, dentre esses,

TR destinados ao diagnóstico da COVID-19. Outro destaque é o Brasil, que neste trabalho foi representado com nove empresas, demonstrando o parque fabril instalado no país, assim como a necessidade de fabricar e distribuir produtos nacionais, destinados à população brasileira.

Quanto à distribuição da procedência dos 178 lotes de *kits* de TR para COVID-19 recebidos para análise: 132 (74,1%) lotes foram oriundos da China e 46 (25,9%) corresponderam aos demais países como: Brasil, com 16 (9,0%) lotes; Alemanha, com nove (6,2%); Coreia do Sul, com nove (5,0%); Canadá, com quatro (2,20%); EUA, com três (1,7%), Cingapura, Irlanda e Suíça, um (0,6%) por país. É evidenciada a forte participação da China como também do Brasil. Além disso, foram evidenciadas 122 empresas importadoras ou distribuidoras no país ou requerentes públicos de análise, para comercializar os 178 lotes de TR para COVID-19: 94 (77,0%) comercializaram os produtos provenientes da China; nove (7,4%) comercializaram os produtos nacionais; sete (5,7%) comercializaram os produtos provenientes da Coreia do Sul; três (2,5%), os produtos da Alemanha, EUA e Canadá e uma (0,8%), os produtos provenientes da Irlanda, Cingapura e Suíça. O destaque mais uma vez vai para a China com 94 empresas que importaram e comercializaram seus produtos no país, como mostra a Figura 3.

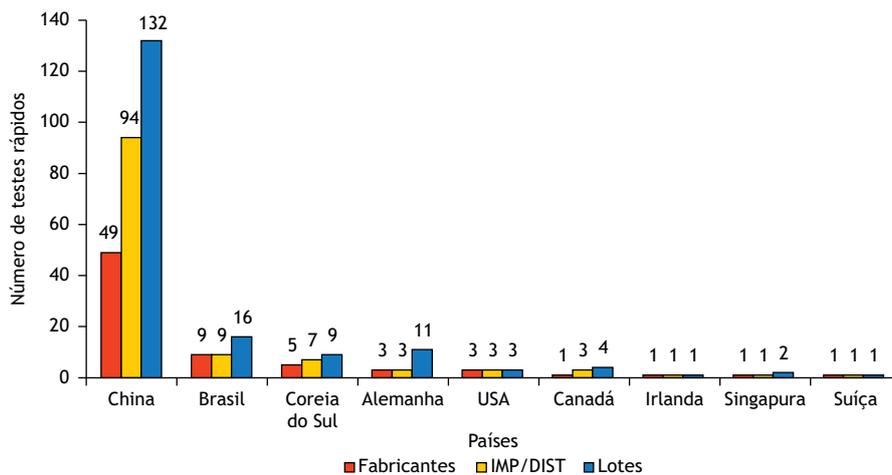
Ao avaliar o quantitativo de lotes de *kits* recebidos no período de 2 de abril a 18 de agosto, foi verificado que 75 (42,1%) lotes foram recebidos no mês de junho, seguido por 65 (36,5%) lotes em julho; 16 (9,0%) lotes em agosto; 14 (7,9%) lotes em maio e oito (4,5%) lotes em abril, no início das análises.

Quanto à modalidade de análise, foram recebidas amostras sob três modalidades: análise de controle, análise fiscal e análise de perícia de contraprova^{23,24}.

A análise de perícia de contraprova é previamente agendada com a Anvisa e a Vigilância Sanitária que coletou o produto. Na sequência, a empresa é notificada e a análise é efetuada de acordo com o seguinte rito preconizado pela legislação vigente: procedimento analítico estritamente semelhante ao efetuado na análise fiscal e elaboração de ata contendo todas as informações pertinentes a esta atividade, frente aos representantes indicados pela empresa, para presenciar esta perícia²⁴. O resultado da perícia de contraprova segue diretamente para a Vigilância Sanitária local e a Anvisa, para as providências administrativas e sanitárias cabíveis²⁵.

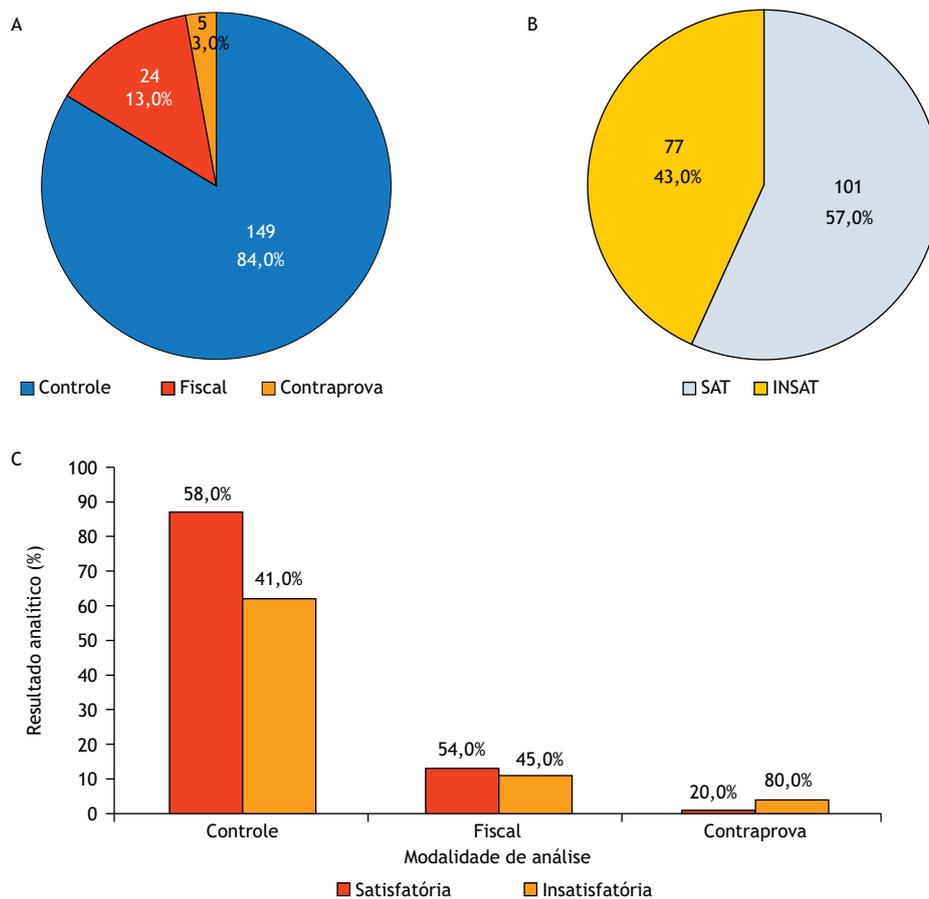
Os 178 lotes encaminhados para análise foram assim distribuídos: 149 (84%) lotes destinados à análise-controle, em atendimento ao chamamento público do Ministério da Saúde e à RDC nº 379/2020; 24 (19%) lotes coletados para análise fiscal, em atendimento à Lei nº 6.437/1977 e cinco (3%) lotes destinados à perícia de contraprova^{23,24,26} (Figura 4A).

A sensibilização da fase sólida do teste, tira de nitrocelulose, foi assim realizada: 100 (56,3%) lotes de TR foram sensibilizados com anticorpos anti-IgM/IgG humanos, seguidos por 36 (20,2%) lotes sensibilizados com anticorpos monoclonais anti-IgM/



Fonte: Laboratório de Sangue Hemoderivados, 2020.
IMP: importadores; DIST: distribuidoras.

Figura 3. Demonstrativo da importação e/ou comercialização dos testes rápidos para COVID-19.



Fonte: Laboratório de Sangue e Hemoderivados, 2020.

Figura 4. Distribuição da modalidade de análise e resultados obtidos. (A) Distribuição das amostras recebidas por modalidade de análise; (B) Resultados analíticos obtidos; (C) Resultado analítico por modalidade de análise.

IgG; 33 (18,5%) sensibilizados com antígeno recombinante do SARS-CoV-2 e nove (5,0%) lotes com proteínas recombinantes específicas do SARS-CoV-2.

Quanto às instruções de uso, 142 (80,0%) lotes de produtos foram traduzidos para o português e 36 (20,0%) ainda permaneciam em inglês. No entanto, vale destacar que a tradução para



o português, na maioria das instruções de uso foi realizada de forma precária, dificultando o entendimento do procedimento e o desempenho dos produtos. Uma rígida análise das instruções de uso será objeto de um artigo específico.

A matriz de análise também foi avaliada. Dos 178 lotes de produtos analisados, 165 (92,7%) declararam como matriz de análise, na instrução de uso, soro ou plasma ou sangue por punção digital e 13 (7,3%) apenas aceitam soro e plasma humano.

Dos 178 lotes recebidos para análise, foram executados 17.800 testes. Destes, em aproximadamente 4.900 testes foram utilizadas amostras positivas e em 12.900 testes, amostras negativas e interferentes. Entre esses 178 lotes de TR recebidos para análise, cinco (2,8%) corresponderam aos kits vinculados a equipamentos de leitura das tiras, que têm por finalidade dirimir o viés da leitura visual dos testes, e 173 (97,2%) mantiveram a leitura visual.

Na análise de desempenho técnico dos cassetes, foram abordados os defeitos constatados durante a análise e, nesse caso, foram excluídos 500 testes referentes aos cassetes com leitura por equipamentos. Portanto, nessa avaliação, a amostragem foi efetuada em 17.300 testes e em aproximadamente 12.543 testes foram utilizadas amostras negativas e em 4.757 testes foram utilizadas amostras positivas.

Dos 17.300 cassetes analisados, 13.512 cassetes não apresentaram defeitos e 3.788 cassetes apresentaram defeitos como: 125 inválidos; 133 manchados; 37 com as tiras deslocadas do visor; 815 com falhas na marcação da linha-controle; 394 com marcação da linha-controle muito fraca, quase imperceptível; 2.284 com marcação da linha-teste para COVID-19 IgM ou IgG muito fraca, quase imperceptível. As marcações da linha-teste muito fracas implicam no aparecimento de resultados falso negativos e tais defeitos encontrados ratificam o resultado analítico final.

Entre os 178 lotes de TR analisados, foram obtidos os seguintes resultados: 101 (57,0%) lotes obtiveram resultado satisfatório e 77 (43,0%) obtiveram resultados insatisfatórios, quando os resultados foram comparados com os valores atribuídos para os atributos de sensibilidade e especificidade declarados pelo fabricante, na instrução de uso (Figura 4B).

Ao avaliar o resultado analítico frente as diferentes modalidades de análise, foram observados os seguintes resultados: dos 149 lotes de análise controle, 87 (58,3%) obtiveram resultados satisfatórios e 62 (41,7%), insatisfatórios. Quanto à análise fiscal, foram analisados 24 lotes, com os seguintes resultados: 13 (54,2%) obtiveram resultados satisfatórios e 11 (45,8%), insatisfatórios. Os resultados insatisfatórios obtidos em amostras coletadas para análise fiscal implicam no recurso de perícia de contraprova, impetrado pela empresa importadora ou distribuidora, por isso, cinco (2,80%) amostras foram objeto da perícia de contraprova e obtiveram os seguintes resultados: uma (20,0%) amostra foi considerada satisfatória e quatro (80,0%) amostras obtiveram resultado insatisfatório, quando comparado aos valores declarados, pelo fabricante, para sensibilidade e especificidade, na instrução de uso (Figura 4C).

O resultado analítico satisfatório na análise de perícia de contraprova correspondeu à empresa que submeteu uma alteração das informações do dossiê técnico à Gerência de Produtos para Diagnóstico da Gerência-Geral de Tecnologia e Produtos para a Saúde da Anvisa para apresentar novos estudos de desempenho do produto, aumentando o tamanho amostral, apresentando novos valores para os atributos de sensibilidade e especificidade e, ainda, incluindo o intervalo de confiança de 95%.

Esta alteração dos valores de sensibilidade e especificidade declarados na instrução de uso proporcionou a aprovação dos resultados quando comparados aos valores atualizados. Os produtos que obtiveram resultados insatisfatórios, na perícia de contraprova, foram diretamente encaminhados às Vigilâncias Sanitárias que coletaram as amostras e para a Anvisa, a fim de que fossem tomadas as providências cabíveis, previstas na Lei nº 6.437/1977. Cumpre destacar que estas ações são os pilares da Vigilância Sanitária de produtos.

Dos resultados satisfatórios dos atributos de sensibilidade e especificidade, foi verificada a distribuição da frequência dos valores obtidos assim agrupados:

1. Sensibilidade: 69 (68,3%) resultados na faixa de 80% a 95%; 27 (26,7%) resultados na faixa de 95,1% a 99,9% e cinco (5,0%) em 100%;
2. Especificidade: cinco (5,0%) resultados na faixa de 80% a 95%; 72 (71,3%) na faixa de 95,1% a 99,9% e 24 (23,7%) em 100%.

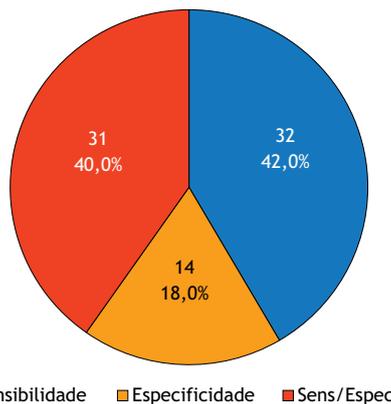
Ao observar estes resultados, é possível inferir que a faixa do atributo sensibilidade foi de 80% a 95%, representado por 69 resultados dos TR analisados. Tal percentual implica principalmente com o tipo de sensibilização da fase sólida do produto, bem como com o período de soroconversão, ainda não totalmente definido.

Ao analisar a especificidade, como foram encontrados 72 (71,3%) TR com resultados na faixa de 95,1% a 99,9%, além de 24 (23,7%) com 100% de especificidade, podemos observar nessa amostragem que os produtos analisados foram mais específicos do que sensíveis²⁹.

Os resultados insatisfatórios representaram 77 (43,0%) lotes de TR, que demonstraram: 32 (42,0%) lotes insatisfatórios para sensibilidade; 14 (18,0%) lotes com resultado insatisfatório para especificidade e 32 (40,0%) lotes insatisfatórios para sensibilidade e especificidade. Estes resultados se justificam quando comparados aos defeitos técnicos dos cassetes encontrados durante a análise, como, por exemplo, marcação da linha teste muito fraca, implicando em resultados falso negativos (Figura 5).

CONCLUSÕES

Os TR, por sua aplicabilidade, simplicidade e abrangência, são ferramentas amplamente utilizadas no diagnóstico sorológico da COVID-19. No entanto, na aquisição de tais produtos, a especificação dos parâmetros de sensibilidade e a



■ Sensibilidade ■ Especificidade ■ Sens/Espec

Fonte: Laboratório de Sangue e Hemoderivados, 2020.
Sens: sensibilidade; Espec: especificidade.

Figura 5. Distribuição dos resultados analíticos insatisfatórios.

especificidade declaradas nas instruções de uso ainda fundamentam o mercado nacional e internacional. Objetivando

controlar a qualidade dos produtos oferecidos no mercado nacional, foram avaliados os parâmetros de sensibilidade e especificidade diagnóstica dos TR empregados no diagnóstico sorológico da COVID-19, como parte do processo de importação, por excepcionalidade, em atendimento à RDC nº 379/2020. Dos 178 TR recebidos para análise, 101 apresentaram resultados satisfatórios para os parâmetros de sensibilidade e especificidade quando comparados à especificação declarada na instrução de uso que acompanha o produto. Os TR que obtiveram resultados insatisfatórios não foram distribuídos no mercado nacional.

Diante dos resultados analíticos obtidos, fica evidente a necessidade do constante monitoramento da qualidade dos produtos para diagnóstico da COVID-19, com a finalidade precípua de garantir a qualidade dos produtos comercializados no país, um dos pilares das ações do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, e uma contribuição para a saúde pública do país, durante o enfrentamento de uma pandemia.

REFERÊNCIAS

- Ghaffari A, Meurant R, Ardakani A. COVID-19 serological tests: how well do they actually perform? *Diagnostics*. 2020;10(7):1-14. <https://doi.org/103390/diagnostics10070453>
- Cevik M, Bamford CGG, Ho A. COVID-19 pandemic: a focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):842-47. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.023>
- Brito SBP, Braga IO, Cunha CC, Palácio MAV, 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>
- World Health Organization - WHO. Timeline: WHO's COVID-19 response. Geneva; World Health Organization: 2020[acesso 26 ago 2020]. Disponível em: <https://www.who.int>
- Ministério da Saúde (BR). Boletim epidemiológico especial 33: doença pelo coronavírus COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 20 ago 2020]. Disponível em: <https://www.localizaus.saude.gov.br>
- Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz. Plano de contingência da Fiocruz diante da pandemia da doença pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) versão 1.1. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2020.
- World Health Organization - WHO. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Geneva: World Health Organization; 2021[acesso 19 fev 2021]. Disponível em: <https://covid19.who.int>
- Ministério da Saúde (BR). Boletim epidemiológico especial 50: semana epidemiológica versão 2. Brasília: Ministério da Saúde; 2021[acesso 19 fev 2021]. Disponível em: <https://www.localizaus.saude.gov.br>
- Zhai P, Dind Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):1-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>
- Kakodkar P, Kaka N, Baig MN. A comprehensive literature review on the clinical presentation and management of the pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Cureus*. 2020;12(4):1-18. <https://doi.org/10.7759/cureus.7560>
- Neeraja R, Cortade DL, Ng E, Wang SX. Diagnostics for SARS-CoV-2 detection: a comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape. *Biosens Bioelectron*. 2020;165:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112454>
- Weissleder R, Lee R, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. *Sci Trans Med*. 2020;12(546):1-5. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc1931>
- Pan Y, Li X, Yang G, Fan G, Tang Y, Zhao Y et al. Serological immunochromatography approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *J Infect*. 2020;81(1):e28-e32. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.051>
- Carter LJ, Garner LV, Smoot JW, Li Y, Zhou Q, Saveson CJ et al. Assay techniques and test development for COVID-19 diagnosis. *ACS Cent Sci*. 2020;6(5):591-605. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00501>
- Tang YW, Schmitz E, Persing DH, Stratton CW. Laboratory diagnosis of COVID-19: current issues and challenges. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6):1-9. <https://doi.org/10.1128/JCM.00512-20>
- Shen B, Zheng Y, Zhang X, Zhang W, Wang D, Jin J et al. Clinical evaluation of a rapid colloidal gold immunochromatograph assay for SARS-CoV-2 IgM/IgG. *Am J Transl Res*. 2020;12(4):1348-54.
- Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6(6):1-306. <https://doi.org/10.1002/14651858>



18. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TS, Lung DC et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):565-74. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
19. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):778-85. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>
20. Lerner AM, Eisinger RW, Lowy DR, Petersen LR, Humes R, Hepburn M et al. The COVID-19 serology studies workshop: recommendations and challenges. *Immunity.* 2020;53(1):1-5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.012>
21. Liu C, Mao B, Martinez V, Chen X, Li Y, He L et al. A facile assay for rapid detection of COVID-19 antibodies. *Rsc Adv.* 2020;10(47):28041-8. <https://doi.org/10.1039/d0ra04107f>
22. 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.* 19 dez 1973.
23. 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.
24. 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.* 24 ago 1977.
25. 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, 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.
26. Ministério da Saúde (BR). Aviso de chamamento público, de 17 de março de 2020. Convoca empresas a fornecerem os portfólios dos insumos para diagnóstico do COVID-19 à Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública (GGLAB), os quais destinar-se-ão ao atendimento das necessidades do Sistema Único de Saúde e à realização de um diálogo, a respeito do tema em questão, entre o setor produtivo e o Ministério da Saúde. *Diário Oficial União.* 18 mar 2020.
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 379, de 30 de abril de 2020. Altera a resolução RDC Nº 356, de 23 de março de 2020, que dispõe de forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para a fabricação, importação e aquisição de dispositivos médicos de saúde, em virtude da emergência pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2. *Diário Oficial União.* 4 maio 2020.
28. Bastos ML, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui LP, Johnston JC et al. Diagnostic accuracy of serological tests for COVID-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:1-13. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2516>
29. Castro R, Luz PM, Wakimoto MD, Veloso VG, Grinsztejn B, Perazzo H. COVID-19: a meta-analysis of diagnostic test accuracy of commercial assays registered in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2020;24(2):180-97. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.04.003>

Agradecimentos

À Sra. Margaret Guimarães secretária do Laboratório de Sangue Hemoderivados, pelo auxílio no cadastro, na organização e na solicitação de documentos referentes aos produtos. À Dra. Marília Santini e Mayumi D. Wakimoto, pela obtenção das amostras. À Fernanda Peres Sabagh, pelo empenho em disponibilizar todos os insumos utilizados no laboratório.

Contribuição dos Autores

Adati MC, Ribeiro AS, Borges HCBG - Concepção, planejamento (desenho do estudo), interpretação dos dados e redação do trabalho. Cirilo CA, Vigo DC, Passo DCD, Macedo GPS, Castro JRN, Teixeira LV, Silva MM, Guimarães PCM, Maria RIF, Maia RM, Passo RM, Cunha RS, Mendonça VF, Ribeiro YR - Planejamento (desenho do estudo) e aquisição dos dados. Araújo ACMM, Silva JG, Aquino NC - Planejamento (desenho do estudo) e revisão 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 retrospectiva dos testes de toxicidade inespecífica realizados no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde em produtos biológicos

Retrospective evaluation of unspecific toxicity tests performed at the National Institute for Quality Control in Health on biological products

RESUMO

Lilia Serodio^{1,*} 

Cristiane Caldeira^{1,II} 

Carolina Oliveira^{1,II} 

Elias de Jesus^{1,II} 

Wlamir Moura^{1,II} 

Octavio Presgrave^{1,II} 

Introdução: O teste de toxicidade *in vivo*, conhecido como teste de toxicidade inespecífica (TTI), é sugerido para avaliar a segurança de produtos biológicos e derivados de biotecnologia. O princípio do teste é a administração do produto em animais, seguido por um período de observação. O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) é o laboratório de controle nacional brasileiro (LCN) que controla os produtos biológicos, especialmente vacinas e soros hiperimunes, para o Programa Nacional de Imunização (PNI) antes da liberação para o mercado. São preconizados ensaios químicos, microbiológicos e toxicológicos, inclusive o TTI. **Objetivo:** Analisar retrospectivamente o TTI realizado no INCQS e verificar as monografias da Farmacopeia Brasileira onde ainda é preconizado o teste. **Método:** Foi realizado um levantamento no sistema de dados Harpya do INCQS, para verificar os resultados satisfatórios e insatisfatórios do TTI. **Resultados:** No período de 1999 a 2012, foram realizados 3.453 TTI nos produtos biológicos, resultando em 100% de resultados satisfatórios. Com base nestes resultados e seguindo a tendência mundial, o INCQS vem desde 2002 reduzindo gradualmente a quantidade de produtos biológicos submetidos ao TTI. Atualmente, o risco de contaminação de produtos farmacêuticos com substâncias não específicas é significativamente baixo, pois as indústrias são reguladas para o cumprimento das boas práticas de fabricação (BPF). Embora o TTI ainda permaneça nos Testes Gerais da Farmacopeia Brasileira, ele não é requerido nas monografias específicas de soros hiperimunes e vacinas para uso humano. **Conclusões:** O TTI não parece ser eficiente para detectar toxicidade inespecífica em biológicos e o Brasil deve seguir a tendência mundial de interromper a sua execução.

PALAVRAS-CHAVE: Toxicidade Inespecífica; Controle de Qualidade; Vacinas; Soros Hiperimunes

ABSTRACT

Introduction: The *in vivo* toxicity test known as Unspecific Toxicity Test (ITT) is recommended to assess the safety of biological products and biotechnology derivatives. The principle of this test is the administration of the product in guinea pigs and mice, followed by an observation period. INCQS is the Brazilian National Control Laboratory (NCL) that works controlling biological products, especially vaccines and hyperimmune sera for the Immunization National Program (INP) before going to market. Chemical, microbiological and toxicological tests are performed, including ITT. **Objective:** To analyze the ITT performed at INCQS and to verify the monographs of the Brazilian Pharmacopeia where the test is still recommended. **Method:** A survey was carried out with the Harpya data system, which is used to record all samples and analyses. **Results:** From 1999 to 2012, 3,453 ITT were performed on biological products, resulting in 100% negative results. Based on these results and following a worldwide trend, since 2002 INCQS has been gradually reducing the amount of vaccines and hyperimmune sera submitted to the

¹ Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Brazilian Center for Validation of Alternative Methods (BraCVAM), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* E-mail: elilia.serodio@incqs.fiocruz.br

Recebido: 10 jun 2020

Aprovado: 03 mar 2021



unspecific toxicity test. Currently, the risk of contamination of pharmaceutical products with non-specific substances is significantly low, as industries are regulated to comply with Good Manufacturing Practices (GMP). Although ITT still remains in the General Tests of the Brazilian Pharmacopoeia, it is not required in specific monographs of hyperimmune sera and vaccines for human use. **Conclusions:** These results show that ITT appears to be not enough efficient for detecting nonspecific toxicity due to biological products manufacture and Brazil may follow the worldwide trend to stop performing it.

KEYWORDS: Unspecific Toxicity; Quality Control; Vaccines; Hyperimmune Sera

INTRODUÇÃO

O teste de toxicidade *in vivo*, também conhecido como teste de toxicidade inespecífica (TTI), é sugerido para a avaliação da segurança de produtos biológicos e derivados de biotecnologia. O princípio desse ensaio consiste na administração de um volume específico do produto em dois cobaios e cinco camundongos, seguido por um período de observação. Um produto é classificado como conforme se, após 7 dias do início do teste, todos os animais sobreviverem e não manifestarem respostas inespecíficas ou inesperadas para o produto e, além disso, não sofrerem redução de peso corpóreo¹.

O TTI é denominado pelo Código de Regulamentos Federais dos Estados Unidos (*US Code of Federal Regulations*) como teste de segurança geral (*general safety*)², pela Farmacopeia Europeia é considerado como toxicidade anormal³ e também conhecido como teste de inocuidade pela Organização Mundial da Saúde (OMS)⁴.

A preocupação mundial com a segurança dos produtos biológicos vem desde 1894, quando o governo alemão introduziu normas específicas para o soro antidiftérico, nas quais uma amostra de soro era considerada segura se estivesse livre de precipitação, não contivesse quaisquer impurezas bacterianas e se a concentração de fenol presente estivesse abaixo de 0,5%. Para determinação da concentração de fenol eram realizados testes em camundongos, em que, se o produto, injetado por via subcutânea, apresentasse uma concentração de 0,5% de fenol, o animal manifestaria apenas tremores e, caso a concentração fosse superior a 0,5%, resultaria em convulsão e morte do referido animal.

Deste modo, o teste em camundongo se tornou um padrão sendo também empregado na avaliação da segurança do soro antitetânico e das primeiras vacinas bacterianas em que o fenol era utilizado como agente preservativo⁵.

Em 1901, em St. Louis, nos Estados Unidos da América (EUA), um lote de soro antidiftérico apresentou contaminação com toxina tetânica e 14 crianças foram a óbito. Na mesma época, um incidente similar ocorreu na Itália, culminando em 13 óbitos após o tratamento de crianças com soro antidiftérico. Em consequência, um teste com cobaio foi introduzido na Alemanha como um indicador biológico para toxinas estranhas ao produto. Esse teste foi ampliado para um teste geral de segurança a fim de detectar contaminações não específicas em produtos biológicos⁵.

Na Farmacopeia Brasileira, o TTI foi preconizado pela primeira vez em 1959 sob a denominação de teste de inocuidade. Nele

eram utilizados somente cobaios para verificar contaminantes em vacinas contra pertussis, febre amarela, febre tifóide e varíola⁶. Em 1976, passaram a ser utilizados cobaios e camundongos para o teste na vacina antimeningocócica AC⁷.

Em 1994, o Instituto Paul-Ehrlich distribuiu um questionário detalhado para a maioria dos fabricantes de vacinas europeus e norte-americanos, com o objetivo de mapear os resultados do TTI⁸. Considerando os resultados do questionário, a Comissão da Farmacopeia Europeia, em novembro de 1995, decidiu excluir o TTI para todos os soros e vacinas veterinárias, soros hiperimunes para uso humano e imunoglobulinas, assim como vacinas combinadas com difteria, tétano e pertussis. Para todas as outras vacinas para uso humano, quando requerido o TTI, esse teste deveria ser parte da seção da monografia relativa à produção. Desse modo, as autoridades regulatórias europeias se empenharam em estabelecer estudos retrospectivos do TTI com o objetivo de se obter dados históricos que possam subsidiar alguma tomada de decisão quanto ao teste^{8,9}.

No Brasil, em 1996, o teste de toxicidade inespecífica foi preconizado nas normas de produção e controle de qualidade dos soros antiofídicos e das vacinas difteria, tétano e pertussis, toxóide tetânico e dupla difteria e tétano^{10,11}.

Atualmente, na Farmacopeia Brasileira, o procedimento para verificar a toxicidade inespecífica de soros e vacinas de uso humano está incluído na monografia do teste geral de toxicidade¹. O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), por ser o laboratório de controle nacional responsável pela liberação de soros hiperimunes e vacinas para uso humano no Brasil¹², tem uma grande preocupação com o uso de animais de forma desnecessária buscando sempre uma tendência mundial dos princípios dos 3 Rs (redução, refinamento e substituição)¹³. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi a análise retrospectiva do TTI realizado no INCQS desde 1999, avaliando quais as monografias da Farmacopeia Brasileira em que ainda é preconizado o teste^{1,14}.

MÉTODO

Foi realizado um levantamento do número dos TTI executados no INCQS em produtos biológicos, como vacinas e soros hiperimunes, no período de 1999 a 2019. A coleta de dados dos resultados satisfatórios ou insatisfatórios, respectivamente, negativos



ou positivos para toxicidade, foi realizada com a utilização do Harpya, um sistema de gerenciamento de amostras laboratoriais desenvolvido no INCQS, em parceria com o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Além disso, também foram analisadas todas as monografias que requerem o TTI nas 5ª e 6ª edições da Farmacopeia Brasileira. Após o levantamento, foi construída uma planilha no *software* MS-Excel® com todas as vacinas e soros testados e os respectivos quantitativos de ensaios realizados no período estudado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a análise retrospectiva dos ensaios realizados no INCQS, no período de 1999 a 2012, foi selecionado um total de 3.453 TTI realizados em 20 vacinas e 11 soros hiperimunes para uso humano (Tabela 1). Nesta seleção, todos os produtos biológicos tiveram resultados satisfatórios, considerados como aprovados ou negativos para TTI. Resultados semelhantes com a aprovação da totalidade de amostras foram observados em outros estudos retrospectivos⁸.

No contexto de validação de métodos analíticos, no que diz respeito ao parâmetro especificidade, verifica-se que o teste não é específico e muitos fatores podem influenciar no resultado, tais como: peso corpóreo, linhagem e nível de estresse dos animais, segundo avaliação da incerteza nos testes em animais realizados no Departamento de Farmacologia e Toxicologia do INCQS. Além disso, é obrigatório demonstrar que o teste é adequado para o uso pretendido e não é possível padronizar um controle positivo, visto que o ensaio procura por contaminação inespecífica¹⁵.

Os resultados positivos observados em vacinas podem ser devido aos ingredientes ativos ou componentes da formulação, e não uma consequência de contaminações inespecíficas^{9,16}. A reprodutibilidade do teste é questionável, visto que não há correlação com a qualidade do produto ou contaminação, ou seja, os mesmos lotes que apresentaram resultados positivos na TTI foram satisfatórios em retestes subsequentes¹⁵.

Atualmente, o risco de contaminações de produtos farmacêuticos com substâncias inespecíficas é significativamente baixo, visto que as indústrias são altamente reguladas quanto ao cumprimento das normas das boas práticas de fabricação (BPF) e contam com um rígido controle da qualidade durante o processo produtivo^{17,18}.

Considerando que o teste para soros e vacinas é realizado em dois cobaios e cinco camundongos por amostra, verificou-se que foram utilizados pelo menos 6.906 cobaios e 17.265 camundongos no INCQS durante o período estudado.

Além do TTI, animais são também utilizados para teste de potência e outros testes de segurança¹. Vários estudos que se utilizam de experimentação animal geralmente envolvem problemas éticos, demandam altos custos e tempo de análise, sendo alguns deles questionáveis em relação à sua relevância.

Devido ao alto quantitativo de animais utilizados para o teste de segurança de vacinas e soros, muitas agências regulatórias têm

Tabela 1. Testes de toxicidade inespecífica realizados em vacinas e soros hiperimunes no INCQS no período de 1999 a 2012.

Produto	Período	Número de amostras
Vacina difteria e tétano adulto	1999-2001	726
Vacina difteria, tétano e pertussis	1999-2010	907
Vacina difteria, tétano, pertussis e HIB	2002-2011	444
Vacina difteria, tétano, pertussis, hepatite B e HIB	2002-2009	10
Vacina haemophilus influenza B (HIB)	1999-2002	113
Vacina meningocócica C	2002-2009	30
Vacina meningocócica BC	2000-2005	22
Vacina meningocócica AC	2009-2010	14
Vacina febre amarela	1999-2001	160
Vacina febre tifoide	2001-2006	6
Vacina hepatite A	2000-2006	7
Vacina hepatite B	1999-2002	243
Vacina influenza	2000-2002	144
Vacina pneumocócica	2000-2004	30
Vacina contra a raiva	1999-2007	197
Vacina contra rubéola	1999-2000	11
Vacina contra sarampo	1999-2000	63
Vacina contra varicela	1999-2000	2
Vacina contra sarampo e rubéola	1999-2000	101
Vacina contra sarampo, caxumba e rubéola	1999-2000	53
Soro antirrábico	1999-2001	21
Soro antiaracnídico	1999-2001	5
Soro antibotrópico	1999-2001	62
Soro antibotrópico-crotálico	1999-2001	5
Soro antibotrópico-laquéutico	1999-2001	6
Soro anticrotálico	1999-2001	23
Soro antidiftérico	1999-2001	4
Soro antielapídico	1999-2001	3
Soro antiescorpionico	1999-2001	7
Soro antiloxoscélico	1999-2001	2
Soro antitetânico	1999-2001	32
Total		3.453

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

estimulado a implementação de métodos para reduzir, refinar ou substituir o uso de animais em testes de segurança (princípio dos 3 Rs). Quando as alternativas de substituição dos testes em animais começaram a ser tratadas na área de produtos biológicos, o TTI foi um dos primeiros ensaios destacados. Entretanto, como o objetivo do teste não é claramente definido, não teria um modelo *in vitro* plausível para substituí-lo, direcionando assim para a exclusão do teste⁵.

Com base no histórico de aprovação dos produtos, o TTI em vacinas e soros hiperimunes foi gradualmente excluído no INCQS a partir de 2001 (Tabela 2).

Em 2002, a OMS verificou que em vários países houve estudos para exclusão do TTI para muitos produtos e, nas recomendações para assegurar a qualidade, segurança e eficácia de vacinas, é preconizado que o teste pode ser omitido na liberação de



Tabela 2. Exclusão do teste de toxicidade inespecífica no INCQS de 2001 a 2012.

Período	Quantidade de produtos excluídos	
	Vacinas	Soros hiperimunes
2001	5	-
2002	2	11
2003	3	-
2005	1	-
2006	1	-
2007	2	-
2008	1	-
2010	2	-
2011	2	-
2012	1	-
Total	20	11

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

rotina do lote final, uma vez que a consistência de produção seja demonstrada¹⁹. Quanto aos soros hiperimunes, a OMS preconiza que o TTI deve ser realizado na etapa de desenvolvimento do produto, mas está sendo gradualmente retirado em muitas normas regulatórias, visto que o teste fornece informação limitada para o controle da qualidade de um produto. A implementação correta das BPF deve fornecer evidência de que o produto cumpriria com o TTI²⁰.

Uma norma da *Food and Drug Administration* de 2015 exclui o teste geral de segurança para a detecção de contaminantes tóxicos em certos produtos biológicos direcionados para a administração em humanos, vacina influenza inativada e produtos alergênicos²¹.

Em novembro de 1995, a Comissão da Farmacopeia Europeia decidiu excluir o TTI das monografias de vacinas para uso veterinário, assim como limitar o teste para vacinas de uso humano^{8,9}.

Em novembro de 2017, a Comissão da Farmacopeia Europeia adotou a exclusão do TTI em 36 monografias de vacinas para uso humano, as quais tinham sido revisadas e, em janeiro de 2019, o teste foi completamente suprimido²².

Os resultados indicaram que na Farmacopeia Brasileira 5ª Edição ainda era preconizado o teste de toxicidade em sete monografias (Quadro)¹⁴.

Quadro. Monografias da Farmacopeia Brasileira 5ª Edição que requeriam o Teste de Toxicidade.

Produto
Antimoniato de meglumina solução injetável
Nistatina
Fator IX da coagulação sanguínea humana liofilizado
Fator VII da coagulação sanguínea humana liofilizada
Fibrinogênio humano liofilizado
Vacina difteria, tétano e pertussis
Vacinas para uso humano

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

Apesar do INCQS ter contribuído com a Farmacopeia Brasileira para a exclusão do TTI em vacinas e soros a partir de 2002, alguns produtos biológicos não estavam no escopo, pois não eram testados no INCQS. No caso das vacinas contendo a fração pertussis celular, houve uma maior resistência na exclusão do teste, pois são vacinas que causam muitos eventos adversos. Portanto, foi mantido o TTI para as vacinas citadas na 5ª Edição da Farmacopeia Brasileira, considerando-se que no INCQS o teste foi eliminado em 2011.

Na 6ª Edição, o teste só permaneceu para avaliação do Antimoniato de Meglumina solução injetável e na monografia de toxicidade nos métodos gerais¹.

CONCLUSÕES

A consistência de resultados satisfatórios nos TTI no INCQS ao longo dos anos comprova que este método é questionável, visto que as vacinas contendo pertussis celular causam reações adversas em humanos mesmo aprovadas no teste²³. Além disso, o requisito para o TTI leva ao uso de um grande quantitativo de animais sem justificar o benefício em demonstrar a segurança do produto, comprometendo assim a aplicação dos 3 Rs.

Várias agências regulatórias e normas internacionais têm excluído parcial ou completamente o TTI. Com base nos resultados do INCQS ao longo dos anos, o TTI em vacinas e soros hiperimunes foi excluído da Farmacopeia Brasileira e deve ser considerada a exclusão total do teste de toxicidade que ainda consta dos métodos gerais da Farmacopeia.

REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 298, de 12 de agosto de 2019. Dispõe sobre a aprovação da Farmacopeia Brasileira, 6ª edição. Diário Oficial União. 13 ago 2019.
2. US Food and Drugs Administration - FDA. Code of federal regulations: general safety: 21 food and drugs. Silver Spring: US Food and Drugs Administration; 1995.
3. Concil of Europe - CE. Abnormal toxicity. In: Concil of Europe - CE. European pharmacopoeia. 8a ed. Strasbourg: Concil of Europe; 2013. p. 184.
4. World Health Organization - WHO. Requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines. In: World Health Organization - WHO. Technical report series 800. Geneva: World Health Organization; 1990. p. 87-179.
5. Cussler K. The scientific relevance of the ATT: today and from a historical perspective. Langen: Paul Ehrlich Institute; 2015.
6. Ministério da Saúde (BR). Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil. 2a ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 1959.



7. Brasil. Decreto Nº 78.840, de 25 de novembro de 1976. Aprova a terceira edição da farmacopeia brasileira e dá outras providências. Diário Oficial União. 26 nov 1976.
8. Schwanig M, Nagel M, Duchow K, Kraemer B. Elimination of abnormal toxicity test for sera and certain vaccines in the european pharmacopoeia. *Vaccine*. 1997;15(10):1047-8. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(97\)00074-1](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(97)00074-1)
9. Duchow K, Kramer B. Abnormal toxicity: a relevant safe test under GLP- and GMP-conditions in the production of vaccines? *Altex*. 1994;11(5):11-8.
10. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 174, de 11 novembro de 1996. Aprova as normas técnicas de produção e controle de qualidade dos soros antiofídicos, antitóxicos e antirrábico. Diário Oficial União. 12 nov 1996.
11. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 175, de 11 novembro de 1996. Aprova as normas técnicas de produção e controle de qualidade das vacinas: tríplice bacteriana, toxóide tetânico, dupla, adulto, dupla infantil. Diário Oficial União. 12 nov 1996.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 73, de 21 de outubro de 2008. Dispõe sobre o regulamento técnico para procedimento de liberação de lotes de vacinas e soros hiperimunes heterólogos para consumo no Brasil e também para exportação. Diário Oficial União. 22 out 2008.
13. Russel WMS, Burch RL. The principles of humane experimental technique. London: Methuen; 1959.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 49, de 23 de novembro de 2010. Aprova a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição e dá outras providências. Diário Oficial União. 24 nov 2010.
15. Kraemer B, Nagel M, Duchow K, Schwanig M, Cussler K. Is the abnormal toxicity test still relevant for the safety of vaccines, sera and immunoglobulins? *Altex*. 1996;13(1):7-16.
16. Garbe JHO, Ausborn S, Beggs C, Bopst M, Joos A, Kitashova AA et al. Historical data analyses and scientific knowledge suggest complete removal of the abnormal toxicity test as a quality control test. *J Pharm Sci*. 2014;103(11):3349-55. <https://doi.org/10.1002/jps.24125>
17. Gupta RK. Is the test for abnormal toxicity, general safety or innocuity necessary for vaccines? *Vaccine*. 1996;14(17-18):1718. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(96\)00132-6](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(96)00132-6)
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos. Diário Oficial União. 22 ago 2019.
19. World Health Organization - WHO. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of diphtheria vaccines. Geneva: World Health Organization; 2012.
20. World Health Organization - WHO. WHO Guidelines for the production, control and regulation of snake antivenom immunoglobulins. In: World Health Organization - WHO. WHO technical report series 964. Geneva: World Health Organization; 2012. p. 57-218.
21. US Food and Drugs Administration - FDA. Rules and regulations. Revocation of general safety test regulations that are duplicative of requirements in biologics license applications. Silver Springs: US Food and Drugs Administration; 2015.
22. Concil of Europe - CE. Replacement, reduction and refinement of animal testing (3Rs): latest achievements. Strasbourg: Concil of Europe; 2020[acesso 10 nov 2019]. Disponível em: <https://www.edqm.eu/en/replacement-reduction-and-refinement-animal-testing-3rs-latest-achievements>
23. Ministério da Saúde (BR). Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 2a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.

Contribuição dos Autores

Líliá Serodio L, Caldeira C, Oliveira C, Jesus E, Moura W, Presgrave O - - 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.

Dentifrícios infantis comercializados no município de Londrina/PR, Brasil: análise da rotulagem segundo especificações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Children's toothpastes commercialized in Londrina/PR, Brazil: labeling analysis according to specifications of the National Health Surveillance Agency

Letícia Nascimento Martins da Fonseca 

Caroline Pagani Martins 

Luciana Tiemi Inagaki 

Pablo Guilherme Caldarelli* 

RESUMO

Introdução: Devido à grande variedade de formulações químicas entre os dentifrícios infantis e à possibilidade de apresentarem ou não o flúor (F) em sua composição, a vigilância é essencial para o controle da qualidade desses produtos. **Objetivo:** Analisar a rotulagem e as informações presentes em dentifrícios infantis, disponíveis comercialmente, segundo especificações das Resoluções nº 07, de 10 de fevereiro de 2015, e nº 79, de 28 de agosto de 2000, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). **Método:** Estudo transversal realizado por meio da análise da disponibilidade, preço e avaliação das embalagens (primárias e secundárias) de dentifrícios infantis à venda no município de Londrina, localizado no Norte do Paraná, Brasil. Os produtos foram adquiridos no mês de maio do ano de 2019. Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva. **Resultados:** Foram avaliados 11 dentifrícios infantis dos quais 73,0% (oito) apresentaram concentração convencional de F (≥ 1.000 ppm F), 9,0% (um) baixa concentração de F (500 ppm F) e 18,0% (dois) eram sem F. O valor do grama do dentifrício sem F foi cerca de três vezes maior que o dos demais produtos. Todos os dentifrícios analisados atendiam às normas estabelecidas pela Resolução nº 79/2000 e 82,0% (nove) estavam em consonância com as exigências da Resolução nº 07/2015. **Conclusões:** Há uma ampla oferta de dentifrícios infantis no mercado que, em sua grande maioria, encontra-se de acordo com as normas da Anvisa sobre composição e rotulagem. Contudo, ressalta-se a importância da vigilância desses produtos para a garantia do máximo efeito no controle da cárie dentária e o mínimo risco para o desenvolvimento de fluorose dental.

PALAVRAS-CHAVE: Dentifrícios; Fluoretação; Legislação em Saúde; Vigilância Sanitária; Cárie Dentária

ABSTRACT

Introduction: Due to the wide variety of chemical formulations among children's toothpaste and the possibility of having fluoride in its composition, surveillance is essential for quality control of these products. **Objective:** To analyze the labeling and recommendations in commercially available children's toothpastes, according to Resolutions No. 07, 10 February, 2015 and No. 79, 28 August, 2000, published by the National Health Surveillance Agency (Anvisa). **Method:** This is cross-sectional study carried out to analyze the availability, price and packaging (primary and secondary) of children's toothpaste for sale in Londrina, located in the north of Paraná, Brazil. The products were purchased in May of 2019. Data were analyzed using descriptive statistics. **Results:** Eleven children's toothpastes were evaluated and 73.0% (8) had conventional fluoride concentration ($\geq 1,000$ ppm F), 9.0% (1) low fluoride concentration (500 ppm F) and 18.0% (2) did not have fluoride. The gram value of fluoride-free toothpaste was about 3 times greater than the other products. All dentifrices analyzed met the standards determined

Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil

* E-mail: pablocaldarelli@uel.br

Recebido: 03 ago 2020

Aprovado: 19 jan 2021



by Resolution No. 79/2000 and 82.0% (9) were in line with the requirements of Resolution No. 07/2015. **Conclusions:** There was a wide offer of children's toothpaste on the market and, the most part of these toothpastes was in accordance with Anvisa's rules concerning composition and labeling. However, it is important to emphasize the importance to have a frequently monitoring of these products to keep an effective dental caries control and to guarantee the minimum risk for dental fluorosis.

KEYWORDS: Toothpastes; Fluoridation; Health Legislation; Health Surveillance; Dental Caries

INTRODUÇÃO

Os dentifrícios são formulados com uma diversidade de componentes, como: sistemas abrasivos, detergentes, flavorizantes, solventes, umectantes, aglutinantes, edulcorantes e conservantes¹. Apesar de terem sido rotulados como cosméticos no passado, atualmente, os dentifrícios têm assumido um papel terapêutico importante, principalmente no controle da cárie dentária. Nesse sentido, a escovação com dentifrícios fluoretados tem sido apontada como um dos principais fatores responsáveis pelo declínio da cárie dentária em países desenvolvidos e em desenvolvimento, como o Brasil². Isso tem sido atribuído ao fluoreto agregado às formulações, que age reduzindo os processos de desmineralização e ativando a remineralização das estruturas dentais³. Todavia, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), esses produtos ainda permanecem vinculados à categoria de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes⁴.

Diferentes formulações químicas de dentifrícios estão disponíveis no mercado, dentre as quais se encontram aqueles direcionados ao público infantil, que podem apresentar ou não o F em suas composições. As concentrações de F, quando presentes nesses dentifrícios, também se mostram bastante variadas⁵. Nesse sentido, revisões sistemáticas da literatura têm concluído que esses produtos devem conter uma concentração de pelo menos 1.000 ppm de flúor (F) para terem efeito no controle da cárie dentária e que essa concentração deve estar em forma quimicamente solúvel para que o fluoreto possa interferir de modo efetivo no processo de desmineralização e remineralização da superfície dentária^{6,7,8}. Especificamente em relação à dentição decídua, revisões sistemáticas que incluíram apenas ensaios clínicos com pré-escolares encontraram evidências para redução significativa no incremento de cárie a partir de 1.000 ppm F, quando comparados aos dentifrícios sem F ou com menos de 600 ppm F^{7,8}.

Diante desses aspectos, a vigilância dos dentifrícios torna-se cada vez mais importante para o controle da qualidade dos produtos disponíveis comercialmente e daqueles distribuídos pelos serviços públicos de saúde bucal no Brasil^{7,8,9}. Para isso, atualmente encontram-se vigentes Resoluções da Anvisa^{4,10} que regulamentam os produtos para higiene bucal, dentre eles os dentifrícios. Em relação à concentração de F, a Resolução nº 79, publicada em 28 de agosto de 2000 pela Anvisa¹⁰, determina apenas a concentração máxima total presente nas formulações, que não deve exceder 0,15% expresso em F (1.500 ppm F) e também especifica os diversos sais de F que podem ser utilizados em dentifrícios. Além disso, exige que no rótulo dos dentifrícios estejam claramente expressos o nome e a concentração do composto de

F adicionado, bem como o modo de uso. Entretanto, essa Resolução não informa quanto de flúor solúvel (potencialmente ativo contra cárie) um dentifrício deveria conter e manter ao longo do seu prazo de validade¹⁰.

Quanto à definição, classificação, aos requisitos técnicos de rotulagem e procedimento eletrônico para regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, a Anvisa publicou a Resolução nº 7, em 10 de fevereiro de 2015⁴. Essa Resolução define todas as indicações necessárias referentes aos produtos e também as informações indispensáveis que devem figurar nos rótulos concernentes a sua utilização, como: a descrição dos componentes da fórmula por meio de uma designação genérica, a identificação precisa da empresa fabricante, o período de tempo em que o produto consegue manter suas propriedades se utilizado e armazenado da maneira adequada e o número de registro da mercadoria para comprovar a sua autorização de comercialização⁴. Essa normativa foi alterada pela Resolução nº 288, de 4 de junho de 2019, tendo-se, contudo, poucas modificações no que se refere aos componentes dos invólucros¹¹.

Dessa forma, considerando a importância de se equilibrar benefícios e riscos no uso de dentifrícios e a necessidade de que os rótulos desses produtos contenham informações claras e seguras sobre as suas características, o objetivo do presente estudo foi analisar a rotulagem e as informações presentes em dentifrícios infantis disponíveis comercialmente, verificando a sua conformidade com as especificações estabelecidas pelas Resoluções nº 7/2015⁴ e nº 79/2000¹⁰, publicadas pela Anvisa.

MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal realizado por meio da análise de disponibilidade, preço e avaliação das embalagens de dentifrícios infantis comercializados no município de Londrina, localizado na região Norte do estado do Paraná, Brasil. Para isso, cinco estabelecimentos comerciais de grande porte foram visitados para levantamento inicial dos dentifrícios disponíveis para venda. Com base nesse levantamento, foi selecionado para a realização da compra o estabelecimento com a maior variedade de dentifrícios infantis, tratando-se de um supermercado. Ainda nesse aspecto, optou-se por adquirir todos os produtos em um local específico para possibilitar a análise da precificação, evitando variações relativas às margens de lucro empregadas pelos diferentes comércios. Os produtos foram adquiridos no mês de maio do ano de 2019, sendo a amostra composta por um total de 11 dentifrícios infantis.



Os dados foram coletados a partir da análise da rotulagem dos produtos de embalagens primárias e secundárias. Conforme a Anvisa, entende-se como embalagem primária o envoltório ou recipiente que se encontra em contato direto com os produtos, e embalagem secundária aquela destinada a conter a(s) embalagem(ns) primária(s)⁴. Para garantir o sigilo das marcas/nomes comerciais dos dentifrícios analisados neste estudo, foi adotada uma codificação alfanumérica, utilizando a letra D (dentifrício) seguida da numeração correspondente à ordem de análise (D01 até D11).

Para a coleta, considerou-se os critérios descritos na Resolução nº 7/2015⁴, descritos no Quadro 1, e na Resolução nº 79/2000¹⁰, ambas publicadas pela Anvisa. Para organização e tabulação dos dados foram construídos dois instrumentos. O primeiro instrumento foi composto por informações relativas ao nome do produto/conteúdo, à marca do produto, ao prazo de validade, ao modo de uso, à concentração e tipo de F/abrasivo e ao preço do produto/peso (g). No segundo instrumento foram abordadas as recomendações e precauções presentes nas embalagens dos dentifrícios analisados. A extração dos dados das embalagens foi realizada de forma sequencial por produto, conduzida por um único pesquisador, previamente treinado.

Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva, valores absolutos e percentuais, verificando o cumprimento dos principais requisitos nas embalagens primárias e secundárias dos produtos. Para isso, utilizou-se o *software* Microsoft Excel®.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Resolução nº 7/2015⁴ da Anvisa tem como objetivo estabelecer as informações indispensáveis que devem figurar nos rótulos dos produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, concernentes a sua utilização, assim como toda a indicação necessária referente ao produto, tanto em embalagens primárias como em secundárias, determinando que contenham informações e advertências referentes ao produto conforme legislação

vigente. Em junho de 2019, porém, instituiu-se a Resolução nº 288 da Anvisa¹¹, alterando alguns aspectos da normativa anterior. Especificamente sobre a arte das embalagens, acrescentou-se a exigência de que as informações sejam legíveis e que os produtos importados cujos rótulos originais não contenham os dados requeridos pelas normas brasileiras sejam readequados previamente à sua comercialização.

Nesse sentido, dos 11 dentifrícios analisados neste estudo, dois apresentavam apenas embalagens primárias, enquanto os outros nove possuíam embalagem primária e secundária. Em todas as embalagens foram encontradas as informações referentes ao lote ou partida, número de registro do produto, país de origem e dados do fabricante, conforme a recomendação da Resolução.

No Quadro 2 são apresentados os dados coletados por meio das embalagens, organizados de acordo com a codificação do produto, ingredientes/composição, prazo de validade, modo de uso, concentração em ppm F, tipo de F/abrasivo e custo do produto (preço/peso).

De acordo com a legislação vigente, nas embalagens devem estar contidas informações sobre as precauções e recomendações a serem respeitadas no que tange a utilização dos dentifrícios. No Quadro 3 são apresentadas as recomendações encontradas em cada uma das embalagens analisadas. Todos os dentifrícios alertavam sobre a não ingestão do produto e a necessidade de que este fosse aplicado por adulto ou sob sua supervisão. Em oito (73,0%) havia recomendações sobre seguir as orientações de um médico ou dentista nos casos em que há a utilização de F proveniente de outras fontes, manter fora do alcance de crianças e sobre a quantidade a ser utilizada por crianças de até seis anos de idade. Dois (18,0%) alertavam a não usar o dentifrício caso a embalagem estivesse aberta e que o produto não continha açúcar em sua composição e apenas um (9,0%) orientava a suspender o uso em caso de reação indesejável. Observou-se, desse modo, a ausência de padronização entre as informações fornecidas pelos invólucros dos diferentes dentifrícios avaliados.

Quadro 1. Itens da rotulagem obrigatória segundo a Resolução nº 7, de 10 de fevereiro de 2015.

	Item	Embalagem
1	Nome do produto e grupo/tipo a que pertence no caso de não estar implícito no nome	Primária e Secundária
2	Marca	Primária e Secundária
3	Número de registro do produto	Secundária
4	Lote ou partida	Primária
5	Prazo de validade	Secundária
6	Conteúdo	Secundária
7	País de origem	Secundária
8	Fabricante/Importador/Titular	Secundária
9	Domicílio do fabricante/Importador/Titular	Secundária
10	Modo de uso (se for o caso)	Primária ou Secundária
11	Advertências e restrições de uso (se for o caso)	Primária e Secundária
12	Rotulagem específica	Primária e Secundária
13	Ingredientes/Composição	Secundária

Fonte: Resolução nº 7/2015⁴.

**Quadro 2.** Informações presentes nas embalagens primárias e secundárias de dentifrícios infantis analisados quanto à data de fabricação e validade, à composição, ao modo de uso, à concentração e ao tipo de F/abrasivo e preço/peso em gramas. Londrina/PR, 2019.

Codificação	Data fabricação/ validade	Ingrediente/ Composição	Modo de uso	Concentração (ppm F) e tipo de F/abrasivo	Preço (R\$)/ Peso (g)
D01	Sem data de fabricação, apenas validade	Presente	Presente	Sem Flúor/Sílica Hidratada	R\$16,90/50 g
D02	Sem data de fabricação, apenas validade	Presente	Presente	Sem Flúor/Sílica Hidratada	R\$3,98/50 g
D03	Sem data de fabricação, apenas validade	Presente	Ausente	500 NaF/Sílica Hidratada	R\$3,98/50 g
D04	Sem data de fabricação, apenas validade	Presente	Ausente	1.100 NaF/Sílica Hidratada	R\$3,98/50 g
D05	Sem data de fabricação, apenas validade	Presente	Presente	1.100 NaF/Sílica Hidratada	R\$10,40/100 g
D06	Sem data de fabricação, apenas validade	Presente	Presente	1.100 NaF/Sílica Hidratada	R\$5,59/50 g
D07	Apresenta data de fabricação e de validade	Presente	Presente	1.100 NaF/Sílica	R\$4,69/50 g
D08	Sem data de fabricação, apenas validade	Presente	Presente	1.100 NaF/Sílica Hidratada	R\$5,49/50 g
D09	Apresenta data de fabricação e de validade	Presente	Presente	1.100 NaF/Sílica Hidratada	R\$9,69/100 g
D10	Sem data de fabricação, apenas validade	Presente	Presente	1.100 NaF/Sílica Hidratada	R\$5,59/130 g
D11	Sem data de fabricação, apenas validade	Presente	Presente	1.100 MFP/Carbonato de Cálcio, Sílica Hidratada	R\$4,84/50 g

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

Quadro 3. Recomendações/precauções presentes em embalagens primárias e secundárias dos dentifrícios analisados no estudo. Londrina/PR, 2019.

Codificação	Recomendação/Precaução							
	Quantidade adequada para crianças de até 6 anos	Não ingerir	Aplicar sob a supervisão de um adulto	Usar sob orientação de médico/dentista	Manter fora do alcance de crianças	Não usar caso a embalagem esteja violada	Não contém açúcar	Suspender uso em caso de reação indesejável
D01	-	X	X	-	X	X	-	-
D02	X	X	X	-	X	-	-	-
D03	X	X	X	X	X	-	-	-
D04	X	X	X	X	X	-	-	-
D05	X	X	X	X	X	X	-	-
D06	X	X	X	X	X	-	-	-
D07	X	X	X	X	-	-	-	-
D08	X	X	X	X	X	-	X	-
D09	-	X	X	-	-	-	X	-
D10	-	X	X	X	X	-	-	X
D11	X	X	X	X	=	-	-	-

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

A absorção excessiva de F durante o período de formação dos dentes, especialmente para crianças até seis anos de idade, pode levar a alterações na mineralização das estruturas dentais, conhecida como fluorose dental. Assim, a deglutição e consequente ingestão/absorção inadvertida de F por crianças por meio dos dentifrícios fluoretados são fatores de risco para a fluorose^{12,13}. Quanto mais jovem a criança, mais propensa ela estará a deglutir o produto, provocando uma ingestão acima da estimativa empírica de dose

de ingestão diária de F que mantém a fluorose em graus que não causam comprometimento estético (0,05 a 0,07 mg F/kg peso corpóreo/dia)¹². Contudo, ressalta-se que, nas normativas vigentes, como a Resolução da Anvisa nº 16, de 12 de abril 2011¹⁴, a qual dispõe sobre as advertências obrigatoriamente presentes em produtos que contenham substâncias de uso restrito, não há nenhuma exigência quanto a apresentação de alertas sobre o potencial de toxicidade dos dentifrícios fluoretados.



Enfatiza-se, portanto, a necessidade da supervisão das crianças durante a escovação, tendo em vista que, devido à pouca idade, podem apresentar dificuldades motoras para expelir toda a saliva com o dentifrício. Desse modo, é possível se obter o máximo efeito no controle da cárie dentária e o mínimo risco de desenvolvimento de fluorose¹³. Nesse contexto, é essencial que conste, nas embalagens dos dentifrícios, informações que orientem os adultos responsáveis sobre o modo adequado de uso do produto, identificando a quantidade a ser utilizada, a frequência de uso e ainda alertas sobre a deglutição e a ingestão de F, o que não foi identificado em dois (18,0%) dos produtos analisados neste estudo.

Para Batista e Valença¹⁵, os cuidados e as recomendações pertinentes ao uso do F não se restringem apenas a pais/responsáveis e crianças. Os dentistas necessitam ter maior cuidado na identificação das fontes de consumo de F empregadas por seus pacientes, orientando os responsáveis pela criança sobre as precauções a serem consideradas ao se proceder com a escovação dental. É relevante, ainda, a orientação a outros profissionais de saúde quanto ao risco da suplementação de flúor e quanto à indicação correta desse método, tendo em vista que suplementos ainda têm sido prescritos mesmo sabendo-se que esta indicação não está baseada nas evidências científicas que explicam o mecanismo de ação do fluoreto no controle da cárie dentária^{15,16}.

Com relação à concentração de F nos dentifrícios avaliados, oito (73,0%) continham 1.100 ppm F, um (9,0%) 500 ppm F e dois (18,0%) eram sem F. A concentração máxima de F adicionada aos dentifrícios convencionais no Brasil é de 1.500 ppm de F, seguindo as normas regulamentadas pela Resolução nº 79/2000 da Anvisa, que determinam o valor máximo de 0,15% de F (1.500 ppm de F)¹⁰. Dessa forma, todos os dentifrícios avaliados nesse estudo se encontram de acordo com essa resolução. Contudo, revisões sistemáticas da literatura mundial, que confirmaram a eficácia e os benefícios do uso dos dentifrícios fluoretados no controle da cárie dentária, quando comparados a placebos, apontam que, para se garantir o efeito preventivo de maneira significativa, os dentifrícios devem conter em sua composição uma concentração mínima de 1.000 ppm de F^{6,7,8}, o qual, por princípio, deve estar em sua forma solúvel.

De acordo com Santos et al.⁷, dentifrícios com concentrações iguais ou maiores que 1.000 ppm F possuem efeito anticárie, enquanto dentifrícios com menos de 600 ppm F não produzem redução significativa na incidência da doença, quando comparados a um dentifrício placebo. Nessa discussão, torna-se importante ressaltar também que ainda não existem dados clínicos disponíveis que mostrem que os dentifrícios com baixa concentração de F, independentemente da formulação, sejam eficazes na redução dos riscos de desenvolvimento de fluorose dental em crianças em idade pré-escolar⁷. Considerando que muitas crianças brasileiras ainda são acometidas por cárie na primeira infância, o uso regular de dentifrícios fluoretados é fundamental no controle dessa doença. Assim sendo, aqueles cuja concentração de F é baixa ou os que não contém F não devem ser indicados¹⁷.

Ainda com relação à Resolução nº 79/2000¹⁰, destaca-se que parâmetros mínimos de F até o prazo de validade dos produtos não estão contemplados na referida norma da Anvisa. Nesse sentido, tem sido ratificada a necessidade de revisão dessa Resolução, estabelecendo a concentração mínima de F solúvel que um dentifrício deveria manter por determinado tempo após sua fabricação para o seu máximo efeito no controle da cárie dentária⁶. Contudo, essa discussão não é uma especificidade do Brasil, mas sim um problema mundial sinalizado pela Federação Dentária Internacional (FDI)¹⁸.

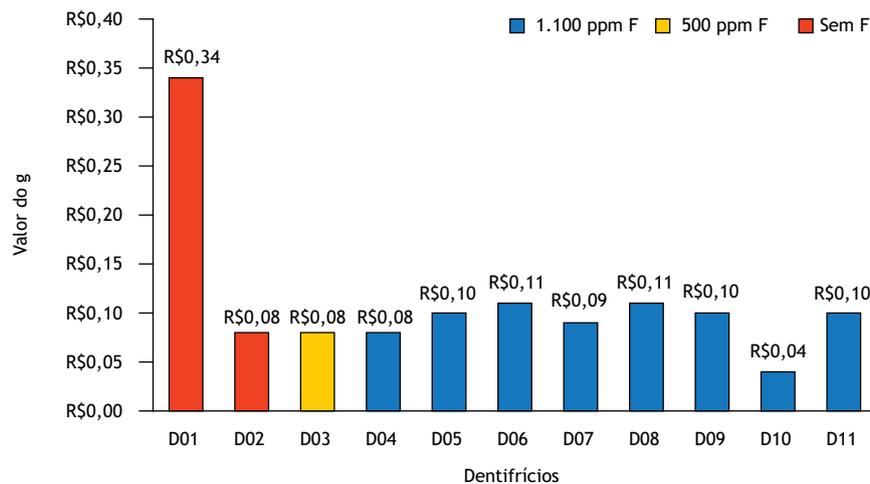
Outro aspecto relevante diz respeito à combinação adequada do tipo de composto fluoretado e sistema abrasivo, a qual é fundamental para garantir que a formulação tenha eficácia anticárie (flúor solúvel). Diante disso, dentifrícios contendo cálcio (Ca⁺⁺) no abrasivo não podem ser formulados com compostos fluoretados que geram íon fluoreto (F⁻) quando dissolvidos e agregados à formulação (NaF, SnF₂ ou AmF)¹⁹. O F⁻ reage imediatamente com íons Ca⁺⁺ do abrasivo formando dentro da bisnaga do dentifrício o Fluoreto de cálcio (CaF₂), o qual é insolúvel e não tem efeito no controle da cárie dentária. Dessa forma, a sílica (SiO₂) tem sido usada como agente abrasivo em dentifrícios que geram íon F⁻, como observado nos resultados apresentados no Quadro 2. Essa combinação permite que todo o F agregado permaneça solúvel na formulação pelo prazo de validade²⁰, agindo no controle das lesões de cárie.

Nesse contexto, considerando que as diferentes combinações de compostos fluoretados com sistemas abrasivos podem influenciar a concentração de F nos dentifrícios ao longo do tempo, as informações relacionadas à data de fabricação e aos prazos de validade dos produtos tornam-se relevantes, embora a Resolução da Anvisa recomende apenas a informação do prazo de validade (Quadro 1).

Em relação aos resultados relativos ao custo por quantidade em gramas de produto, oito (73,0%) dentifrícios apresentaram embalagens com peso igual a 50 gramas, dois (18,0%) continham 100 gramas e um (9,0%) possuía 130 gramas. Os preços dos produtos variaram entre R\$3,98 e R\$16,90 a unidade. A Figura apresenta o valor do grama de cada um dos produtos analisados, o qual variou de R\$0,04 a R\$0,35 o grama.

De acordo com os achados, o dentifrício com o valor mais elevado era não fluoretado, apresentando um valor de R\$0,34 por grama. Em contrapartida, o mais barato, que era fluoretado, apresentou o valor de R\$0,04 por grama. Quando comparadas as médias de preços de dentifrícios com e sem F, observou-se que o grama do dentifrício sem flúor foi três vezes maior do que os com flúor. Esse dado se encontra de acordo com outros estudos, como o de Roza et al.²¹, que avaliaram as características dos dentifrícios infantis disponíveis no mercado brasileiro de acordo com sua apresentação comercial, disponibilidade e preços. Os autores concluíram que há uma grande variação de preço entre esses produtos, sendo que os sem F são os mais caros.

Nesse sentido, os consumidores devem se atentar à relação entre o peso e o preço dos dentifrícios infantis, bem como o



Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

Figura. Custo (por grama) dos dentifrícios infantis analisados no estudo. Londrina/PR, 2019.

custo-benefício, tendo em vista que há dentifrícios fluoretados produzidos conforme os padrões preconizados pelas evidências científicas disponíveis com preços, inclusive, menores do que aqueles que não possuem eficácia cientificamente comprovada²¹. Além disso, ainda que eficaz o dentifrício com F é, em grande parte, dependente de sua integração aos hábitos pessoais de higiene bucal, à disponibilidade e à capacidade dos indivíduos em adquiri-los e usá-los regularmente²².

Por fim, ressalta-se que, embora o quantitativo de dentifrícios infantis fluoretados analisados nesta pesquisa não represente a totalidade de produtos disponíveis para comercialização no mercado brasileiro, os resultados encontrados podem contribuir para que novos estudos sejam conduzidos futuramente.

CONCLUSÕES

Há uma ampla oferta de dentifrícios infantis disponíveis para a comercialização de diferentes marcas, composições e preços. Ao analisar as embalagens primárias e secundárias dos produtos, observou-se que, em sua maioria, elas se encontravam de acordo com as normas estabelecidas pelas Resoluções de nº 79/2000 e nº 7/2015 da Anvisa. Contudo, não há padronização das recomendações dos fabricantes em relação ao modo de uso desses produtos para a garantia do máximo efeito da ação do fluoreto no controle da cárie dentária com o mínimo risco para o desenvolvimento de fluorose dental.

REFERÊNCIAS

1. Martins RS, Macêdo JB, Muniz FWMG, Carvalho RS, Moreira MMSM. Composição, princípios ativos e indicações clínicas dos dentifrícios: uma revisão da literatura entre 1989 e 2011. *J Health Sci Inst.* 2012;30(3):287-91.
2. Cury JA, Tenuta LMA, Ribeiro CCC, Leme AFP. The importance of fluoride dentifrices to the

Atualmente, não existe no Brasil uma legislação vigente que determine a quantidade mínima de concentração de F solúvel nos dentifrícios infantis ao longo do seu prazo de validade, ainda que as evidências científicas demonstrem que dentifrícios com concentrações de F menores que 1.000 ppm não produzam redução significativa na incidência de cárie dentária. Além disso, é importante ressaltar que, embora todos os dentifrícios avaliados apresentassem informações sobre a não ingestão do produto e alertassem sobre a necessidade de que este fosse aplicado por um adulto ou sob sua supervisão, não há atualmente no Brasil normativas que exijam a presença de informações sobre o potencial de toxicidade dos dentifrícios fluoretados em suas embalagens.

Tendo em vista que a alta prevalência de cárie dentária, ainda é uma realidade em muitas crianças de diferentes regiões do país, é essencial a garantia de acesso aos dentifrícios fluoretados para que seja possível a manutenção dos hábitos de higiene bucal e o controle da doença. Nesse sentido, pondera-se que os consumidores devem estar atentos não somente aos preços, mas também ao custo-benefício desses produtos, uma vez que foram encontrados dentifrícios com a concentração ideal de F com preços muito menores que àqueles sem ou com baixa concentração.

Por fim, salienta-se a fundamentalidade da vigilância constante dos dentifrícios para que eles possam ser utilizados de maneira correta, efetiva e segura, equilibrando os benefícios e riscos do fluoreto no controle da cárie dentária.

- current dental caries prevalence in Brazil. *Braz Dent J.* 2004;15(3):167-74. <https://doi.org/10.1590/S0103-64402004000300001>
3. Tenuta LMA, Cury JA. Fluoride: its role in dentistry. *Braz Oral Res.* 2010;24(Suppl.1):9-17. <https://doi.org/10.1590/S1806-83242010000500003>



4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 7, de 10 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre os requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras providências. Diário Oficial União. 11 fev 2015.
5. Magalhães AC, Moron BM, Comar LP, Buzalaf MAR. Uso racional dos dentifrícios. Rev Gauch Odontol. 2011;59(4):615-25.
6. Cury JA, Caldarelli PG, Tenuta LMA. Necessity to review the brazilian regulation about fluoride toothpastes. Rev Saude Publica. 2015;49:1-7. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2015049005768>
7. Santos APP, Nadanovsky P, Oliveira BH. A systematic review and meta-analysis of the effects of fluoride toothpastes on the prevention of dental caries in the primary dentition of preschool children. Community Dent Oral Epidemiol. 2013;41(1):1-12. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2012.00708.x>
8. Santos APP, Oliveira BH, Nadanovsky P. Effects of low and standard fluoride toothpastes on caries and fluorosis: systematic review and meta-analysis. Caries Res. 2013;47(5):382-90. <https://doi.org/10.1159/000348492>
9. Walsh T, Worthington HV, Glenny AM, Marinho VC, Jeroncic A. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3(3):1-239. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007868.pub3>
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 79, de 28 de agosto de 2000. Estabelece a definição e classificação de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, e outros com abrangência neste contexto. Diário Oficial União. 31 ago 2000.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 288, de 4 de junho de 2019. Altera a resolução RDC N° 7, de 10 de fevereiro de 2015, que dispõe sobre os requisitos técnicos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Diário Oficial União. 5 jun 2019.
12. Cury JA, Miranda LFB, Caldarelli PG, Tabchoury CPM. Dentifrícios fluoretados e o SUS-Brasil: o que precisa ser mudado? Tempus Actas Saude Colet. 2020;14(1):9-27. <https://doi.org/10.18569/tempus.v14i1.2631>
13. Caldarelli PG, Lucas BB, Silva BS. Contribuição da água e dentifrício fluoretado na prevalência de cárie e fluorose dentária: uma abordagem baseada em evidências. J Health Sci Inst. 2016;34(2):117-21.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 16, de 12 de abril de 2011. Aprova o regulamento técnico Mercosul sobre lista de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não devem conter exceto nas condições e com as restrições estabelecidas e dá outras providências. Diário Oficial União. 12 abr 2011.
15. Batista MDE, Valença AMG. Dentifrícios fluoretados e sua utilização em crianças. Arq Odontol. 2004;40(2):111-206.
16. Rebelo MAB, Fernandez-Alves CS, Bulcão LN, Cury JA. Benefícios e riscos dos suplementos medicamentosos fluoretados do mercado brasileiro. Vigil Sanit Debate. 2014;2(3):80-5. <https://doi.org/10.3395/vd.v2i3.206>
17. Ministério da Saúde (BR). Guia para recomendações do uso de fluoretos no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
18. FDI General Assembly. Promoting oral health through fluoride toothpaste: adopted by the FDI general assembly: 7 september 2018, Buenos Aires, Argentina original version adopted by the FDI general assembly: november 2000, Paris, France. Int Dent J. 2019;69(1):17-8. <https://doi.org/10.1111/idj.12469>
19. Lippert F. An introduction to toothpaste: its purpose, history and ingredients. In: Van Loveren C, editor. Toothpastes. Basel: Karger; 2013. p.1-14.
20. Cury JA, Tenuta LMA. Evidence-based recommendation on toothpaste use. Braz Oral Res. 2014;28(esp):1-7. <https://doi.org/10.1590/S1806-83242014.50000001>
21. Roza PHJ, Studart LPC, Katz CRT. Características dos dentifrícios infantis disponíveis no mercado brasileiro. Arq Odontol. 2016;52(4):207-14.
22. Goldman AS, Yee R, Holmgren CJ, Benizian H. Global affordability of fluoride toothpaste. Global Health. 2008;4:1-8. <https://doi.org/10.1186/1744-8603-4-7>

Contribuição dos Autores

Fonseca LNM, Martins CA, Inagaki LT, Caldarelli PG - 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.

Determinação de arsênio total e de sua especiação química em produtos à base de arroz e isentos de glúten

Determination of total arsenic and its chemical speciation in rice-based gluten-free products

RESUMO

Juliana Monteiro Bastos da Silva^{1,*} 

Alicia Sánchez Ortega^{II} 

Ramon Jose Barrio Diez-Caballero^{II} 

Josino Costa Moreira^I 

Introdução: O arsênio (As) é um elemento químico reconhecidamente carcinogênico capaz de contaminar o homem por meio das águas e dos alimentos. Dentre os alimentos, o arroz tem significativa importância devido ao seu elevado consumo e à sua capacidade de acumular As sob diversas espécies químicas, as quais determinam os seus efeitos biológicos. Por esta razão, a ingestão desse elemento é regulada nacional e internacionalmente. Como as diferentes espécies arsenicais possuem diferentes toxicidades, é importante a determinação de cada uma nos alimentos. **Objetivo:** Verificar a existência e dimensionar a significância de efeitos matriciais sobre os resultados da especiação química em amostras de produtos à base de arroz. **Método:** A concentração de As total nas 15 amostras de produtos derivados do arroz foi analisada por ICP/MS e a especiação química por HPLC-ICP/MS. **Resultados:** As concentrações de As total situaram-se entre 31,6 e 311,6 mg.kg⁻¹ e duas amostras encontravam-se acima dos limites recomendados. As espécies químicas As (II), MMA, DMA e As (V) foram determinadas e o somatório de suas concentrações produziu resultados compatíveis com os valores declarados nos materiais certificados e com a concentração de As total nos produtos de composição simples. No entanto, observou-se maior variabilidade (13% a 97%) para amostras complexas contendo fibras, carboidratos, proteínas e gorduras. **Conclusões:** A presença na formulação dos alimentos de fibras, proteínas, óleos e carboidratos, nesta ordem, impactou negativamente os resultados obtidos e confirma a necessidade de mais estudos para superar estas interferências.

PALAVRAS-CHAVE: Arsênio; Alimentos sem Glúten; Farinha de Arroz; Especiação Química do Arsênio; Concentração de Arsênio Total

ABSTRACT

Introduction: Arsenic (As) is a chemical element known to be carcinogenic and capable of contaminating humans through water and food. Among foods, rice has significant importance due to its high consumption and capacity to accumulate As under its various chemical species, which determine As biological effects. For this reason, the intake of this element is regulated nationally and internationally. As different arsenical species have different toxicities, it is important to determine each one in the food. **Objective:** This study aimed to verify the existence and measure the significance of matrix effects on the results of chemical speciation in samples of rice-based products. **Method:** The total As concentration in the 15 samples of products derived from rice were analyzed by ICP/MS and the chemical speciation by HPLC-ICP/MS. **Results:** The total As concentrations were between 31.6 and 311.6 mg kg⁻¹ and 2 samples were above the recommended limits. The chemical species As (II), MMA, DMA and As (V) were determined and the sum of their concentrations produced results compatible with the declared values in certified materials and with the total As in products with simple composition. However, greater variability (13 to 97%) was observed in samples containing proteins, fibers, carbohydrates and fats. **Conclusions:** The presence of fibers, proteins, fats and carbohydrates in the food formulation negatively impacted the results and confirms the need for further studies to overcome these interferences.

^I Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco, Álava, Espanha

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



INTRODUÇÃO

O arroz é um dos alimentos que possuem significativa importância na dieta básica do brasileiro. Ele contribui com 70% da energia e 50% da quantidade de proteínas que um indivíduo necessita diariamente e, por sua importância, é cultivado em mais de 100 países e em quase todos os continentes, à exceção da Antártica. Este cereal tem sido atualmente utilizado nas dietas isentas de glúten como um substituto ao trigo. No entanto, o arroz possui elevada capacidade de acumular arsênio (As) principalmente sob a forma inorgânica. Este acúmulo pode atingir concentrações de até 10 vezes maiores que outros vegetais e, eventualmente, representar um risco à saúde da população^{1,2,3}.

O As é um elemento químico bastante difundido na natureza e possui características toxicológicas variadas. Suas formas inorgânicas (As III e As V) são consideradas carcinogênicas, enquanto seus derivados orgânicos (ácido metilarsônico - MMA e dimetilarsínico - DMA) são relatados como possivelmente carcinogênicos³. É um importante contaminante ambiental e pode ser incorporado a alimentos principalmente oriundos de cultivos alagados, onde as condições ambientais maximizam sua absorção^{3,4}.

A preocupação com a ingestão de As pelo homem não é recente, e a maior parte advém do consumo de alimentos de origem marinha. Embora esses alimentos contenham elevadas concentrações de As orgânico (de 2,0 a 60,0 ng.g⁻¹ de peso seco), de baixa toxicidade, as concentrações das formas inorgânicas, mais tóxicas, variam de < 1,0 a 2,0 ng.g⁻¹ e são bastante inferiores às de alguns alimentos de origem terrestre, principalmente o arroz e seus produtos (0,1 a 0,4 mg.kg⁻¹ peso seco)^{3,4}. Acredita-se que entre 60% a 80% do As presente no arroz esteja sob a forma de As (III)⁵.

Estudos epidemiológicos sugerem que a ingestão de doses entre 0,3 e 8,0 µg/kg/dia pode aumentar em 1% o risco de câncer de pulmão, pele e bexiga^{3,6}. Sabe-se também que a exposição crônica a este elemento químico pode causar lesões na pele, neurotoxicidade, doenças cardiovasculares, diabetes, além de câncer^{6,8}.

Estima-se que as populações para as quais o arroz é um componente básico da alimentação estejam expostas a concentrações de As inorgânico em torno de 1,0 µg.kg⁻¹ de peso corpóreo/dia, para os adultos, e 0,5 e 2,7 µg.kg⁻¹ de peso corpóreo/dia^{3,7} para crianças entre 1 e 2 anos.

Em 2016, a Comunidade Econômica Europeia estabeleceu valores máximos para As inorgânico em arroz e produtos derivados de arroz. Em alimentos para crianças e infantes o valor proposto foi de 0,1 mg/kg; para biscoitos o limite foi estabelecido em 0,3 mg/kg; para o arroz não parboilizado em 0,2 mg/kg e 0,25 mg/kg⁹.

O Comitê de Contaminantes em Alimentos do *Codex Alimentarius* (Codex), em sua reunião no Rio de Janeiro em 2017, recomendou que o limite máximo de As em arroz polido deveria ser reduzido para 0,2 mg.kg⁻¹ para As inorgânico⁹.

Em estudo realizado no Brasil, os resultados obtidos na análise de 44 amostras de vários tipos de arroz provenientes de diversas regiões do país, mostraram concentrações médias de As total de 0,22 µg.g⁻¹, sendo 25% delas superiores aos limites recomendados pelo Codex. As formas inorgânicas e o DMA foram as espécies mais concentradas¹⁰.

Concentrações preocupantes de As também foram encontradas em carne de frangos. Neste caso, é importante lembrar que o Brasil é um dos principais produtores, consumidores e exportadores de frangos do mundo e que o consumo interno deste alimento é também elevado. Estudos de risco sugerem que o consumo de carne de frango contaminada por As seja responsável por um aumento de 3,7 casos de câncer na bexiga e ou pulmão por 100.000 casos de câncer nos Estados Unidos da América (EUA)¹⁰.

Os resultados destes estudos mostraram que parte da população brasileira pode estar exposta, por causa da ingestão de As, a concentrações que podem apresentar algum risco à saúde¹⁰.

No entanto, para se avaliar os riscos associados ao consumo de alimentos contaminados por um elemento químico sobre os organismos vivos, é necessário conhecer não apenas sua concentração total, mas, preferentemente, as das diversas formas químicas sob a qual este elemento se encontra. Ou seja, para se estimar com segurança eventuais riscos da exposição a um elemento tóxico sobre um organismo, é fundamental o conhecimento de suas formas químicas e respectivas concentrações: sua especiação química¹².

A importância deste tema pode ser comprovada por meio do número de artigos científicos publicados. Uma procura no *site* PubMed mostrou que, nos últimos 10 anos, 2.021 artigos foram publicados sobre o tema determinação de As em alimentos; 311 sobre determinação de As em arroz e 26 tendo como tema central a determinação do As em produtos de arroz. Substituindo-se o termo “determinação” por “especiação” estes números caem para 260 artigos em alimentos, 94 em arroz e apenas seis em produtos de arroz.

Dentre as técnicas mais utilizadas para determinação de As, aquelas que envolvem o uso de plasma têm sido as mais empregadas. Nos estudos de especiação, observa-se uma predominância da hifenação da cromatografia a líquido de alta resolução (HPLC) às técnicas de plasma, principalmente ao plasma indutivamente acoplado com um espectrômetro de massa (ICP-MS)^{13,14,15,16,17,18}.

De acordo com o Codex, até 2012 o Brasil realizava apenas a determinação de As total por ICP-MS, ou espectrometria de absorção atômica com forno de grafite, não fazendo a medida da fração de As inorgânico em seus alimentos¹⁹.

Assim, torna-se imperiosa a necessidade de se aprofundar o conhecimento sobre a especiação química do As nos alimentos disponíveis no mercado. Para isto, este trabalho objetivou avaliar a



aplicabilidade do método recomendado por Nookabkaew et al.²⁰ na análise de produtos adquiridos no mercado, avaliando potenciais interferências de outros componentes comumente presentes em alimentos à base de farinha de arroz, como fibras, gorduras e óleos. Todos os alimentos avaliados, isentos de glúten, estão disponíveis no mercado e são consumidos por grupos mais suscetíveis a esta proteína.

Espera-se, assim, conhecer as vantagens e limitações de tais procedimentos analíticos para os trabalhos de vigilância sanitária e o estabelecimento de limites seguros para a ingestão desse elemento.

MÉTODO

As amostras analisadas foram adquiridas nos mercados brasileiro e espanhol. A relação de todas as amostras e materiais de

referência certificados utilizados neste trabalho é mostrada no Quadro 1, no qual a listagem de ingredientes segue a ordem de quantidades informada pelos fabricantes.

Importante ressaltar que a amostra de bebida vegetal foi liofilizada antes das análises, utilizando-se um liofilizador Liotop (São Carlos, SP). A amostra foi acondicionada por 24 h numa temperatura inferior a -80°C e pressão inferior a 13 PA, equivalente a 0,1 mmHg, em seguida, foi acondicionada por 48 h no liofilizador.

Nas amostras sólidas, o teor de umidade foi determinado de acordo com o método descrito no Manual Análises de Materiais Biológicos da Faculdade de Engenharia Agrícola da Universidade Estadual de Campinas²¹. Para a digestão das amostras, empregou-se um forno de micro-ondas da marca *Berghof*, modelo *Speedwave 4* (Eningen, Alemanha).

Quadro 1. Relação das amostras analisadas neste estudo e seus respectivos ingredientes conforme informado pelos fabricantes.

Amostra	Composição/ingredientes
CRM NIST 1568*	Farinha de arroz
CRM NIES 10 B*	Farinha de arroz integral
CRM NIES 10 C*	Farinha de arroz integral
Farinha de arroz A	Arroz
Cookie gotas de chocolate	Farinha de arroz integral, farinha de soja integral, proteína de soja, açúcar cristal, açúcar mascavo, óleo de soja, ovos, gotas de chocolate meio amargo, bicarbonato de sódio, bicarbonato de amônio, aroma natural de baunilha
Snack de soja - ervas finas	Farinha de arroz, farinha de soja integral, óleos vegetais, sal <i>light</i> , aroma natural de ervas
Barra de cereal	Flocos de arroz, castanha do Pará, amêndoas, uva passa, quinoa, semente de linhaça, gergelim, mel, estabilizante natural lecitina de soja, óleo de girassol, glicose de milho, antiemulicante, bicarbonato de sódio
Bebida vegetal	Água, arroz italiano, óleo de girassol, óleo de cártamo, sal não iodado
Farinha de arroz B	Arroz
Farinha de arroz C	Arroz
Tostas crocantes	Farinha de arroz, farinha de milho, açúcar, sal
Tostitas de arroz	Arroz, sementes de sésamo e sal
Bolacha Maria	Farinha de milho, óleo vegetal (girassol alto oleico 18%), açúcar, fécula de milho, xarope de glicose e frutose de milho, farinha de arroz, farinha de soja, fibra de milho, fibra de ervilha, levedantes químicos: bicarbonatos de sódio e amônio, sal, emulsionante lecitina de soja
Biscoito infantil	Amido de milho (50%), gordura vegetal, açúcar mascavo de cana, farinha de arroz, farinha de soja, dextrina de milho, albumina de ovo, fécula de batata, açúcar líquido invertido, proteína de soja, ovo líquido pasteurizado, dextrose, fermentos (carbonato ácido de amônio e carbonato ácido de sódio), sal, estabilizador (sorbitol), espessante (goma guar), aroma, emulgente (lecitina de soja)
Cookie de chocolate	Farinha de milho, pedaços de chocolate sem açúcares 25% (pasta de cacau, edulcorantes: maltol, manteiga de cacau, emulsionante: lecitina de soja, aroma de baunilha), edulcorante maltol, fécula de milho, óleo de girassol 15%, farinha de arroz, farinha de soja, fibra vegetal, fécula de batata, levedantes químicos, bicarbonatos de sódio e amônio, sal, aromas emulsionantes: lecitina de soja
Bolacha parcialmente coberta de chocolate	Amido de milho (50%), cobertura de chocolate negro (30%), pasta de cacau, frutose, manteiga de cacau, cacau em pó, emulgente (lecitina de soja), óleo vegetal, açúcar mascavo de cana, farinha de arroz, farinha de soja, dextrina de milho, albumina de ovo, fécula de batata, açúcar líquido invertido, proteína de soja, ovo líquido, glicose, fermentos (carbonato ácido de amônio e carbonato ácido de sódio), sal, estabilizador (E420), espessante (E412), emulgente (lectina de soja), aroma
Macarrão de arroz	Farinha de arroz, emulsionante mono- e diglicerídeos de ácidos graxos
Spaghetti	Farinha de milho, farinha de arroz, proteína isolada de ervilha, emulsionante: mono- e diglicéridos de ácidos graxos

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

CRM: *Chemical reference material*; NIST 1568: CRM produzido pelo *National Institute of Standards and Technology* número 1568; NIES: *National Institute of Environmental Studies*.



Determinação de As total

A determinação da concentração de As total nas amostras foi feita, tanto no Brasil quanto na Espanha, conforme metodologia descrita pela *Food and Drug Administration* (FDA)²². Para isto se utilizou um ICP-MS - *Agilent Technologies*, modelo 7500ce, equipado com um nebulizador concêntrico *Micromist*, *Glass Expansion* (Melbourne Oeste, Victoria, Austrália). A tocha utilizada era do tipo Fassel, com injetor de diâmetro interno de 1,5 mm.

Especiação do As nos alimentos

Todas as amostras sólidas foram trituradas e submetidas à extração com uma solução de ácido nítrico, de acordo com Narukawa et al.¹⁴ e Huang et al.²³. O procedimento analítico aplicado encontra-se descrito em Nookabkaew et al.²⁰.

Nestas análises foi utilizado um cromatógrafo líquido de alta performance - HPLC *Agilent Technologies* (Palo Alto, CA, USA) hifenado a um espectrômetro de massa com plasma indutivamente acoplado - ICP-MS - *Agilent Technologies*. O software usado foi o ICP-MS *ChemStation System G1834B*, revisão B.03.02. Os sinais cromatográficos foram integrados empregando-se o software para cromatografia da *Agilent Technologies* (*Agilent Technologies ICP-MS Plasma Chromatographic Software*).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para se determinar o desempenho do método analítico utilizado na determinação de As total, as curvas analíticas (calibração) foram preparadas em ácido nítrico a 0,20% ou 0,02%, a partir das seguintes concentrações: 0,05; 0,10; 0,20; 0,50; 1,00; 5,00; 10,00; 50,00; 150,00; 500,00 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Foram feitas cinco replicatas de cada ponto e o tempo de medida foi de 0,3 seg. O Quadro 2 apresenta as equações das curvas obtidas.

Quadro 2. Exemplo de dados estatísticos obtidos em uma das curvas de calibração utilizadas na especiação do As nos alimentos.

Espécie analisada	Equação da curva	R ²
As (III)	$y = 91.378x + 11.812$	0,99866
As (V)	$y = 72.258x - 9.696,5$	0,99604
MMA	$y = 37.934x + 5.427,2$	0,99501
DMA	$y = 50.016x + 8.923,8$	0,99798

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.
As: arsênio; MMA: metilarsônico; DMA: dimetilarsínico.

Quadro 3. Resultados obtidos na análise dos materiais de referência certificados.

Materiais de referência	Concentração reportada ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	Concentração média obtida ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	Desvio- padrão relativo (%)	Recuperação (%)
NIST 1568b	0,285 +/- 0,014	0,263	5,6	92,3
NIES 10b	0,110	0,112	8,0	101,2
NIES 10c	0,150	0,153	9,5	102,4

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.
NIST: *National Institute of Standards and Technology*; NIES: *National Institute of Environmental Studies*.

Nos estudos de especiação, foram preparadas curvas analíticas para cada uma das quatro formas estudadas nas concentrações: 0,1; 0,5; 1,0; 5,0; 10,0 e 20,0 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$.

O limite de quantificação (estimado em 0,100 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) foi determinado experimentalmente por medidas de soluções contendo o analito em concentrações decrescentes até que sua determinação fosse obtida com exatidão aceitável. Esta concentração foi utilizada como primeiro ponto das curvas de calibração. Por se tratar de um trabalho comparativo, não houve preocupação com a determinação do limite de detecção.

A reprodutibilidade e a precisão intermediária foram avaliadas e, em todos os casos, o coeficiente de variação foi inferior a 11,0% para todas as espécies estudadas. A robustez do método foi estudada frente a diferentes condições de agitação na etapa de extração (vórtex, magnética ou manual). Para isto, alíquotas do material de referência SRM 1568b e, em todos os casos, a recuperação dos analitos situou-se entre 93,7% e 109,2%.

Garantia da qualidade dos resultados

Para garantir a qualidade dos resultados obtidos, trabalhou-se com materiais de referência do *National Institute for Environmental Studies* (NIES) 10b e 10c *rice flour* e do NIST, SRM 1568b *rice flour*, que foram analisados conjuntamente com as amostras. Os resultados são mostrados no Quadro 3.

Em todos os casos os desvios-padrão foram sistematicamente inferiores a 10,0%.

Determinação de As total

O Quadro 4 mostra os resultados obtidos na determinação do As total dos produtos avaliados.

No Brasil, estudos recentes mostraram uma concentração média de 222,8 $\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$ de As total em arroz, onde as formas inorgânicas e o DMA foram os mais abundantes⁹. Já nos produtos derivados do arroz analisados, apenas duas amostras apresentaram resultados ligeiramente superiores ao limite recomendado pela legislação internacional (< 200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), como pode ser observado no Quadro 4. Um desses produtos foi adquirido no mercado brasileiro (*snack* de soja - ervas finas) e outro no mercado espanhol (*tostitas* de arroz).

Especiação química do As

Os resultados finais obtidos na especiação química do As nos alimentos estudados são apresentados no Quadro 5.



Todos os resultados obtidos nas análises dos materiais de referência foram satisfatórios tanto para As total quanto na comparação desses valores com o somatório das frações avaliadas. O erro relativo cometido nas análises dos materiais de

referência, expresso pela diferença entre as concentrações das frações encontradas e as certificadas ou ainda pela diferença entre a soma destas frações e a concentração total de As certificada foi de -9,8%, se manteve constante durante as análises

Quadro 4. Resultados obtidos na determinação de As total em produtos sem glúten analisados (n = 3).

Amostra	Concentração média e desvio-padrão/peso úmido (ng.g ⁻¹)*	Concentração média/peso seco (ng.g ⁻¹)
Farinha de arroz produtor A	98,20 (3,33)	107,55
Cookie gotas de chocolate	110,76 (28,54)	114,11
Snack de soja ervas finas	294,47 (23,26)	307,25
Barra de cereal	81,73 (0,86)	92,04
Bebida vegetal**	-	143,41 (11,44)
Farinha de arroz produtor B	81,57 (6,07)	90,05
Farinha de arroz produtor C	142,48 (7,26)	161,25
Tostas crocantes	86,38 (1,97)	92,52
Tostitas de arroz	300,26 (8,09)	311,60
Bolacha Maria	30,62 (2,03)	31,61
Biscoito infantil	39,18 (0,81)	40,81
Cookie de chocolate	35,60 (1,53)	36,68
Bolacha parcialmente coberta de chocolate	35,67 (0,11)	78,87
Macarrão de arroz	120,09 (4,80)	136,06
Spaghetti	66,13 (4,22)	75,36

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

* As concentrações em peso seco foram calculadas a partir dos valores de peso úmido corrigidos pelos teores de umidade.

** Esta amostra não apresenta o resultado da concentração em peso úmido pois foi liofilizada antes das análises.

Quadro 5. Resultados obtidos na especificação do As nos alimentos sem glúten selecionados (média de duas determinações).

Descrição	As (III) ng.g ⁻¹	DMA ng.g ⁻¹	MMA ng.g ⁻¹	As (V) ng.g ⁻¹	Soma ng.g ⁻¹	% em relação ao As total
NIST 1568 B	46,0	164,0	13,0	34,0	257,0	97,7
(valores médios certificados)	-	180	11,6	-	285	-
Farinha de arroz produtor A	21,5	34,0	2,0	3,0	60,5	61,6
Farinha de arroz produtor B	28,0	22,0	-	8,0	58,0	71,1
Farinha de arroz produtor C	24,5	48,5	-	4,0	77,0	54,0
Cookie gotas de chocolate	5,0	44,0	8,0	27,5	84,5	76,3
Snack de soja - ervas finas	6,0	24,0	-	9,0	39,0	13,2
Barra de cereal	12,5	26,0	-	12,0	50,5	61,7
Bebida vegetal	65,5	45,0	-	24,5	135,0	94,1
Tostas crocantes	28,5	27,0	-	10,5	76,0	88,0
Tostitas de arroz	42,0	11,0	-	25,0	78,0	26,0
Bolacha Maria	4,0	5,0	-	5,5	14,5	47,4
Biscoito infantil	6,5	8,5	-	5,5	20,5	51,5
Cookie de chocolate	4,0	7,0	-	10,0	21,0	59,0
Bolacha coberta de chocolate	7,0	10,5	-	6,0	23,5	66,0
Macarrão de arroz	54,0	46,0	-	8,0	108,0	90,0
Spaghetti	22,0	38,0	-	22,0	82,0	124,0

Fonte: Elaborado pelos autores 2020.

NIST: National Institute of Standards and Technology; MMA: ácido metilarsônico; DMA: dimetilarsínico; As: arsênio.



das amostras de farinhas adquiridas no mercado brasileiro, e os resultados dos somatórios das formas arsenicais analisadas ficaram entre 54% e 71% do valor da concentração do As total.

Comparando-se as concentrações das diferentes frações em todas as amostras de farinha de arroz analisadas, observou-se que aquelas adquiridas no mercado brasileiro mostraram um perfil com certa semelhança, mas este perfil é totalmente diferente daquele observado na farinha utilizada como referência (NIST 1568 B). Estas diferenças podem ser resultantes da variabilidade da matriz, do ambiente de cultivo, dos tipos de arroz utilizados na produção das farinhas, da existência de outras formas arsenicais não avaliadas nesse estudo e não computadas no cálculo do somatório das frações ou ainda de eventuais adulterações das amostras adquiridas. Outra possibilidade, menos provável, seria o preparo da amostra de referência por adição de concentrações conhecidas das diferentes formas arsenicais que a compõem sem que estas tenham se incorporado devidamente à matriz, ficando, portanto, mais facilmente extraíveis.

Os resultados obtidos para o somatório das frações na análise dos alimentos nos quais a farinha de arroz era o componente majoritário, considerando-se a ordem de aparecimento nos rótulos (tostas crocantes, tostitas de arroz, bebida vegetal e macarrão de arroz), com exceção da tostitas, foram comparáveis ao As total, mostrando pouca interferência dos demais constituintes.

Na análise do *spaghetti*, obteve-se um valor da soma das concentrações das frações analisadas superior ao da média do As total. No entanto, na análise desta amostra, não se conseguiu recuperar todo o volume da fase extratora adicionado, ficando uma grande parte retida na matriz. Assim, este resultado foi estimado recompondo-se o volume com a fase extratora, o que certamente interferiu no valor encontrado.

Nas análises da especiação química em produtos de formulação mais complexa, as correlações entre o somatório de todas as formas e a concentração do As total não foram boas. Uma possibilidade da ocorrência desta baixa correlação pode ter ocorrido devido à grande variabilidade de composição dos produtos que favorece a extração conjunta de outros constituintes das amostras (carboidratos, macromoléculas etc.) que podem interagir com a fase estacionária utilizada (troca iônica), prejudicando o processo cromatográfico.

De fato, alterações significativas na qualidade do extrato obtido foram observadas. Em algumas amostras, por exemplo, observou-se uma separação ineficiente entre as fases, a existência de emulsões e de turbidez etc. no final do processo de extração. Outro fator importante foi a quantidade de fase aquosa retida em algumas amostras. Em certos casos, o volume recuperado foi equivalente a 20% do volume inicialmente adicionado, ficando o restante retido na matriz.

É importante ressaltar que, como exigido nos estudos de especiação química, os extratos foram submetidos apenas a tratamentos físicos suaves, como filtração e centrifugação, para minimizar

qualquer alteração das espécies presentes, o que poderia alterar a especiação natural.

A influência de outros componentes das amostras foi avaliada através do estudo de correlação entre as quantidades de algumas classes de substâncias especificadas pelos fabricantes na composição de cada produto e os valores dos somatórios das frações de As encontrados. Este estudo foi feito para as seguintes classes de constituintes: carboidratos, proteínas, gorduras e fibras. O estudo das correlações obtidas entre estas classes de constituintes e o somatório das frações encontradas para todos os produtos avaliados não mostrou boas correlações ($R^2 = 0,009$; $0,292$; $0,181$ e $0,157$, respectivamente), mas os valores negativos das inclinações das retas obtidas ($0,97$ para carboidratos; $-41,90$ para proteínas; $-60,10$ para fibras e $-10,05$ para gorduras) indicam que estes componentes influenciam o valor da concentração do As com intensidades diferentes, mas sempre numa relação inversa: o aumento da concentração dos componentes diminui a concentração de As observada. A conjunção dessas interferências pode ser uma explicação para os resultados obtidos no estudo da especiação para as tostitas de arroz, um dos alimentos de composição mais simples avaliados e cujos resultados foram considerados insatisfatórios. Este alimento continha sementes de sésamo, que têm em sua composição cerca de 50%-52% de óleo, 17%-19% de proteínas e 16%-18% de carboidratos²³.

CONCLUSÕES

O método utilizado (HPLC/ICP-MS) mostrou-se adequado para a determinação de As total em farinha de arroz e seus derivados e apresentou desempenho satisfatório em todos os critérios de qualidade avaliados.

A concentração de As total na grande maioria das amostras analisadas (exceto em duas) esteve abaixo do valor máximo recomendado tanto pelo Codex quanto pela legislação brasileira pertinente ($\leq 300 \text{ ng.g}^{-1}$). Isto sugere que não há maiores riscos à saúde associados ao seu consumo, mas demonstra também que há a necessidade de um acompanhamento da Vigilância Sanitária²⁵.

Os resultados obtidos mostraram que a especiação química do As em farinhas de arroz comercializadas variou de 54% a 71%, sugerindo interferência, o que não foi detectado na análise dos materiais de referência quando se comparou a concentração do As total e o somatório das frações encontradas. Alguns produtos de composição simples, cujo o arroz era o principal constituinte, produziram resultados consistentes. No entanto, a grande variabilidade da composição dos produtos analisados não permitiu inferências quanto a possíveis constituintes interferentes. No entanto, proteínas e gorduras foram os constituintes que mais impactaram negativamente os resultados obtidos na especiação.

Outras amostras produziram resultados discrepantes principalmente quando se observou alterações no extrato final, mostrando que o tratamento realizado não foi suficiente para eliminar interferências matriciais, indicando, assim, a necessidade de mais estudos para esta finalidade.



REFERÊNCIAS

1. Food and Agriculture Organization of the United Nations - FAO. Water policies and agriculture. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 1993.
2. Potera C. Food safety: US rice serves up arsenic. *Environ Health Perspect.* 2007;115(6):1-4. <https://doi.org/10.1289/ehp.115-a296>
3. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain - CONTAM. Scientific opinion on arsenic in food. *EFSA J.* 2009;7(10):1-199. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1351>
4. Schoof RA, Yost LJ, Eickhoff J, Crecelius EA, Cragin DW, Meacher DM et al. A market basket survey of inorganic arsenic in food. *Food Chem Toxicol.* 1999;37(8):839-46. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(99\)00073-3](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(99)00073-3)
5. Guillod-Magnin R, Brüscheweiler BJ, Aubert R, Haldimann M. Arsenic species in rice and rice-based products consumed by toddlers in Switzerland. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2018;35(6):1164-78. <https://doi.org/10.1080/19440049.2018.1440641>
6. Gundert-Remy U, Damm G, Foth H, Freyberger A, Gebel T, Golka K et al. High exposure to inorganic arsenic by food: the need for risk reduction. *Arch Toxicol.* 2015;89(12):2219-27. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1627-1>
7. Mantha M, Yearly E, Trent J, Creed PA, Kubachka K, Hanley T et al. Estimating inorganic arsenic exposure from U.S. rice and total water intakes. *Environ Health Perspect.* 2017;125(5):1-10. <https://doi.org/10.1289/EHP418>
8. Davis MA, Signes-Pastor AJ, Argos M, Slaughter F, Pendergrast C, Punshon T et al. Assessment of human dietary exposure to arsenic through rice. *Sci Total Environ.* 2017;586:1237-44. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.02.119>
9. European Commission. Amending regulation N° 1.881, June 25, 2005. As regards maximum levels of inorganic arsenic in foodstuffs. *Official Journal Europe Commission.* 26 jun 2015.
10. Batista BL, Souza JMO, Souza SS, Barbosa Jr F. Speciation of arsenic in rice and estimation of daily intake of different arsenic species by Brazilians through rice consumption. *J Hazard Mater.* 2011;191(1-3):342-8. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.04.087>
11. Jackson BP, Taylor VF, Karagas MR, Punshon T, Cottingham KL. Arsenic, organic foods, and brown rice syrup. *Environ Health Perspect.* 2012;120(5):623-6. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104619>
12. Templeton DM, Ariese F, Cornelis R, Danielsson LG, Muntau H, Leeuwen HPV et al. Guidelines for terms related to chemical speciation and fractionation of elements: definitions, structural aspects, and methodological approaches. *Pure Appl Chem.* 2000;72(8):1453-70. <https://doi.org/10.1351/pac200072081453>
13. Barra CM, Santelli RE, Abrão JJ, Guardia M. Especificação de arsênio: uma revisão. *Quim Nova.* 2000;23(1):58-70. <https://doi.org/10.1590/S0100-4042200000100012>
14. Narukawa T, Inagaki K, Kuroiwa T, Chiba K. The extraction and speciation of arsenic in rice flour by HPLC-ICP-MS. *Talanta.* 2008;77(1):427-32. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.07.005>
15. Sanz E, Muñoz-Olivas R, Cámara C. Evaluation of a focused sonication probe for arsenic speciation in environmental and biological samples. *J Chromatogr A.* 2005;1097(1-2):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.08.012>
16. Tyson J. The determination of arsenic compounds: a critical review. *Int Schol Res Not.* 2013;2013:1-24. <https://doi.org/10.1155/2013/835371>
17. Llorente-Mirandes T, Calderón J, Centrich F, Rubio R, López-Sánchez JF. A need for determination of arsenic species at low levels in cereal-based food and infant cereals: validation of a method by IC-ICPMS. *Food Chem.* 2014;147:377-85. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.09.138>
18. Calle MB, Emteborg H, Linsinger TPJ, Montoro R, Sloth JJ, Rubio R et al. Does the determination of inorganic arsenic in rice depend on the method? *Trends Anal Chem.* 2011;30(4):641-51. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2010.11.015>
19. Wu Y. Proposed draft maximum levels for arsenic in rice. In: 6th session Codex Committee on Contaminants in Foods; Maastricht, The Netherlands. Geneva: Joint FAO/WHO Food Standards; 2012 [acesso 23 mar 2020]. Disponível em: <http://rgdoi.net/10.13140/RG.2.1.3879.0884>
20. Nookabkaew S, Rangkadilok N, Mahidol C, Promsuk G, Satayavivad J. Determination of arsenic species in rice from Thailand and other Asian countries using simple extraction and HPLC-ICP-MS analysis. *J Agric Food Chem.* 2013;61(28):6991-8. <https://doi.org/10.1021/jf4014873>
21. Universidade Estadual de Campinas - Unicamp. Manual de análise de material biológico. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2006 [acesso 28 jan 2014]. Disponível em: http://www.feagri.unicamp.br/ctea/manuais/analise_matbiologico.pdf
22. Gray PJ, Mindak WR, Cheng J. Inductively coupled plasma-mass spectrometric determination of arsenic, cadmium, chromium, lead, mercury, and other elements in food using microwave assisted digestion. In: US Food and Drugs Administration - FDA. Elemental analysis manual for food and related products. Silver Spring: US Food and Drugs Administration; 2020.



23. Huang JH, Fecher P, Ilgen G, Hu KN, Yang J. Speciation of arsenite and arsenate in rice grain: verification of nitric acid based extraction method and mass sample survey. *Food Chem.* 2012;130(2):453-9. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.07.059>
24. Tunde-Akintunde TY, Akintunde BO, Oke MO. Sesame seed. In: Akpan UG, editor. *Oilseeds*. London: IntechOpen; 2012[acesso 23 mar 2020]. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/oilseeds/sesameseed>
25. Silva JMB, Barrio RJ, Moreira JC. Arsênico: saúde: uma relação que exige vigilância. *Vigil Sanit Debate.* 2014;2(1):57-63. <https://doi.org/10.3395/vd.v2i1.130>

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Laboratório de Absorção Atômica (LaAtom) da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ) pelo apoio nas análises de As total e ao Laboratório de Desenvolvimento Analítico da Universidade Federal do Rio de Janeiro (LaDA-UFRJ), aqui representado pelo Prof. Dr. Ricardo Erthal Santelli, pelo apoio na determinação do teor de umidade das amostras.

Contribuição dos Autores

Silva JMB, Ortega AS, Diez-Caballero RJB, Moreira JC - 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.

Qualidade do leite bovino produzido no Brasil - parâmetros físico-químicos e microbiológicos: uma revisão integrativa

Quality of bovine milk produced in Brazil - physical-chemical and microbiological parameters: an integrative review

RESUMO

Thaís Müller 

Claudete Rempel* 

Introdução: O leite é um alimento rico e essencial à saúde humana. A qualidade do leite produzido pode ser influenciada por diversos fatores. **Objetivo:** Realizar uma revisão integrativa de artigos científicos disponíveis no portal de periódicos da Capes, que tiveram como foco realizar um diagnóstico da qualidade do leite por meio de análises de parâmetros físico-químicos e/ou microbiológicos. **Método:** O descritor utilizado na pesquisa foi “qualidade do leite” e, para excluir da busca todos os estudos que não se referiam a leite bovino, digitou-se “NOT” “humano, materno, bubalino, cabra, caprino, ovino”. Foram selecionados ainda os seguintes mecanismos de busca: “últimos dez anos”, “artigos” e “qualquer idioma”, gerando um total de 5.084 artigos. Desse montante, foram selecionados 15 artigos publicados no período de 2012 a 2020. **Resultados:** A análise dos artigos permitiu inferir que os aspectos físico-químicos não demonstraram alterações significativas na maior parte das amostras analisadas, porém 93% dos artigos demonstraram alterações microbiológicas no leite e tendo, por isso, diminuição de sua qualidade. **Conclusões:** Mostra-se a necessidade de adoção de boas práticas agropecuárias e de fabricação, além de formas eficazes de armazenamento do leite coletado para garantir a sua qualidade, não comprometendo a saúde do consumidor e o retorno financeiro do produtor.

PALAVRAS-CHAVE: Leite; Métodos de Análises; Qualidade dos Alimentos; Bovinos; Microbiologia de Alimentos

ABSTRACT

Introduction: Milk is a rich and essential food to human health. The quality of milk can be influenced by several factors. **Objective:** To conduct an integrative review of scientific articles available on the Capes portal of journals, focused on making a diagnosis of milk quality through analysis of physical-chemical and/or microbiological parameters. **Method:** The descriptor used in the research was “milk quality” and to exclude from the search all studies that did not refer to bovine milk, “NOT” “human, maternal, buffalo, goat, goat, sheep” was typed. The following search mechanisms were also selected: “last ten years”, “articles” and “any language”, generating a total of 5,084 articles. Of this amount, 15 articles published in the period from 2012 to 2020 were selected. **Results:** The analysis of the articles allowed to infer that the physical- chemical aspects did not show significant changes in most of the analyzed samples; however, 93% of the articles showed microbiological changes in the milk and, therefore, decreasing of its quality. **Conclusions:** There is a need for the adoption of good farming and manufacturing practices, besides effective ways of storing collected milk to guarantee its quality, without compromising the health of the consumer and the financial return of the producer.

KEYWORDS: Milk; Analysis Methods; Food Quality; Cattle; Food Microbiology

Universidade do Vale do Taquari
(Univates), Lajeado, RS, Brasil

* E-mail: crempel@univates.br

Recebido: 04 ago 2020

Aprovado: 01 fev 2021



INTRODUÇÃO

O Brasil possui como uma de suas principais atividades econômicas, a agropecuária leiteira e, segundo a *Food and Agriculture Organization of the United Nations*¹, é o quarto produtor mundial de leite, ficando atrás apenas dos Estados Unidos, da Índia e da China. A pecuária leiteira é praticada em todo território brasileiro, porém há produtores de diversos níveis tecnológicos e organizacionais, sendo uns de agricultura familiar ou pequena cooperativa e outros com propriedades de elevado nível tecnológico. Essa atividade é importante para o país, tanto no contexto social quanto no econômico². A cadeia produtiva do leite é geradora de renda e tributos, sendo a bovinocultura leiteira um elo para o desenvolvimento do setor primário, tendo ainda importante função socioeconômica³.

Além da questão econômica, por meio da geração de emprego e renda para a população, o leite é ainda essencial no suprimento de alimentos⁴ e pode ser considerado um dos alimentos mais completos⁵, destacando-se por ser alimento de alto valor nutritivo e ser fonte de proteínas, lipídeos, açúcares, sais minerais e vitaminas. Além disso, é necessário em todas as fases do desenvolvimento humano, desde o nascimento até a velhice⁶.

Segundo Martins et al.⁷, a qualidade do leite produzido pode ser influenciada por diversos fatores, dentre os quais os associados ao manejo, à alimentação e ao potencial genético dos rebanhos ou ainda aqueles relacionados à coleta e ao armazenamento do leite, sendo que a refrigeração reduz drasticamente a multiplicação de microrganismos no leite.

A sanidade das glândulas mamárias é outro fator decisivo na qualidade do leite. Durante o processo de ordenha, por exemplo, a contaminação bacteriana pode ocorrer pelo úbere, pelas mãos do ordenhador, pelos equipamentos de ordenha ou ainda pelos tambores e baldes mal higienizados. Nesses casos a contaminação maior é por microrganismos ambientais como coliformes, particularmente *Escherichia coli*. Essa contaminação pode ocorrer ainda por causa de mastite, que é uma enfermidade causada tanto por patógenos contagiosos como microrganismos do ambiente⁶. O leite para ser considerado de boa qualidade deve apresentar composição química, microbiológica (contagem bacteriana total - CBT), organoléptica e contagem de células somáticas (CCS) que atendam aos parâmetros exigidos por lei⁸.

Para que a contaminação do leite não ocorra, cuidados como a higiene do ordenhador, tratamento das vacas doentes, limpeza e desinfecção diária de todos os equipamentos utilizados na ordenha são imprescindíveis. Além disso, o resfriamento do leite logo após essa ordenha e a coleta granelizada são outras medidas importantes para garantir a qualidade microbiológica do leite, ou seja, a implementação de boas práticas nas etapas de produção e obtenção do leite, chamada de boas práticas agropecuárias (BPA), é fundamental⁹.

As BPA são constituídas de produção, processamento, armazenamento, transporte e distribuição de matérias-primas, insumos e produtos agroalimentares, mantendo todos os elos de

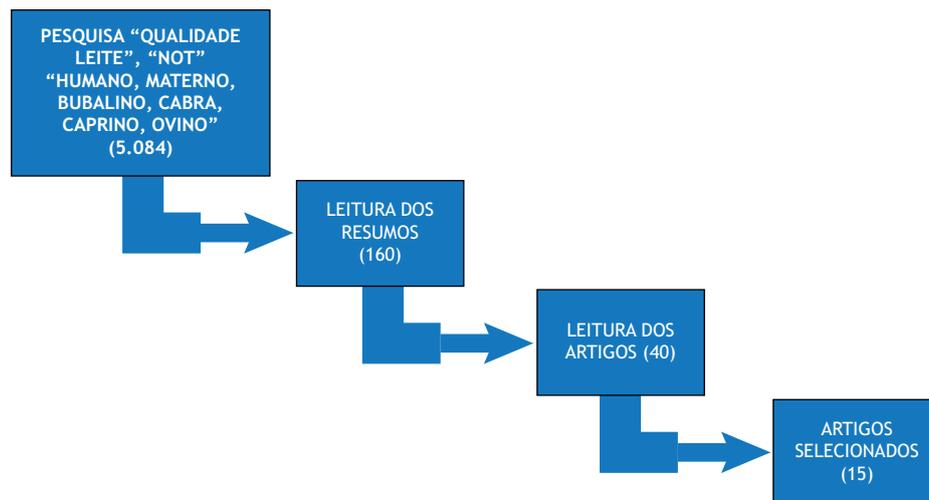
produção até chegar aos consumidores. Isso fornece uma garantia de qualidade e segurança da qualidade do leite, bem como a agregação de valor ao sistema de produção de alimentos e evita possíveis contaminações durante o processo de obtenção do produto⁹. Além disso, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) possui programas de monitoramento da qualidade do leite, como o Programa Mais Leite Saudável (PMLS), que desenvolve estratégias para monitorar a qualidade do leite produzido no Brasil utilizando ferramentas como o Sistema de Monitoramento e da Qualidade do Leite Brasileiro (SIMQL)¹⁰.

Esse artigo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa de estudos sobre a qualidade do leite bovino, *in natura* ou processado, na qual tenham sido realizadas análises de parâmetros físico-químicos como: acidez; densidade; percentual de gordura, lactose, proteínas, nitrogênio ureico; índice crioscópico; extrato seco desengordurado (ESD) e extrato seco total (EST); e/ou parâmetros microbiológicos como: CBT, CCS, coliformes totais e termotolerantes, *Salmonella* spp., microrganismos mesófilos, psicotróficos e mastitogênicos como *Staphylococcus* spp. As Instruções Normativas (IN) n° 76, de 26 de novembro de 2018¹¹, e n° 77, de 26 de novembro de 2018¹², do MAPA, regulamentam, respectivamente, a identidade e as características de qualidade que devem apresentar o leite cru refrigerado, o leite pasteurizado e o leite pasteurizado tipo A e os critérios e procedimentos para a produção, acondicionamento, conservação, transporte, seleção e recepção do leite.

MÉTODO

Foi utilizada a plataforma de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Na opção “busca avançada”, digitou-se o descritor “qualidade do leite” para a pesquisa e como critério de exclusão digitou-se “NOT” “humano, materno, bubalino, cabra, caprino, ovino”, com o objetivo de excluir os tipos de leite que não eram bovinos. No campo “data da publicação” selecionou-se “últimos 10 anos”, no campo “tipo de material”, selecionou-se “artigos” e no campo “idioma” selecionou-se “qualquer idioma”. Foi obtido um total de 5.084 artigos. Após leitura dos títulos, foram selecionados 160 artigos científicos que mencionavam qualidade do leite bovino, que tiveram seus resumos lidos. A partir dessa leitura, foram selecionados 40 artigos para a leitura na íntegra. Esses artigos contemplavam análises da qualidade do leite bovino em diferentes regiões do Brasil. Destes, foram selecionados 15 artigos dos últimos oito anos (2012 a 2020). Esses artigos apresentavam análises de parâmetros físico-químicos e/ou microbiológicos do leite e um deles (Ribeiro Neto et al.¹³) apresentou ainda um comparativo da influência dos períodos do ano. A Figura mostra os passos utilizados para a escolha dos artigos.

Para análise dos artigos selecionados, utilizou-se a técnica proposta por Bardin¹⁴ denominada análise de conteúdo. A partir da leitura dos artigos selecionados foram definidas três categorias para apresentação dos resultados e discussão: coleta e



Fonte: Elaborada pelas autoras, 2020.

Figura. Passos utilizados para a escolha dos artigos selecionados nessa revisão integrativa.

armazenamento do leite, qualidade físico-química do leite e qualidade microbiológica do leite.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os 15 artigos selecionados apresentaram resultados de análises físico-químicas e/ou microbiológicas de leite bovino, conforme os critérios de inclusão. O Quadro apresenta os artigos selecionados, seus objetivos e os principais resultados obtidos. Foram elencados os parâmetros físico-químicos e microbiológicos que estavam em desacordo com a legislação¹¹ em mais de 50% das amostras analisadas, além dos microrganismos encontrados.

Coleta e armazenamento do leite

O procedimento de coleta do leite e o seu transporte necessitam seguir normas internacionais para que seja possível a comparação de análises de diferentes laboratórios. Isso promove o diagnóstico da qualidade do leite nas propriedades e na indústria, chegando até os consumidores²⁸.

As coletas das amostras foram realizadas em frascos esterilizados e mantidas em caixas isotérmicas em 40% dos artigos analisados, ou seja, seis estudos^{15,17,19,20,24,26}. De acordo com Leira et al.²⁹, as temperaturas baixas impedem ou reduzem a multiplicação da maioria das bactérias e diminuem a atividade de algumas enzimas degradativas.

Quatro estudos^{13,16,22,23} utilizaram frascos esterilizados que continham conservante do tipo bronopol e azidiol. Os conservantes são utilizados para preservar as propriedades das amostras até a chegada ao laboratório para a realização das análises, sendo que os frascos devem ser abertos apenas no momento da coleta, sendo imediatamente fechados posteriormente³⁰. Cinco estudos^{7,18,21,25,27}, o que correspondeu a 33% dos artigos analisados, não especificaram a forma de coleta e armazenamento das amostras do leite.

Qualidade físico-química do leite

A qualidade do leite é avaliada por parâmetros físico-químicos e microbiológicos. Dentre os parâmetros físico-químicos podemos citar análises como: estabilidade ao alizarol, acidez titulável, densidade relativa e índice crioscópico. A composição do leite também é um indicativo importante para a sua qualidade e, devido a isso, são realizadas análises do percentual de gordura, de proteína e de lactose, além de EST e ESD. Esses parâmetros refletem a saúde dos animais, a ausência de resíduos químicos e as condições de obtenção e armazenamento do leite³¹.

Dos 15 artigos selecionados, dez (67%) apresentaram dados de análises físico-químicas do leite. Bastos et al.¹⁷, Molina et al.¹⁸, Ribeiro Júnior et al.²¹ e Silva et al.²⁵ fizeram teste de acidez, sendo que Bastos et al.¹⁷ e Silva et al.²⁵ encontraram valores conforme o estabelecido na legislação, de 0,14 g a 0,18 g de ácido láctico/100 mL¹¹. Molina et al.¹⁸ e Ribeiro Júnior et al.²¹ encontraram valores de acidez abaixo do permitido em 61% e 54% das amostras, respectivamente, caracterizando acidificação do leite. A acidez do leite é provocada pelo metabolismo de microrganismos que provocam a degradação da lactose, promovendo assim o aumento do teor de ácido láctico. Já a alcalinidade pode ser atribuída à mastite ou à adição de neutralizantes¹³. O leite de boa qualidade deve possuir um pH entre 6,6 e 6,8, portanto, levemente ácido³¹.

Bastos et al.¹⁷, Molina et al.¹⁸ e Ribeiro Júnior et al.²¹ realizaram testes de densidade relativa. A porcentagem de amostras em desacordo para esse parâmetro foi, respectivamente, 10,3%, 10,0% e 5,4%, dessa forma, os três estudos descreveram valores dentro da normalidade para a maior parte das amostras. O leite fresco e de qualidade deve apresentar densidade relativa entre 1,028 g/mL e 1,034 g/mL, na temperatura de 15 °C¹¹. A adição de água, em casos de fraude, diminui a densidade do leite e o teor de proteínas, lactose e sais minerais provocam o seu aumento³².

Quadro. Objetivos dos artigos selecionados, principais resultados e parâmetros em desacordo com a legislação¹¹.

Referência	Objetivos	Principais resultados e parâmetros em desacordo
Martins et al. ⁷	Avaliar a qualidade microbiológica e físico-química e verificar a ocorrência de substâncias inibidoras do crescimento microbiano no leite cru procedente dos tanques de expansão individuais e coletivos de uma indústria de laticínios localizada no município de Rio Pomba, Minas Gerais.	Psicotróficos, CCS e presença de antimicrobianos
Ribeiro Neto et al. ¹³	Avaliar a qualidade do leite cru refrigerado sob inspeção federal de indústrias de vários estados da região Nordeste quanto à composição química, à CCS e à CBT.	CCS e CBT
Almeida et al. ¹⁵	Caracterizar o sistema de produção de leite cru refrigerado adotado em unidades agrícolas familiares nos municípios de Bocaiúva, Francisco Sá e Montes Claros, no norte de Minas Gerais, identificando os entraves para a produção de leite dentro dos parâmetros estabelecidos pela legislação vigente.	Presença de coliformes e <i>Staphylococcus</i> spp.: <i>S. aureus</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. haemolyticus</i> e <i>S. saprophyticus</i>
Angelis et al. ¹⁶	Objetivou comparar a CBT e a CCS do leite cru obtido por ordenha manual e mecanizada, e mensurar a temperatura do leite no momento da recepção no laticínio, no município de Argirita, Minas Gerais.	CBT e CCS
Bastos et al. ¹⁷	Avaliar a qualidade do leite cru refrigerado produzido em unidades de produção familiares, no sul do Espírito Santo, para verificar o atendimento aos padrões legais.	ESD e CBT, presença de antibióticos, cádmio e chumbo
Molina et al. ¹⁸	Avaliar a presença de substâncias estranhas ou fraudulentas e as características físico-químicas e microbiológicas do leite comercializado informalmente no município de Itaquí, Rio Grande do Sul.	Acidez, CBT, CCS e resíduos de antibióticos
Motta et al. ¹⁹	Investigar os principais indicadores de qualidade, constituintes nutricionais, presença de microrganismos e detecção de substâncias inibidoras do crescimento bacteriano em amostras de leite informal de vacas, comercializados informalmente na região Sudeste do estado de São Paulo.	CCS e CBT. Isolamento de <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp. e enterobactérias
Nascimento Neta et al. ²⁰	Avaliar a qualidade microbiológica por meio da detecção de bactérias deteriorantes e patogênicas além da detecção de resíduos de antibióticos em leite cru refrigerado produzido em propriedades familiares do município de Alegre, Espírito Santo.	Presença de coliformes totais e <i>Escherichia coli</i>
Ribeiro Júnior et al. ²¹	Avaliar parâmetros microbiológicos e físico-químicos do leite cru refrigerado produzido em 99 propriedades da região de Ivaiporã, Paraná no período de agosto a outubro de 2010.	CBT
Rigolin-Sá et al. ²²	Avaliar a presença de mastite em bovinos produtores de leite cru refrigerado, produzido em 11 propriedades leiteiras do sudoeste mineiro no período 2012 e verificar a adequação à legislação (IN n° 62).	CBT e CCS. Presença de coliformes totais e termotolerantes
Rosa et al. ²³	CCS, composição do leite e nitrogênio ureico analisados com o objetivo de verificar o percentual de amostras de tanque e individuais dos animais que atendiam aos parâmetros da legislação (IN n° 51), além de indicar qual o melhor sistema de produção para garantir a melhor qualidade do leite na região central do Rio Grande do Sul.	CCS
Sequetto et al. ²⁴	Avaliar a qualidade microbiológica de amostras de leite cru refrigerado, armazenado em tanques de expansão de propriedades rurais da Zona da Mata Mineira, bem como, a influência dos tipos de ordenha e de armazenamento em tanques comunitários e individuais.	Presença de coliformes totais e <i>Escherichia coli</i> , 40% bactérias aeróbias mesófilas
Silva et al. ²⁵	Verificar a qualidade do leite UHT de três marcas, através de análises físico-químicas e microbiológicas em Campos Gerais, Minas Gerais.	
Sola et al. ²⁶	Caracterizar os aspectos microbiológicos relacionados à produção de leite do rebanho bovino da raça Curraleiro Pé-Duro, avaliando 226 amostras de leite cru colhidas no período de janeiro de 2013 a janeiro de 2014, visando a pesquisa de <i>Salmonella</i> sp. em uma propriedade rural localizada no estado de Goiás.	Presença de <i>Salmonella</i> sp., sendo <i>S. heidelberg</i> e <i>S. schwarzengrund</i> de maior frequência
Reis et al. ²⁷	Realizar o diagnóstico de 20 propriedades produtoras de leite cru, em regime de economia familiar, visando a caracterização de fatores produtivos e suas associações a aspectos relacionados à qualidade do leite. Todas as propriedades estão localizadas na microrregião do Alto Rio Grande, sul de Minas Gerais.	CCS e CBT

Fonte: Elaborado pelas autoras, 2020.

CCS: Contagem de células somáticas; CBT: Contagem bacteriana total; ESD: Extrato seco desengordurado; IN: Instrução normativa; UHT: *Ultra High Temperature*.

Dentre as análises, ainda foram realizadas as de sólidos totais ou EST por Bastos et al.¹⁷, Martins et al.⁷, Motta et al.¹⁹ e Ribeiro Neto et al.¹³ e sendo que nenhum dos estudos encontrou valores abaixo do teor mínimo de referência que está estabelecido pela legislação vigente de 11,4 g/100 g¹¹. O EST ou sólidos totais pode ser entendido como o somatório da concentração de todos os componentes do leite, com exceção da água. Já os sólidos não gordurosos (SNG) ou ESD compreendem todos os elementos do leite, menos água e gordura, consistindo na diferença entre o EST e o teor de gordura²¹.

Seis artigos^{7,13,17,18,19,21} realizaram análises de ESD ou sólidos não gordurosos. Bastos et al.¹⁷, Molina et al.¹⁸ e Motta et al.¹⁹ encontraram níveis abaixo do valor de referência que está estabelecido pela legislação vigente, que é de no mínimo 8,4 g/100 g¹¹, para 85,0%, 61,9% e 43,0% das amostras, respectivamente.

A alimentação dos bovinos é um dos principais elementos que influenciam a qualidade do leite, necessitando de dietas com valores nutricionais balanceados²⁹. Dos artigos analisados, 53%, ou seja, oito artigos^{7,13,17,18,19,21,23,27} descreveram resultados de



análises do percentual de gordura. Em todos os estudos esse parâmetro esteve dentro do estabelecido, que é de no mínimo 3,0 g/100,0 g¹¹, para a maior parte das amostras. Quatro destes estudos^{7,13,17,23} tiveram todas as amostras dentro da regularidade e Molina et al.¹⁸, Motta et al.¹⁹, Reis et al.²⁷ e Ribeiro Junior et al.²¹ relataram 67,00%, 62,00%, 83,83% e 75,00% das amostras em acordo com a legislação, respectivamente. Ribeiro Neto et al.¹³ observaram grande variação desse parâmetro em seu estudo, porém essa variação manteve índices acima do limite mínimo definido pela legislação, com uma média de 3,7 g/100 g. O percentual de gordura no leite é influenciado positivamente pela quantidade de fibra em sua dieta, ou seja, quando há maior teor de gordura significa que há maior disponibilidade de fibra de qualidade na alimentação do rebanho³³. O leite possui uma concentração média de gordura de 3,6%, porém, em casos em que a concentração é menor que 2,0%, deve-se considerar a adulteração desse leite. A gordura é um dos componentes que mais sofre adulterações, podendo ocorrer por adição de água e/ou por desnate do leite¹⁸.

Sete estudos^{7,13,18,19,21,23,27} descreveram resultados de percentual de proteína do leite. De acordo com a legislação, esses níveis devem ser de no mínimo 2,9 g/100 g¹¹. Cinco estudos^{7,13,18,23,27} relataram ter todas as amostras dentro do estabelecido e Motta et al.¹⁹ e Ribeiro Junior et al.²¹ relataram 77,00% e 86,86% das amostras em acordo a legislação, respectivamente. Para Leira et al.²⁹, a porcentagem de proteína varia conforme a raça e é proporcional à quantidade de gordura presente no leite, ou seja, quanto maior a porcentagem de gordura no leite, maior será a de proteína. Para Ribeiro Neto et al.¹³, os teores de gordura e proteína, e ESD sofreram influência nos períodos do ano analisados, sendo que teores de gordura e proteína foram menores nos meses mais secos do ano e ESD nos períodos mais chuvosos.

Porém quando avaliados os níveis de nitrogênio ureico, Motta et al.¹⁹ encontraram níveis abaixo de 10 mg/dL em 73,00% das amostras. O nitrogênio ureico não possui níveis estabelecidos pela legislação vigente. Conforme Leão et al.³⁴, o nitrogênio ureico possui valores ideais entre 10 a 14 mg/dL, sendo esses valores um consenso entre diversos estudos que procuraram quantificar uma faixa em que esse parâmetro não possuiria efeito negativo nos animais. Há diversos fatores que alteram a concentração de nitrogênio ureico no leite. Dentre eles pode-se citar a alimentação, o sistema de produção, a estação do ano e o método de análise, sendo que uma dieta pobre em proteínas pode diminuir a concentração de nitrogênio ureico no leite.

Quatro estudos^{7,13,21,23} realizaram ainda análises de percentual de lactose e índice crioscópico, encontrando níveis aceitáveis para esses parâmetros. Conforme a IN n° 76/2018¹¹, o nível mínimo de lactose no leite deve ser de 4,3 g/100 g e o índice crioscópico precisa estar entre -0,512°C e -0,536°C. A lactose é o açúcar do leite e compreende boa parte dos sólidos totais, já o índice crioscópico, serve para identificar as fraudes no leite. A temperatura de congelamento do leite é mais baixa do que a da água devido às substâncias dissolvidas, principalmente lactose e sais minerais³¹. Silva et al.²⁵ e Molina et al.¹⁸ realizaram ainda outras

análises para verificação de fraudes no leite, como presença do peróxido de hidrogênio e cloretos, tendo os resultados negativos.

Qualidade microbiológica do leite

Para que se possa ter um parâmetro sobre a qualidade do leite produzido nas propriedades rurais ou processado pela indústria são necessárias análises microbiológicas. Conforme a IN n° 76/2018 do MAPA¹¹, as análises necessárias são CBT e CCS. Os artigos selecionados apresentaram ainda resultados de análises para a pesquisa de microrganismos mesófilos e psicrotróficos, coliformes totais, termotolerantes e *E. coli*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. e fungos^{7,13,16,18,19,22,23,27}.

As células somáticas estão presentes no leite e são constituídas pelas células de descamação do epitélio secretor e pelos leucócitos do organismo, oriundos da corrente sanguínea, sendo incluídos monócitos, linfócitos, neutrófilos e macrófagos. A elevação nesse número pode ser um indicador de mastite subclínica⁶. Essa análise é utilizada como critério de diagnóstico indireto de mastite subclínica, sendo que existem diversos fatores que influenciam a CCS no leite, porém a infecção da glândula mamária é a causa de maior interferência. A mastite provoca o aumento nesse número, devido às células de defesa migrarem do sangue para o local de infecção, com o objetivo de combater o agente causador³⁵.

Dez artigos^{7,13,16,17,18,19,21,22,23,27}, 67% dos avaliados nessa revisão, apresentaram dados de CCS. Os resultados mostraram que em oito^{7,13,16,18,19,22,23,27}, ou seja, 80% desses estudos, os valores estavam acima do limite estabelecido pela legislação¹¹, que é de no máximo 500.000 CS/mL, em mais de 50% das amostras analisadas.

Oito estudos^{13,16,17,18,19,21,22,27} apresentaram os resultados para CBT e todos relataram valores acima dos limites estabelecidos pela legislação, que é de no máximo 300.000 unidades formadoras de colônias (UFC)/mL¹¹, para a maioria das amostras (mais de 50%). A CBT refere-se ao número total de microrganismos aeróbios, permitindo avaliar a qualidade do leite desde o momento de ordenha até sua estocagem⁶.

Segundo Martins et al.⁷, a análise mais utilizada para monitorar a qualidade microbiológica do leite cru é a contagem padrão em placas de microrganismos mesófilos aeróbios, que quantifica o número de células viáveis de microrganismos presentes no leite cru. Para Santos et al.³⁶, os mesófilos são microrganismos que se multiplicam rapidamente quando o leite não é armazenado sob refrigeração e os psicrotróficos são microrganismos que se multiplicam em temperaturas mais baixas, de 0°C e 7°C.

Dos artigos selecionados, 35%, ou seja, cinco^{7,15,17,20,24}, apresentaram resultados para a contagem de organismos mesófilos e psicrotróficos e relataram níveis de psicrotróficos acima de 10⁴ UFC/mL para respectivamente 90%, 30%, 16%, 10% e 10% das amostras analisadas. Os organismos mesófilos e psicrotróficos não possuem níveis especificados na legislação vigente, mas níveis a partir de 10⁵ UFC/mL já são suficientes para provocar perdas na composição do leite. O processo de refrigeração do leite cru coletado torna



propícia a proliferação de microrganismos do grupo dos psicrotrofos, capaz de se desenvolver em temperaturas abaixo de 7°C⁷. Os psicrotrofos encontrados no leite são de origem ambiental e podem ser provenientes do solo, água, vegetação, ou ainda do teto/úbere e de equipamentos de ordenha higienizados inadequadamente. Esses microrganismos são destruídos pelo tratamento térmico, porém suas enzimas são resistentes³⁷.

Outros grupos de organismos mesófilos importantes na análise do leite são os coliformes totais e termotolerantes²⁹. Entre os artigos analisados nessa revisão integrativa, cinco deles^{15,20,22,24,25} apresentaram dados de análises de microrganismos do grupo dos coliformes (totais e/ou termotolerantes) e *E. coli*. Os resultados mostraram alta contaminação por esse grupo de microrganismos em quatro dos estudos realizados^{15,20,22,24}, sendo que somente para Silva et al.²⁵ os resultados foram negativos.

A presença de coliformes termotolerantes e *E. coli* está associada a materiais de origem fecal e é indicadora de condições insatisfatórias de higiene. Esses microrganismos em números elevados indicam falta de higiene na ordenha, limpeza inadequada de equipamentos e utensílios que entram em contato com o leite e água contaminada⁹. Na etiologia das mastites há os microrganismos contagiosos e os ambientais. Os principais agentes contagiosos são *S. aureus* e *S. agalactiae* e entre os ambientais, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* entre outros³⁸. Cabe ressaltar que Silva et al.²⁵ realizaram análises em leite *Ultra High Temperature* (UHT). A esterilização, pelo processo UHT, dá origem ao leite chamado longa vida e tem como objetivo a obtenção de um produto bacteriológicamente estéril³⁹, o que explica o resultado negativo nas análises.

Dentre os artigos analisados nessa revisão, três mostraram ainda dados de análises de microrganismos mastitogênicos como *Staphylococcus* sp^{15,19,20}, sendo que Motta et al.¹⁹ realizaram também a análise de enterobactérias, estreptococos e fungos. Os resultados mostraram alta contaminação no estudo de Nascimento Neta et al.²⁰, e o estudo de Almeida et al.¹⁵ relatou isolamento de *Staphylococcus* spp. em 9,05% (36) do total de amostras analisadas, sendo as espécies identificadas: *S. aureus* (52,80%), *S. intermedius* (5,60%), *S. haemolyticus* (19,40%) e *S. saprophyticus* (22,20%). Martins et al.⁷, Bastos et al.¹⁷ e Molina et al.¹⁸ descreveram a presença de substâncias antimicrobianas no leite analisado.

Os microrganismos encontrados no leite, além de provocarem alterações como a degradação da gordura, proteínas e carboidratos, o que torna o produto inaceitável para consumo, podem causar infecções alimentares. Um dos exemplos mais comuns de agentes causadores dessas infecções são os microrganismos mesófilos do gênero *Salmonella*, que provocam desordens intestinais, além de vômitos e mal-estar⁴⁰. O estudo de Sola et al.²⁶ apresentou resultados de análise de *Salmonella* spp. encontrando seis isolados em 226 amostras de leite da raça Curraleiro Pé-Duro. Os microrganismos do grupo dos coliformes, *Salmonella* spp., bem como mastitogênicos como *Staphylococcus* spp., não apresentam níveis especificados na legislação vigente, IN n° 76/2018¹¹. Os artigos analisados nessa revisão utilizaram-se das IN n° 62, de 29 de dezembro de 2011⁴¹, e da IN n° 51, de 18 de setembro de 2002⁴², que tinham por objetivo regulamentar a produção, identidade e qualidade do leite A, B, C, cru refrigerado e pasteurizado, além da coleta e do transporte. Essas legislações foram revogadas pela atual legislação: a IN n° 76/2018¹¹ e a IN n° 77/2018¹².

CONCLUSÕES

A análise dos artigos desta revisão integrativa demonstrou que os parâmetros físico-químicos não apresentaram alterações significativas na maior parte das amostras analisadas nos estudos em questão. Já em relação aos parâmetros microbiológicos, 93% dos estudos aqui analisados demonstraram alterações microbiológicas no leite, diminuindo, assim, a sua qualidade. A exceção ocorre em um único estudo que analisou leite esterilizado pelo processo UHT. Foram verificadas CBT, CCS e contagem de mesófilos e psicrotrofos fora dos padrões estabelecidos, contaminação por microrganismos do grupo dos coliformes, *Salmonella* spp., *Staphylococcus* spp., fungos e presença de antimicrobianos nas amostras analisadas.

A adoção de BPA e de fabricação é importante para sanar essa contaminação, bem como a instrução dos produtores quanto às questões higiênico-sanitárias envolvidas no processo de ordenha. A forma de armazenamento do leite também é essencial para garantir a sua qualidade, evitando assim perdas na qualidade do leite, que acarretam também perdas econômicas ao produtor, além de risco à saúde da população consumidora.

REFERÊNCIAS

1. Food and Agriculture Organization of the United Nations - FAO. Statistic division. Faostat. 2016[acesso 1 out 2020]. Disponível em: <http://www.fao.org/home/en/>
2. Werncke D, Gabbi AM, Abreu AS, Felipus NC, Machado NL, Cardoso LL et al. Qualidade do leite e perfil das propriedades leiteiras no sul de Santa Catarina: abordagem multivariada. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2016;68(2):506-16. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-8396>
3. Simões ARP, Oliveira MVM, Lima-Filho DO. Tecnologias sociais para o desenvolvimento da pecuária leiteira no assentamento rural Rio Feio em Guia Lopes da Laguna, MS, Brasil. *Interações*. 2015;16(1):163-73. <https://doi.org/10.1590/1518-701220151114>
4. Matte Junior AA, Jung CF. Produção leiteira no Brasil e características da bovina cultura leiteira no Rio Grande do Sul. *Agora*. 2017;19(1):34-47. <https://doi.org/10.17058/agora.v19i1.8446>
5. Nascimento GA, Santos Junior CJ, Santana FS, Silva VNT. Avaliação físico-química e possível ocorrência de fraudes em amostras de leite comercializadas informalmente em Encanto, RN. *Abeas*. 2014;29(2):64-7. <https://doi.org/10.12722/0101-756X.v29n02a02>



6. Jamas LT, Salina A, Rossi R, Menozzi BD, Langoni H. Parâmetros de qualidade do leite bovino em propriedades de agricultura familiar. *Pesq Vet Bras.* 2018;38(4):573-8. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-5372>
7. Martins ML, Carvalhaes JF, Santos LJ, Mendes NS, Martins EMF, Moreira GIP. Qualidade do leite cru dos tanques de expansão individuais e coletivos de um laticínio do município de Rio Pomba, MG: um estudo de caso. *Rev Inst Laticínios Candido Tostes.* 2013;68(392):24-32. <https://doi.org/10.5935/2238-6416.20130025>
8. Paixão MG, Lopes MA, Pinto SM, Abreu LR. Impacto econômico da implantação das boas práticas agropecuárias relacionadas com a qualidade do leite. *Rev Ceres.* 2014;61(5):612-21. <https://doi.org/10.1590/0034-737X201461050003>
9. Pereira Neta IB, Silva AR, Santos GMC, Athiê TS, Reis WCS, Seixas VNC. Aplicação das boas práticas agrícolas na produção de leite. *Pubvet.* 2018;12(5):1-8. <https://doi.org/10.22256/pubvet.v12n5a94.1-8>
10. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Programa Mais Leite Saudável - PMLS. Brasília: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento; 2020[acesso 1 out 2020]. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/producao-animal/programa-leite-saudavel#:~:text=O%20Programa%20Mais%20Leite%20Saud%C3%A1vel,em%20at%C3%A9%2050%25%20do%20valor>
11. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Instrução normativa N° 76, de 26 de novembro de 2018. Aprova os regulamentos técnicos que fixam a identidade e as características de qualidade que devem apresentar o leite cru refrigerado, o leite pasteurizado e o leite pasteurizado tipo A. *Diário Oficial União.* 30 nov 2018.
12. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Instrução normativa N° 77, de 26 de novembro de 2018. Estabelece os critérios e procedimentos para a produção, acondicionamento, conservação, transporte, seleção e recepção do leite cru em estabelecimentos registrados no serviço de inspeção oficial. *Diário Oficial União.* 30 nov 2018.
13. Ribeiro Neto AC, Barbosa SBP, Jatoba RB, Silva AM, Silva MJA, Santoro KR. Qualidade do leite cru refrigerado sob inspeção federal na região Nordeste. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2012;64(5):1343-51. <https://doi.org/10.1590/S0102-09352012000500035>
14. Bardin L. Análise de conteúdo. *São Paulo:* 70; 2012.
15. Almeida AC, Santos CA, Menezes IR, Teixeira LM, Costa JPR, Souza MS. Perfil sanitário de unidades agrícolas familiares produtoras de leite cru e adequação à legislação vigente. *Cienc Anim Bras.* 2016;17(3):303-15. <https://doi.org/10.1590/1089-6891v17i314597>
16. Angelis D, Souza MRP, Oliveira V. Qualidade do leite obtido por ordenha manual e mecanizada recebido em um laticínio do município de Argirita, MG. *Vet Not.* 2016;22(1):27-31. <https://doi.org/10.14393/VTv22n1a2016.30223>
17. Bastos LR, Prata TAO, Adballah FR, Pacheco BM, Bernardes PC, Carneiro JCS. Conformity of refrigerated raw milk from family production units of southern Espírito Santo. *Cienc Anim Bras.* 2018;19:1-13. <https://doi.org/10.1590/1809-6891v19e-51393>
18. Molina CHA, Centenaro GS, Furlan VJM. Qualidade do leite cru comercializado informalmente no município de Itaqui, RS. *Vigil Sanit Debate.* 2015;3(4):106-13. <https://doi.org/10.3395/2317-269x.00492>
19. Motta RG, Silva AV, Giuffrida R, Siqueiras AK, Paes AC, Motta IG et al. Indicadores de qualidade e composição de leite informal comercializado na região sudeste do estado de São Paulo. *Pesq Vet Bras.* 2015;35(5):417-23. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2015000500005>
20. Nascimento Neta FC, Junqueira MS, Carneiro JCS, Ramos MPP, Pinto CLO, Rosário DKA. Avaliação da qualidade de leite cru armazenado em tanques de refrigeração no município de Alegre, Espírito Santo. *Rev Bras Agropecu Sustent.* 2016;6(3):21-7. <https://doi.org/10.21206/rbas.v6i3.333>
21. Ribeiro Júnior JC, Belotti V, Silva LCC, Tamanini R. Avaliação da qualidade microbiológica e físico-química do leite cru refrigerado produzido na região de Ivaiporã, Paraná. *Rev Inst Laticínios Candido Tostes.* 2013;68(392):5-11. <https://doi.org/10.5935/2238-6416.20130022>
22. Rigolin-Sá O, França N, Esper CP, Andrade DP. Quality of raw refrigerated milk based on SCC and TBC indicators in the southwest of Minas Gerais state, Brazil. *Rev Inst Laticínios Candido Tostes.* 2014;69(5):348-56. <https://doi.org/10.14295/2238-6416.v69i5.368>
23. Rosa DC, Trentin JM, Pessoa GA, Silva CAM, Rubin MIB. Qualidade do leite em amostras individuais e de tanque de vacas leiteiras. *Arq Inst Biol.* 2012;79(4):485-93. <https://doi.org/10.1590/S1808-16572012000400004>
24. Sequetto PL, Antunes AS, Nunes AS, Alcantara LKS, Rezende MAR, Pinto MAO et al. Avaliação da qualidade microbiológica de leite cru refrigerado obtido de propriedades rurais da zona da mata mineira. *Rev Bras Agropecu Sustent.* 2017;7(1):42-50. <https://doi.org/10.21206/rbas.v7i1.388>
25. Silva PA, Silva JAC, Coelho PO, Souza Júnior E. Qualidade do leite UHT comercializado em Campos Gerais, MG. *Rev Univ Vale Rio Verde.* 2015;13(2):415-23. <https://doi.org/10.5892/ruvrd.v13i1.2332>
26. Sola MC, Feistel JC, Freitas FA, Silva C, Rezende CSM. Identificação de *Salmonella* sp em leite da raça Curraleiro Pé-duro. *Rev Bras Hig Sanid Anim.* 2016;10(3):455-61.
27. Reis EMB, Vieira JA, Lopes MA, Demeu FA, Bruhn FRP, Vicente FH et al. Diagnóstico de propriedades leiteiras e fatores associados à qualidade higiênico sanitária do leite. *Pubvet.* 2020;14(2):1-15. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v14n2a508.1-15>
28. Dias JA, Antes FG. Procedimentos para a coleta de amostras de leite para a contagem de células somáticas, contagem bacteriana total e detecção de resíduos de antibiótico. Porto Velho: Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária; 2012[acesso 5 out 2020]. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/983813/1/doc150leite.pdf>



29. Leira MH, Botelho HA, Santos HCAS, Barreto BB, Botelho JHV, Pessoa GO. Fatores que alteram a produção e a qualidade do leite: revisão. *Pubvet*. 2018;12(5):1-13. <https://doi.org/10.22256/pubvet.v12n5a85.1-13>
30. Brito JRF. Coleta de amostras de leite para determinação da composição química e contagem de células somáticas. Juiz de Fora: Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária; 2001.
31. Dias JA, Antes FG. Qualidade físico-química, higiênico-sanitária e composicional do leite cru. Porto Velho: Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária; 2014[acesso 26 set 2020]. Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/125963/1/doc-158-leite.pdf>
32. Martins MF, Santos ASO, Meurer VM, Furtado MAM, Egito AS, Pinto ISB et al. Fraude no leite: leite de qualidade x qualidade de vida. *O Girolando*. jan/fev 2013[acesso 26 set 2020]. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/955862/1/MidiaFraudenoleitegirolando.pdf>
33. Ferrer MT, Franque MP, Melo AAS, Santoro KR. Variabilidade espacial da composição do leite cru refrigerado no estado de Alagoas e na mesorregião do agreste pernambucano. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2018;70(6):1925-34. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-9509>
34. Leão GFM, Neumann M, Rozanski S, Durnan T, Santos SK, Bueno AV. Nitrogênio uréico no leite: aplicações na nutrição e reprodução de vacas leiteiras. *Rev ACSA*. 2014;10(2):23-8. <https://doi.org/10.30969/acsa.v10i2.446>
35. Vargas DP, Nornberg JL, Mello RO, Sheibler RB, Brenda FC, Milani MP. Correlações entre contagem de células somáticas e parâmetros físico-químicos e microbiológicos de qualidade do leite. *Cienc Anim Bras*. 2014;15(4):473-83. <https://doi.org/10.1590/1809-6891v15i420637>
36. Santos DB, Vanini J, Silva CG, Bondan C, Bortoluzzi EC. Qualidade do leite de propriedades familiares praticantes de integração lavoura-pecuária em função do uso do solo. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2013;65(4):1217-22. <https://doi.org/10.1590/1809-6891v15i420637>
37. Saeki EK, Matsumoto LS. Contagem de mesófilos e psicrotóxicos em amostras de leite pasteurizado e UHT. *Rev Inst Laticínios Candido Tostes*. 2010;65(377):29-35. <https://doi.org/10.14295/2238-6416.v65i377.147>
38. Langoni H. Qualidade do leite: utopia sem um programa sério de monitoramento da ocorrência de mastite bovina. *Pesq Vet Bras*. 2013;33(5):620-6. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2013000500012>
39. Luiz DJ, Simões BN, Tamostu SR, Casale AL, Walter SE. Avaliação físico-química e microbiológica do leite UHT comercializado em três países do Mercosul (Brasil, Argentina e Paraguai). *Arch Latinoam Nutr*. 2010;60(3):261-9.
40. Mendes GM, Silva JBA, Abrantes MR. Caracterização organoléptica, físico-química, e microbiológica do leite de cabra: uma revisão. *Acta Vet Bras*. 2009;3(1):5-12. <https://doi.org/10.21708/avb.2009.3.1.1173>
41. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Instrução normativa N° 62, de 29 de dezembro de 2011. Aprova o regulamento técnico de produção, identidade e qualidade do leite tipo A, o regulamento técnico de identidade e qualidade de leite cru refrigerado, leite pasteurizado e o regulamento técnico da coleta de leite cru refrigerado e seu transporte a granel. *Diário Oficial União*. 30 dez 2011.
42. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Instrução normativa N° 51, de 18 de setembro de 2002. Aprovar os regulamentos técnicos de produção, identidade e qualidade do leite tipo A, do leite tipo B, do leite tipo C, do leite pasteurizado e do leite cru refrigerado e o regulamento técnico da coleta de leite cru refrigerado e seu transporte a granel. *Diário Oficial União*. 20 set 2002.

Contribuição dos Autores

Müller TM - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Rempel CR - Concepção, planejamento (desenho do estudo), 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.

Análise da rotulagem de bebidas mistas de frutas e vegetais denominadas *detox*

Labeling analysis of mixed fruit and vegetable drinks called detox

RESUMO

Eliane Beatriz Magalhães Silva^{1,*} 

Valéria Regina Martins Vieira^{III} 

Simone Aparecida Rodrigues de Oliveira Gonçalves^{III} 

Jacqueline Aparecida Takahashi^{II} 

Raquel Linhares Bello de Araújo^I 

Introdução: Os rótulos fornecem informações para a orientação do consumidor sobre as escolhas alimentares mais adequadas às suas necessidades, sendo um importante canal de comunicação entre o consumidor e o produtor de alimentos. Para cumprir esse papel, é fundamental que essas estejam corretas e atendam aos parâmetros legais estabelecidos. **Objetivo:** Avaliar a conformidade dos rótulos das bebidas mistas industrializadas à base de frutas e vegetais que apresentavam a denominação suco *detox*, comercializadas em Belo Horizonte (MG), Brasil, entre os anos de 2017 e 2019. **Método:** Foram selecionadas inicialmente 23 bebidas mistas e, após a avaliação dos critérios de exclusão, sete amostras de diferentes marcas foram selecionadas para o estudo. A análise da rotulagem foi realizada conforme a regulamentação vigente para alimentos na legislação brasileira, utilizando um *checklist* com os seguintes itens obrigatórios: denominação do produto; lista de ingredientes; conteúdo líquido; identificação de origem; identificação de lote; prazo de validade; cuidados de conservação; uso de frases e imagens que podem causar erro ou engano ao consumidor; rotulagem nutricional; advertência sobre o glúten e o número do registro das bebidas no Ministério da Agricultura e Pecuária e Abastecimento (MAPA). **Resultados:** Em 100% (n = 7) das amostras foi observada a irregularidade do uso do termo *detox* nos rótulos e ausência do registro junto ao MAPA. Setenta por cento (n = 5) apresentavam erros na lista de ingredientes e informação nutricional e em 57% (n = 4) não estava correta a informação do conteúdo líquido. **Conclusões:** Os resultados evidenciaram a presença de não conformidades em todos os produtos analisados. Destacaram-se as irregularidades em relação à denominação de venda e a ausência de registro. Diante disso, enfatiza-se a necessidade de adequação das empresas frente à regulação da rotulagem dos alimentos e a importância de se promover ações que permitam aos consumidores acesso a informações confiáveis sobre esses alimentos.

PALAVRAS-CHAVE: Alimentos Embalados; Legislação de Alimentos; Rotulagem

ABSTRACT

Introduction: Labels provide information to guide consumers about the most appropriate food choices for their needs, being an important channel of communication between the consumer and the food producer. To fulfill this role, it is essential that these are correct and meet the established legal parameters. **Objective:** To evaluate the conformity of labels of industrialized mixed drinks based on fruits and vegetables that had the name “detox juice”, in products marketed in Belo Horizonte, Minas Gerais (MG), Brazil, between the years 2017 and 2019. **Method:** 23 mixed drinks were initially selected and after evaluating the exclusion criteria, seven samples of different brands were included in this study. The analysis of the labeling was carried out according to the current regulation for food in Brazilian legislation, using a checklist with the following mandatory items: product name; list of ingredients; liquid content; origin identification; batch identification; expiration date; conservation care; use of phrases and images that may cause errors or mistakes to the consumer; nutritional labeling; warning about gluten and the registration number of beverages at the Ministry of Agriculture and Livestock and Supply (MAPA). **Results:** In 100% (n = 7) of the samples, irregularity in the use of the term “detox” on the labels and

^I Departamento de Alimentos, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^{II} Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^{III} Serviço de Análise de Rotulagem, Divisão de Vigilância Sanitária e Ambiental, Fundação Ezequiel Dias (Funed), Belo Horizonte, MG, Brasil

* E-mail: elianebiamaagalhaes@gmail.com

Recebido: 22 jan 2020

Aprovado: 21 jan 2021



absence of registration with MAPA were observed. In 70% (n = 5) they had errors in the list of ingredients and nutritional information and in 57% (n = 4) the information on the liquid content was not correct. **Conclusions:** The results showed the presence of non-conformities in all the analyzed products. The irregularities in relation to the sales denomination and the absence of registration were highlighted. In view of this, it is emphasized the need for companies to adapt to the regulation of food labeling and the importance of promoting actions that allow consumers access to reliable information about these foods.

KEYWORDS: Packaged Food; Food Legislation; Labeling

INTRODUÇÃO

A rotulagem dos alimentos é um instrumento de comunicação entre o produtor e o consumidor e possibilita compreender a composição do alimento, podendo contribuir também para as escolhas alimentares mais saudáveis. O principal objetivo da rotulagem é apresentar a composição do alimento e suas características nutricionais^{1,2,3}. Por meio dela, os profissionais de saúde também podem orientar de forma mais adequada sobre a composição das dietas, mas, para isso, é importante que as informações presentes nos rótulos sejam fidedignas, com linguagem clara, precisa e ostensiva e que respeitem as obrigatoriedades das legislações^{4,5,6}. A legislação brasileira apresenta a rotulagem de alimentos dividida em rotulagem geral, que é definida como toda a informação presente no rótulo do alimento e a rotulagem nutricional, que consiste na descrição destinada à informação das propriedades nutricionais do produto alimentício⁷.

O controle sanitário de alimentos no Brasil é realizado por um conjunto de órgãos, composto pelo Ministério da Saúde (MS), por meio da Agência de Vigilância Sanitária (Anvisa); o Ministério da Justiça; o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e o Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro).

A Anvisa tem por finalidade promover a proteção da saúde da população, por intermédio da regulamentação, fiscalização e controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária. Entre esses produtos estão: alimentos, bebidas, águas envasadas, seus insumos, suas embalagens, aditivos alimentares, limites de contaminantes orgânicos, resíduos de agrotóxicos e de medicamentos veterinários⁸.

As principais legislações que estabelecem as rotulagens geral e nutricional são: Decreto-Lei n° 986, de 21 de outubro de 1969, que institui normas básicas sobre alimentos⁹; a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 259, de 20 de setembro de 2002, que dispõe sobre o regulamento técnico para rotulagem de alimentos embalados; a RDC n° 359, de 23 de dezembro 2003, que dispõe sobre o regulamento técnico de porções de alimentos embalados para fins de rotulagem nutricional e a RDC n° 360, de 23 de dezembro de 2003, que dispõe sobre regulamento técnico sobre rotulagem nutricional de alimentos embalados⁴. Outras legislações são obrigatórias e devem ser observadas pelo fabricante em sua rotulagem, como a RDC n° 26, de 2 de julho de 2015¹⁰ (alergênicos), que determina o que deve conter no produto para que este alimento apresente alegações obrigatórias dos principais alimentos que causam alergias. Posteriormente, em 2017, a RDC n° 136, de 8 de fevereiro¹¹, regulamentou a declaração obrigatória para produtos lácteos (lactose).

As alegações de propriedade nutricional ou de saúde em um alimento podem fazer referência à manutenção geral da saúde, ao papel fisiológico dos nutrientes e não podem sugerir a cura ou a prevenção de doenças de acordo com a RDC n° 259/2002¹².

O MAPA possui a atribuição de regulamentação e fiscalização de bebidas e produtos de origem animal. O Decreto n° 6.871, de 4 de junho de 2009¹³, que regulamenta a Lei n° 8.918, de 14 de julho de 1994, dispõe sobre a padronização, a classificação, o registro, a inspeção, a produção e a fiscalização de bebidas. Existem diferentes tipos de bebidas, dentre elas: sucos concentrados, desidratados e néctares, que são produzidos pela diluição da parte comestível do vegetal ou de seu extrato em água potável, sendo adicionados de açúcares. Outro tipo de bebida é o refresco obtido pela diluição, em água potável, do suco de fruta, polpa com ou sem adição de açúcares. Quando a bebida for adicionada de açúcares, deverá ter a designação adoçado, acrescida à sua denominação de venda¹³.

A bebida mista é obtida a partir da mistura de duas ou mais frutas ou vegetais. A denominação do produto deve ser seguida da relação das frutas e vegetais utilizados, em ordem decrescente das quantidades presentes na mistura, sendo considerado infração produzir, fabricar, manipular e comercializar bebidas sem registro junto ao MAPA¹³. As Instruções Normativas (IN) n° 17¹⁴ e n° 19¹⁵, de 19 de junho de 2013, estabelecidas, tornaram obrigatório especificar a proporção utilizada de suco de fruta, suco vegetal ou polpa de fruta, cuja presença foi informada no rótulo, além de estabelecer o percentual mínimo obrigatório de frutas nas bebidas.

Desta forma, os consumidores que buscam alternativas de bebidas com maior concentração de sucos e redução de açúcares adicionados podem fazer a escolha adequada, nesse contexto, os sucos mistos ou *blends* são opções que apresentam demanda de mercado¹⁶, assim como as bebidas mistas denominadas *detox*.

O termo *detox* é uma redução da palavra de origem inglesa *detoxication*, que significa desintoxicação em português, o que elimina toxinas, entretanto, não há evidências científicas que possam comprovar a atribuição do termo *detox* ao alimento. Desta maneira, torna-se importante que ocorra a fiscalização dos produtos industrializados e também o cumprimento da legislação pelos fabricantes¹³.

Segundo Ferrazeri et al.¹, existem lacunas na legislação que favorecem a comercialização e interpretação equivocada do consumidor e/ou do produtor, e possibilitam a introdução de sucos não regulamentados no mercado. Isso é agravado pelas sucessivas



alterações nas normas e pela falta de padronização da terminologia empregada, bem como pela ausência de definições essenciais, dificultando a consulta e o conhecimento da legislação.

De acordo com o Art. 21 do Decreto-Lei nº 986/1969⁹ e a RDC nº 259/2002¹² no item 3.1, os rótulos não podem conter vocábulos, denominações que possam induzir o consumidor ao erro/engano. Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar a adequação frente às legislações vigentes da rotulagem de bebidas mistas de frutas e vegetais que apresentavam a denominação *detox* nos rótulos.

MÉTODO

Trata-se de um estudo observacional, descritivo, transversal e qualitativo, no qual foi avaliado o cumprimento das informações contidas em rótulos de bebidas mistas de acordo com as legislações vigentes pertinentes ao tipo de amostra selecionada. As amostras foram adquiridas pela internet ou compradas no comércio do município de Belo Horizonte, estado de Minas Gerais. O estudo foi realizado no período de 2017 a 2019. Os rótulos foram analisados pela equipe técnica do Serviço de Análise de Rotulagem da Fundação Ezequiel Dias (Funed), em parceria com a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Foram selecionadas 23 amostras de bebidas mistas de frutas e vegetais que apresentavam no rótulo a denominação *detox*. Após a primeira verificação dos rótulos, 16 amostras foram excluídas por não respeitavam os critérios estabelecidos através das legislações vigentes, tais como: a ausência da tabela nutricional (n = 5), alteração da denominação de venda (n = 3), a indicação da adição de minerais na composição (n = 5) e a descontinuidade de venda (n = 3).

Foram intituladas A, B, C e D “pó para preparo de refresco”, as amostras de polpa congelada foram a E e F e a amostra G correspondia à “bebida pronta para o consumo”.

A análise de rotulagem foi realizada conforme a legislação brasileira vigente, com base nas regulamentações. Para o estudo da conformidade foi utilizado um *checklist* para verificação dos itens obrigatórios e para análise dos rótulos, listados no Quadro 1.

Após a verificação dos parâmetros acima descritos, o rótulo que apresentou pelo menos uma não conformidade (NC) em relação ao cumprimento da legislação foi considerado insatisfatório.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com o observado na Figura, as irregularidades presentes nos rótulos variaram entre 36% (marca C) a 79% (marca F).

A amostra F apresentou o maior percentual de irregularidades, foi verificada a presença de NC em 11 itens obrigatórios. Em seguida, a amostra E apresentou oito NC e as amostras A, B, D e G, seis NC. A amostra C apresentou cinco não conformidades.

Outros estudos que avaliaram as irregularidades com relação à rotulagem em bebidas, também encontraram diferentes percentuais de NC, tais como: 28% em vinhos nacionais²¹, 77% em néctares de uva²² e 33% em polpas de açaí²³. Além de bebidas, podemos citar que diferenças de NC também se destacam nos mais variados produtos disponíveis ao consumidor, a exemplo de: 90% em produtos destinados ao público infantil²⁴, 95% em marcas de pão de forma²⁵, 86% em massas frescas²⁶, 91% em barras de cereais *light*²⁷, 97% em iogurtes²⁸ e, em diferentes categorias de alimentos, 81%²⁹.

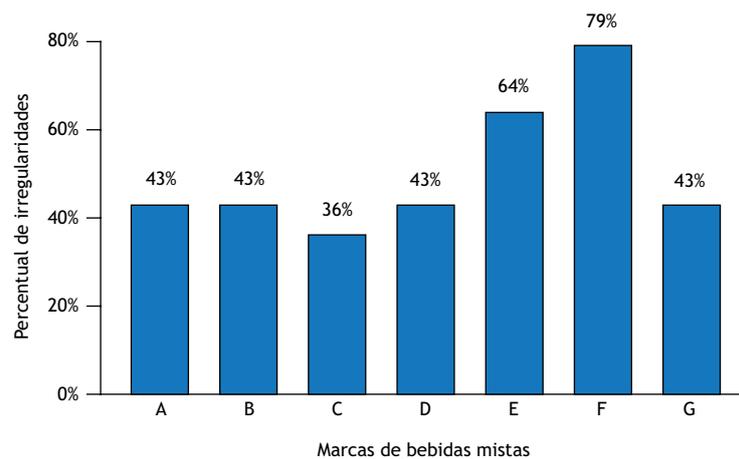
No Quadro 2, estão relacionadas as amostras avaliadas e os itens não atendidos. Dentre os itens avaliados, destaca-se a NC em 100% das amostras nos quesitos: denominação de venda, declarações, figuras, símbolos, desenhos e ausência do registro junto ao MAPA.

Quadro 1. Legislação, ementa e parâmetros avaliados no estudo.

Legislação	Ementa	Parâmetro avaliado
Lei nº 10.674, de 16 de maio de 2003 ¹⁷	Informação sobre a presença do glúten	Advertência - Glúten
RDC nº 259/2002 da Anvisa/MS ¹²	Rotulagem geral obrigatória	Denominação do produto, Lista de ingredientes/aditivos, Identificação da origem, Identificação do lote Prazo de validade Instrução sobre preparo/uso Apresentação e distribuição das informações obrigatórias Cuidados de conservação Declarações/figuras/símbolos/desenhos que podem causar confusão/erro/engano
RDC nº 359/2003 da Anvisa/MS ¹⁸	Porção alimentar	Porção Medida caseira
RDC nº 360/2003 da Anvisa/MS ¹⁹	Rotulagem nutricional	Informação nutricional
Portaria nº 157/02/Inmetro ²⁰	Conteúdo líquido	Apresentação da indicação quantitativa do conteúdo líquido
Decreto nº 6.871/2009, que regulamenta a Lei nº 8.918 de 1994 ¹³	Registro da bebida	Número e validade do registro Características do padrão de identidade e qualidade do produto

Fonte: Elaborado pelos autores, 2019.

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada; Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Inmetro: Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2019.

Figura. Percentual de irregularidades verificadas nas marcas de bebidas mistas analisadas. Amostras: A, B, C e D (pó para preparo de refresco); E e F (polpa congelada) e G (bebida pronta).

Em relação ao item “Denominação de venda”, todas as amostras estavam irregulares por divergência dos critérios previstos na legislação. No requisito da “Lista de ingredientes”, 71% dos rótulos apresentaram-se não conformes. Por serem bebidas mistas de frutas e vegetais em que não se sabe o peso de cada componente, deveria constar na lista de ingredientes a seguinte expressão “em proporção variável” quando se tratar de alimentos desidratados, que necessitam de reconstituição para seu consumo pela adição de água, os ingredientes podem ser enumerados em ordem de proporção (m/m) no alimento reconstituído. Além disso, deve-se incluir a expressão “ingredientes do produto preparado segundo as indicações do rótulo”.

No presente estudo, a ausência das informações sobre “Identificação de origem” e “Identificação de lote” foi uma irregularidade observada em 43% e 29% das amostras, respectivamente. A legislação caracteriza como origem do produto o nome do fabricante, endereço, país de origem e município. Carneiro et al.²² avaliaram diferentes amostras de néctares relatando que apenas 43% das amostras analisadas informaram o conteúdo líquido e o lote de fabricação. Outros autores encontraram valores menores que o do presente estudo. Grandi e Rossi²⁸ não localizaram a identificação do lote em 16% de rótulos de iogurtes e em 25% de rótulos de bebidas lácteas fermentadas. Já Pereira et al.³⁰ relataram tal irregularidade em 16% dos rótulos de barras de cereais e pães *light*, valor menor do que no presente estudo.

Em 29% dos sucos não havia informações referentes ao “Prazo de validade” e, em relação ao “Modo de conservação”, 43% dos rótulos estavam irregulares. A legislação exige no mínimo mês e ano para indicar a data de validade, modo de conservação e armazenamento do produto antes e depois de aberto. No caso de polpas congeladas, estas não apresentavam a indicação de temperatura de conservação do produto. Mello et al.²⁴ constataram que em 28% dos alimentos não havia informações sobre modo de conservação após aberta a embalagem, indicação do fabricante sobre temperatura de conservação de alimentos refrigerados e 3% dos rótulos não apresentaram data de validade. Yamashita

e Carrijo³¹, estudando patês, encontraram 31% de não conformidade em relação à falta da publicação de informação para armazenamento do produto depois de aberto.

Foram encontrados em 100% dos rótulos “Vocábulos, sinais e denominações” que podem induzir o consumidor a erro. Além do termo *detox* podem ser destacadas as seguintes frases: “100% natural” e “equilíbrio e sabor”, “é saudável e saboroso”, “ajuda eliminar toxinas do organismo”, “alimento esse hábito saudável”, “natural é viver bem”, ressalta-se que esses termos atribuem valores ao alimento que não são verdadeiros. Mello et al.²⁴ encontraram esse tipo de irregularidade em 85% dos rótulos de 18 categorias de produtos infantis, sendo que os maiores percentuais de irregularidades foram frutas, picolés, sucos à base de soja e leites fermentados. Pereira et al.³⁰ constataram 54% de irregularidades neste item em barras de cereais e pães *light*. Smith e Almeida-Muradian²⁹ avaliaram 13 categorias de produtos alimentícios, sendo que 30% apresentaram a mesma irregularidade. Barros e Batista²⁷ apresentaram valores inferiores de irregularidades (20%) em rótulos de barra de cereais *light*. Santos et al.³² encontraram irregularidade em 25% dos rótulos de goma de tapioca sobre informações dos nutrientes obrigatórios da tabela nutricional, seguindo uma ordem específica sobre a disposição dos nutrientes. Já Smith e Almeida-Muradian²⁹ encontraram resultados de 27% em análise de alimentos infantis.

Com relação à “Porção declarada” e “Medida caseira”, estas não estavam corretas na amostra G. No rótulo da amostra F foi verificada a ausência de medida caseira, totalizando 29% de reprovação neste item. Grandi e Rossi²⁸ relataram a ausência de medida caseira em 5% dos rótulos de iogurtes e 14% dos rótulos de bebidas lácteas estavam em desacordo com a legislação. A medida caseira é uma informação importante para o consumidor no momento das escolhas alimentares e pode ser considerada uma ferramenta para educação nutricional³³.

Todos os rótulos continham indicação de “Peso líquido”, mas 57% das amostras apresentaram não conformidade por não



Quadro 2. Amostras avaliadas/itens não atendidos.

Amostra	Itens não atendidos
A (pó para preparo de refresco)	Denominação de venda Lista de ingredientes/aditivos Identificação da origem Declaração que podem causar erro Informação nutricional Número e validade do registro
B (pó para preparo de refresco)	Denominação de venda Lista de ingredientes/aditivos Conteúdo líquido Declaração que podem causar erro Informação nutricional Número e validade do registro
C (pó para preparo de refresco)	Denominação de venda Lista de ingredientes/aditivos Conteúdo líquido Declaração que podem causar erro Número e validade do registro
D (pó para preparo de refresco)	Denominação de venda Lista de ingredientes/aditivos Conteúdo líquido Declaração que podem causar erro Informação nutricional Número e validade do registro
E (polpa congelada)	Denominação de venda Conteúdo líquido Identificação da origem Identificação do lote Prazo de validade Declaração que podem causar erro Informação nutricional Número e validade do registro
F (polpa congelada)	Denominação de venda Lista de ingredientes/aditivos Identificação da origem Identificação do lote Prazo de validade Cuidado e conservação Declaração que podem causar erro Advertência - Glúten Informação nutricional Porção declarada Número e validade do registro
G (bebida pronta)	Denominação de venda Cuidado e conservação Informação nutricional Declaração que podem causar erro Porção declarada Número e validade do registro

Fonte: Elaborado pelos autores, 2019.

cumprirem os requisitos na forma de expressar o conteúdo nominal. Mello et al.²⁴ constataram que 13% dos produtos infantis não apresentaram a indicação de peso líquido, sendo uma informação obrigatória. Smith e Almeida-Muradian²⁹ encontraram 25% de irregularidade na indicação de pesos em diferentes categorias de produtos alimentícios.

Neste estudo 14% dos rótulos estavam em desacordo com a legislação, pois não apresentavam a advertência obrigatória: “Não contém glúten”. Em estudo com polpa de açaí, Fregonesi et al.²³ apresentaram resultado semelhante nesse item, com 33% de rótulos incorretos. Santos et al.³² apontaram em relação a esta lei, analisando 20 diferentes amostras de goma de tapioca, e verificaram 10% de irregularidades. A lei é importante porque a doença celíaca é a intolerância alimentar mais

comum no mundo, sendo necessária a exclusão de alimentos que contém o glúten da dieta de celíacos^{17,34}.

Com relação ao item “Número e validade do registro” das bebidas junto ao MAPA, 100% das amostras não apresentavam informação de registro junto ao MAPA, ou seja, NC. O registro do produto faz parte do controle sanitário e contempla a identificação do produtor e classificação da bebida.

Todas as amostras estavam irregulares também por não apresentarem a indicação quantitativa (% de polpa de fruta/vegetal) de acordo com as IN n° 17¹⁴ e 19/2013¹⁵ do MAPA, ou seja, declaração no painel principal da porcentagem de polpa de suco ou vegetal, em destaque, com caracteres em caixa alta, em porcentagem volume por volume (v/v), com uma cifra decimal, de suco integral ou polpa ou o somatório destes. A bebida ou refresco misto de frutas e vegetais tem Padrão de Identidade e Qualidade (PIQ) estabelecido. O refresco de fruta cuja matéria-prima não está especificada deve conter uma quantidade mínima de 10% volume por volume (v/v) de suco ou polpa da fruta. O refresco de vegetal cuja matéria-prima também não tem PIQ especificado deve conter uma quantidade mínima de 5% v/v de suco do vegetal. Apesar de esta IN ter sido publicada em 2013, não foram encontrados outros estudos que fizessem avaliação desta legislação de rotulagem de bebidas à base de frutas e vegetais¹⁵.

Conforme os resultados observados no presente estudo, os rótulos apresentavam irregularidades importantes em todas as amostras. A ausência de registro junto ao MAPA compromete a rastreabilidade do produto e a comunicação com o produtor. A falta da indicação quantitativa de percentual de fruta e vegetal no rótulo não auxilia o consumidor nas escolhas alimentares por melhores produtos. E o termo *detox* pode induzir o consumidor ao erro ao atribuir alegações que não são aprovadas pela legislação. Para alertar sobre o uso inadequado do termo, o MS, em 2016, desenvolveu um material informativo com o objetivo de orientar os profissionais da saúde para desmistificar e esclarecer dúvidas em relação à alimentação que reforça a falta de estudos científicos e da alegação funcional do termo *detox*. Alertaram que assim como outros sucos naturais, os sucos mistos podem ser consumidos como parte de uma alimentação saudável, entretanto é orientado que o consumo seja moderado devido à alta porcentagem de frutose nesses produtos e nos sucos mistos é aceitável a adição de outras fontes de açúcares³⁵. As falhas apresentadas nos rótulos apontam uma falta de comprometimento do papel da rotulagem na informação e divulgação para melhoria e promoção da saúde.

CONCLUSÕES

A rotulagem dispõe de informações importantes para escolha de produtos alimentícios, e o direito do consumidor à informação clara, precisa e ostensiva não foi observado nesse estudo. Todos os rótulos avaliados apresentaram alguma irregularidade, destacando-se as não conformidades pela utilização do termo *detox* e também a ausência de registro junto ao MAPA. É indispensável a continuidade das ações de fiscalização e o cumprimento da legislação pelos fabricantes, a fim de que a prevenção, a promoção e a proteção à saúde se tornem efetivos para a população.



REFERÊNCIAS

1. Ferrarezi AC, Santos KO, Monteiro M. Avaliação crítica da legislação brasileira de sucos de fruta, com ênfase no suco de fruta pronto para beber. *Rev Nutr.* 2010;23(4):667-77. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400016>
2. Nascimento C, Raupp SMM, Townsend RT, Balsan GA, Minossi V. Conhecimento de consumidores idosos sobre rotulagem de alimentos. *Rev Epidemiol Control Infect.* 2013;3(4):144-7. <https://doi.org/10.17058/reci.v3i4.4064>
3. Machado PCI, Santos AM, Uggioni PL, Fabri RK, Muller J. Labeling of packaged foods in Brazil: use of terms such as homemade, traditional, and the like. *Rev Nutr.* 2018;31(1):83-96. <https://doi.org/10.5965/24473650312017002>
4. Lobanco CM, Vedovato GM, Cano CB, Bastos DHM. Fidedignidade de rótulos de alimentos comercializados no município de São Paulo, SP. *Rev Saúde Pública.* 2009;43(3):499-505. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102009005000020>
5. Rebouças MC, Penha MFA, Cavalcante CEB, Moraes ACS. Efeito da expectativa com relação às informações sobre néctar e suco tropical de caju na aceitação do consumidor. *Conex Cienc Tecnol.* 2017;11(4):78-84. <https://doi.org/10.21439/conexoes.v11i4.877>
6. Brasil. Lei Nº 8.078, de 11 de setembro de 1990. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. *Diário Oficial União.* 12 set 1990.
7. Maas IMS, Silochi RMHQ, Casaril KBPB. Rotulagem geral e nutricional de alimentos consumidos por crianças. *Rev Faz Cienc.* 2012;16(23):81-99.
8. Brasil. Lei Nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância sanitária, e dá outras providências. *Diário Oficial União.* 27 jan 1999.
9. Brasil. Decreto lei Nº 986, de 21 de outubro de 1969. Institui normas básicas sobre alimentos. *Diário Oficial União.* 22 out 1969.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 26, de 2 de julho de 2015. Dispõe sobre os requisitos para rotulagem obrigatória dos principais alimentos que causam alergias alimentares. *Diário Oficial União.* 3 jul 2015.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 136, de 8 de fevereiro de 2017. Estabelece os requisitos para declaração obrigatória da presença de lactose nos rótulos dos alimentos. *Diário Oficial União.* 9 fev 2017.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 259, de 20 de setembro de 2002. Aprova o regulamento técnico sobre rotulagem de alimentos embalados. *Diário Oficial União.* 23 set 2002.
13. Brasil. Decreto Nº 6.871, de 4 de junho de 2009. Regulamenta a lei Nº 8.918, de 14 de julho de 1994, que dispõe sobre a padronização, a classificação, o registro, a inspeção, a produção e a fiscalização de bebidas. *Diário Oficial União.* 5 jun 2009.
14. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Instrução normativa Nº 17, de 19 de junho 2013. Complementação dos padrões de identidade e qualidade para bebidas. *Diário Oficial União.* 20 jun 2013.
15. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Instrução normativa Nº 19, de 19 de junho 2013. Complementação dos padrões de identidade e qualidade para bebidas. *Diário Oficial União.* 20 jun 2013.
16. Santos MVG, Abreu VKG, Lemos TO, Silva DS, Pereira ALF. Elaboração de néctar misto de uva e gengibre. *Brazilian J Food Res.* 2017;8(3):126-40. <https://doi.org/10.3895/rebrapa.v8n3.4464>
17. Brasil. Lei Nº 10.674, de 16 de maio de 2003. Obriga a que os produtos alimentícios comercializados informem sobre a presença de glúten, como medida preventiva e de controle da doença celíaca. *Diário Oficial União.* 19 maio 2003.
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 359, de 23 de dezembro de 2003. Aprova regulamento técnico de porções de alimentos embalados para fins de rotulagem nutricional. *Diário Oficial União.* 26 dez 2003.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 360, de 23 de dezembro de 2003. Aprova o regulamento técnico sobre rotulagem nutricional de alimentos embalados, tornando obrigatória a rotulagem nutricional. *Diário Oficial União.* 26 dez 2003.
20. Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (BR). Portaria Inmetro Nº 157, de 19 de agosto de 2002. Aprova o regulamento técnico metroológico, estabelecendo a forma de expressar o conteúdo líquido a ser utilizado nos produtos pré-medidos. *Diário Oficial União.* 20 ago 2002.
21. Mazon EMA, Rossi CA, Prado MA, Cadore S. Avaliação da rotulagem de alguns vinhos brasileiros. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2012;71(2):405-9.
22. Carneiro APG, Abreu DA, Soares DJ, Costa EA, Silva LMR, Barbosa LC et al. Avaliação da rotulagem, caracterização química, físico-química e reológica de néctares de uva comercializados na cidade de Fortaleza CE. *Alim Nutr.* 2013;24(2):241-9.
23. Fregonesi BM, Yokosawa CE, Okada IA, Massafera G, Costa TMB, Prado SPT. Polpa de açaí congelada: características nutricionais, físico-químicas, microscópicas e avaliação da rotulagem. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2010;69(3):387-95.
24. Mello AV, Abreu ES, Spinelli MGN. Avaliação de rótulos de alimentos destinados ao público infantil de acordo com as regulamentações da legislação brasileira. *J Health Sci Inst.* 2015;33(4):351-9
25. Miranda LLS, Soares CS, Almeida CAF, Almeida DKC, Gregório EL, Amaral DA. Análise da rotulagem nutricional de pães de forma com informação nutricional complementar comercializados no município de Belo Horizonte, MG. *HU Rev.* 2017;43(3):211-7. <https://doi.org/10.34019/1982-8047.2017.v43.2814>



26. Comelli C, Chiarini E, Prado SPT, Oliveira MA, Bergamini AMM. Avaliação microbiológica e da rotulagem de massas alimentícias frescas ou refrigeradas comercializadas em feiras livres e supermercados. *Alim Nutr.* 2011;22(2):251-8
27. Barros LO, Batista JS. Análise da rotulagem nutricional de barras de cereais *light* comercializadas em Fortaleza, Ceará. *Rev Nutr Vigil Saúde.* 2017;3(3):137-44. <https://doi.org/10.18540/jcecvl4iss3pp0338-0344>
28. Grandi AZ, Rossi DA. Avaliação dos itens obrigatórios na rotulagem nutricional de produtos lácteos fermentados. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2010;69(1):62-8.
29. Smith ACL, Almeida-Muradian LB. Rotulagem de alimentos: avaliação da conformidade frente à legislação e propostas para a sua melhoria. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2011;70(4):463-72.
30. Pereira JRP, Nomelini QSS, Pascoal GB, Rodrigues J, Pereira P. Análise de conformidade das informações apresentadas nos rótulos de barras de cereais e pães *light*. *Link Rev Cient.* 2014;1(9):137-55.
31. Yamashita AS, Carrijo KF. Avaliação da rotulagem de patês de diferentes marcas produzidos em indústrias com serviço de inspeção sanitária oficial comercializados no município de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. *Enc Biosf Cent Cient Conhecer.* 2014;10(19):271-83.
32. Santos MCL, Shinohara NKS, Pimentel RMM, Padilha MRDF. Rotulagem da goma de tapioca. *J Environ Anal Prog.* 2018;3(3):330-8. <https://doi.org/10.24221/jeap.3.3.2018.2085.330-338>
33. Kiszko KM, Martinez OD, Abrams C, Elbel B. The influence of calorie labeling on food orders and consumption: a review of the literature. *J Community Health.* 2014;39(6):1248-69. <https://doi.org/10.1007/s10900-014-9876-0>
34. Nadal J, Ferreira SMR, Costa IB, Schmidt ST. The principle of human right to adequate food and celiac disease: advancements and challenges. *Demetra.* 2013;8(3):411-23.
35. Ministério da Saúde (BR). Desmistificando dúvidas sobre alimentação e nutrição : material de apoio para profissionais de saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2016[acesso 20 ago 2020]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/desmistificando_duvidas_sobre_alimentacao_o_nutricao.pdf

Contribuição dos Autores

Silva EBM, Vieira VRM, Gonçalves SARO, Takahashi JA, Araújo RLB - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. 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.

Uso de adoçantes dietéticos por usuários da Atenção Básica no Sistema Único de Saúde, Brasil

Use of dietary sweeteners by SUS primary health care users in Brazil

RESUMO

Bianca Maria Santos da Paz* 

Ediná Alves Costa 

Introdução: O uso de adoçantes dietéticos vem aumentando nas últimas décadas. Considerando possíveis riscos à saúde, tais produtos encontram-se sob vigilância sanitária. **Objetivo:** Caracterizar o uso de adoçantes dietéticos pela população usuária da Atenção Básica no Sistema Único de Saúde/Brasil. **Método:** Estudo transversal, exploratório, com utilização do banco de dados da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM) - Serviços. Da amostra de 8.803 indivíduos adultos entrevistados pela PNAUM na Atenção Básica, em amostra de municípios das regiões do Brasil, aqueles autodeclarados usuários de adoçantes dietéticos formaram a subamostra da população deste estudo (1.802 usuários de adoçantes dietéticos), caracterizada segundo variáveis demográficas, socioeconômicas, estilo de vida e condições de saúde. Os dados foram analisados com o SPSS, versão 22 e análise de associação estatística com o teste do Qui-quadrado, com nível de significância de $p < 0,05$. **Resultados:** Vinte e um por cento dos entrevistados pela PNAUM declararam usar adoçantes dietéticos. O uso distribuiu-se pelas regiões com diferenças estatísticas significativas, maior proporção no Sul e menor no Centro-Oeste. A maior proporção de uso foi por mulheres, o uso foi maior nas faixas etárias mais elevadas em ambos os sexos, na escolaridade fundamental, estado civil casados, classe econômica C e autoavaliação da saúde declarada boa, seguida de nem ruim nem boa. Quanto às dietas investigadas, as mulheres também predominaram, assim como em referência a ter diabetes e depressão, enquanto entre homens predominaram hipertensão e dislipidemia. **Conclusões:** Constatou-se largo uso de adoçantes dietéticos entre os usuários da Atenção Básica/SUS. Considerando que estudos apontam possíveis malefícios à saúde relacionados a esses produtos, ações de regulação e vigilância sanitária orientadas ao seu uso racional são recomendadas.

PALAVRAS-CHAVE: Adoçantes Dietéticos; Riscos à Saúde; Vigilância Sanitária

ABSTRACT

Introduction: Dietary sweeteners have been increasingly used in recent decades. Due to their potential health risks, such products are under health surveillance. **Objective:** To characterize the use of dietary sweeteners by SUS primary healthcare users in Brazil. **Method:** This is a cross-sectional, exploratory study drawn on the PNAUM - Services database. Out of the sample of 8,803 adults interviewed by PNAUM among primary care users in a sample of municipalities in Brazilian regions, a subsample of those self-declared users of dietary sweeteners (1,802 adults) was characterized according to demographic, socioeconomic, lifestyle and health status variables. Data were analyzed using SPSS v.22 software and the statistical association was determined by the chi-square test, with a significance level of $p < 0.05$. **Results:** 21.0% of those interviewed by PNAUM stated they used dietary sweeteners. There were statistically significant differences in their use across regions, with the highest proportion in the South and the lowest in the Midwest. Women were found to be the highest users, and, for both sexes, the use was higher in the older age groups as well as among those who were married, with elementary schooling, in

Instituto de Saúde Coletiva,
Universidade Federal da Bahia
(UFBA), Salvador, BA, Brasil

* E-mail: bpaz@ufba.br

Recebido: 12 dez 2020
Aprovado: 11 maio 2021



the “C” economic class and whose self-rated health was good, followed by those with neither good nor bad self-rated health. Women were also found to prevail among the followers of the investigated diets and among those with diabetes and depression, whereas among men those with hypertension and dyslipidemia were more prevalent. **Conclusions:** A wide use of diet sweeteners was shown among SUS primary healthcare users. Since studies point to potential health-damaging effects of such products, the need for regulation and health surveillance actions towards their rational use is urged.

KEYWORDS: Dietary Sweeteners; Health Risks; Health Surveillance

INTRODUÇÃO

O Brasil vem experimentando, nas últimas três décadas, importantes transformações no seu perfil epidemiológico, com significativas mudanças nas taxas de morbimortalidade, em contextos de desenvolvimento econômico-social, avanços nas políticas sociais e de saúde e mudanças no estilo de vida. As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) respondem por cerca de 75% das mortes e perda de qualidade de vida, mas as taxas dessas doenças vêm declinando em função de ações governamentais específicas¹, inclusive com acordos com a indústria de alimentos para que reduzam o teor de sal em alimentos processados e eliminem as gorduras trans².

Observa-se, neste contexto, crescimento do interesse por estética e culto ao corpo que leva pessoas a se submeterem a dietas restritivas³, nem sempre sob orientação profissional⁴, incluindo uso de adoçantes e outros produtos dietéticos. Conforme a Associação Brasileira de Indústrias de Alimentos Dietéticos e para Fins Especiais (Abiad), em 2004, estimava-se que existiam cerca de 120 indústrias dedicadas à produção de alimentos *diet* e *light*, representando cerca de 3% a 5% de todos os alimentos vendidos no país, movimentando algo em torno de 3 bilhões de dólares⁵. Em 2009, esse valor já estava triplicado⁶.

Apesar da ampla utilização dos adoçantes dietéticos e de sua regulamentação sanitária, pesquisadores afirmam não haver, ainda, informações definitivas de sua inocuidade para a saúde dos consumidores diretos ou indiretos - lactentes de mães ou fetos de gestantes em uso desses adoçantes^{7,8}. Segundo Bruyère et al.⁹, não foram identificados benefícios ou riscos relacionados ao consumo de edulcorantes intensos durante a gravidez, em termos de saúde materna, parâmetros obstétricos ou de saúde do recém-nascido.

Autores sugerem efeitos supostamente prejudiciais ao organismo^{10,11,12}, o que desperta a atenção para possíveis riscos no uso dos adoçantes dietéticos. Suez et al.¹² atribuíram a esses adoçantes o aumento do risco de intolerância à glicose em humanos e ratos, mediada pela modulação da composição e função da microbiota intestinal pelos adoçantes. Kimata¹³ relatou a ocorrência de forte reação alérgica em crianças após o consumo da folha da estêvia. Há contra-indicação do aspartame para portadores de fenilcetonúria (PKU)¹⁴. Gardner et al.¹⁵ observaram que o aumento no consumo dos produtos contendo adoçante dietético não se refletiu na redução do uso de produtos adoçados com açúcar, acreditando haver um efeito compensatório ou mudanças no controle do apetite.

Organismos responsáveis pela proteção da saúde - Organização Mundial da Saúde (OMS), *Food and Drug Administration*, Autoridade Europeia para Segurança Alimentar e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - não fazem objeção ao uso de adoçantes dietéticos, mas recomendam moderação, respeito aos limites diários estabelecidos pela OMS e alternância do tipo utilizado¹⁶. Com base no código de ética profissional, o Conselho Federal de Nutricionistas (CFN) recomenda, para a prescrição, análise técnico-científica, respeito aos limites de ingestão diária aceitável (IDA) e observação da indicação clínica¹⁷.

Considerando possíveis riscos à saúde, tais produtos estão sob vigilância sanitária, cujas ações orientam-se à avaliação e ao controle de riscos relacionados a produtos, às tecnologias e aos serviços de saúde e de interesse da saúde¹⁸.

Devido à natureza essencialmente preventiva da função que exerce, a vigilância sanitária lida tanto com o conceito de risco epidemiológico, enquanto probabilidade de ocorrência de um evento em coletivos humanos expostos a determinado fator de risco e por certo tempo de observação, quanto com o risco como possibilidade de ocorrência de eventos que poderão provocar danos à saúde, situações em que muitas vezes não se pode precisar qual o evento e até mesmo se algum ocorrerá¹⁹.

Em que pese o consumo de adoçantes vir sendo mundialmente estudado, até 2016 apenas nove países apresentavam dados científicos a nível nacional, sobre o uso desses produtos dietéticos²⁰. No Brasil, onde os produtos dietéticos vêm sendo largamente aceitos e consumidos, foi realizado um inquérito de base populacional 2008-2009²⁰, que encontrou uma prevalência de uso de adoçantes artificiais estimada em 7,6% e de uso concomitante com açúcar em 5,1%. Aproximadamente 20,0% dos idosos e indivíduos no maior quartil de renda eram os maiores consumidores de adoçantes artificiais, no país.

Identificou-se dois outros estudos sobre o uso de adoçantes entre adultos com 20 anos ou mais: Zanini et al.²¹, na cidade de Pelotas, encontrou prevalência de uso maior em mulheres, pessoas com idade maior que 29 anos, pele clara, maior preferência por sacarina e ciclamato e 98% de uso de adoçantes na forma líquida. Geraldo e Silva²², em estudo realizado com amostra constituída por funcionários de universidades públicas do estado de São Paulo, estimaram prevalência maior entre mulheres de 40 a 59 anos, casados e pessoas com mais de 12 anos de estudo, renda de cinco a 10 salários mínimos e praticantes de atividades



físicas duas a três vezes por semana. Concluíram que o perfil do consumidor de adoçantes e alimentos dietéticos é especialmente de pessoas com excesso de peso ou dificuldades para manter o peso, não diabéticos e não hipertensos.

Tais achados suscitaram o seguinte questionamento: como se caracteriza o uso de adoçantes dietéticos na população usuária da Atenção Básica (AB) no Sistema Único de Saúde (SUS)? Assim, definiu-se como objetivo deste estudo caracterizar o perfil dos usuários de adoçantes dietéticos entre a população usuária da AB/SUS, nas regiões do Brasil, segundo variáveis demográficas, socioeconômicas, estilo de vida e estado de saúde.

MÉTODO

Trata-se de estudo exploratório, descritivo, de corte transversal, realizado com dados da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM), componente Serviços. A PNAUM foi instituída pelo Ministério da Saúde - Portaria do Ministério da Saúde (MS) nº 2.077, de 17 de setembro de 2012²³ - e teve dois componentes de abrangência nacional: um inquérito populacional²⁴ e o componente serviços, um estudo transversal, exploratório, de natureza avaliativa, cuja produção de dados foi realizada entre 2014 e 2015. O método do componente serviço está descrito, minuciosamente, em Álvares et al.²⁵.

A amostra da PNAUM foi composta por 600 municípios, representativos das regiões do Brasil, que constituem domínios do estudo, com um levantamento de informações numa amostra de serviços de AB/SUS, na qual se fez observação direta dos serviços farmacêuticos e entrevistas com uma amostra de usuários aí sorteados, entre outros entrevistados²⁵. As entrevistas foram realizadas por entrevistadores capacitados, com questionário específico por categoria de entrevistado. A PNAUM foi aprovada pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde (Parecer nº 398.131/2013), esclarecendo aos entrevistados os objetivos da pesquisa e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Este estudo utilizou o banco de dados da PNAUM, no que se refere aos usuários adultos acima de 18 anos que se encontravam nos serviços de AB/SUS e que foram sorteados para serem entrevistados. No respectivo questionário constava a pergunta: você faz uso de algum adoçante na sua dieta? Os participantes que responderam afirmativamente foram selecionados do banco de dados, compondo a subamostra de usuários da AB/SUS do presente estudo.

Manteve-se a palavra adoçante, que foi utilizada no questionário da PNAUM, por ser a palavra comumente usada no Brasil em referência ao adoçante dietético, termo técnico do produto.

Para este trabalho, selecionou-se do banco de dados da PNAUM um conjunto de variáveis relativas a características socioeconômicas e demográficas dos usuários (região, sexo, faixa etária, escolaridade, estado civil e classe econômica segundo a Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa - ABEP, utilizada pela PNAUM); estilo de vida (prática de exercício físico ou esporte,

uso de fumo e dietas) e estado de saúde (problemas de saúde autorreferidos e autoavaliação de saúde).

Os dados foram processados com o programa *Statistical Package for Social Science for Windows* (SPSS), versão 22, módulo de análise para amostras complexas, utilizado pela PNAUM, com a finalidade de correção de eventuais vieses amostrais²⁵. Para a análise de associação estatística aplicou-se o teste do Qui-quadrado, com nível de significância de $p < 0,05$ ²⁶.

RESULTADOS

Dos 8.803 usuários na AB/SUS entrevistados pela PNAUM, 21,0% (1.802) declararam usar adoçantes dietéticos; suas características demográficas e socioeconômicas são apresentadas na Tabela 1.

O uso de adoçante dietético distribuiu-se pelas regiões observando-se diferenças estatísticas significantes, com maior proporção de uso na Sul e menor na Centro-Oeste. A proporção de uso por mulheres foi maior do que a de homens nas regiões e no Brasil. O uso foi maior nas faixas etárias mais elevadas; entre as mulheres na faixa etária 40-59 anos e entre os homens na faixa etária de 60 anos ou mais, com diferenças estatísticas significantes entre as regiões.

No que concerne à escolaridade, a proporção de usuários de adoçantes dietéticos foi maior entre as pessoas com nível de escolaridade fundamental e mais elevada no Centro-Oeste e menor no Sul. Nesta variável, não se observaram diferenças estatisticamente significantes entre as regiões.

No que se refere ao estado civil, a proporção de usuários de adoçantes dietéticos na AB/SUS foi maior entre os homens casados na Região Sul e entre as mulheres casadas no Sudeste, com diferenças estatísticas significantes entre as regiões.

Quanto à classe econômica codificada, houve um predomínio no uso de adoçante dietético entre as pessoas da classe C, mulheres e homens, com maior proporção de uso no Centro-Oeste e diferenças estatísticas significantes entre as regiões.

As características dos usuários de adoçantes dietéticos em relação ao estilo de vida e à dieta constam da Tabela 2. Cerca de um terço das mulheres e um pouco menos dos homens declararam ter praticado exercícios físicos ou esportes nos últimos três meses antes da entrevista. O maior percentual foi encontrado no Sul e o menor no Norte, em ambos os sexos, sem diferenças estatísticas significantes entre as regiões.

No que se refere ao tabagismo, 8,9% das mulheres e 11,7% dos homens usuários de adoçantes dietéticos declararam fumar atualmente; o maior percentual entre os homens foi encontrado no Sul (16,3%) e, entre as mulheres, no Nordeste (9,8%), contudo, as diferenças entre as regiões não foram estatisticamente significantes.

Quanto a dietas, 43,0% das mulheres usuárias de adoçantes declararam fazer dieta para perder peso; esse percentual ultrapassou os 50,0% no Norte. Entre os homens, a proporção foi de 25,0% no Brasil e o uso mais elevado no Centro-Oeste (47,0%), observando-se diferenças estatísticas significantes entre as regiões.



Tabela 1. Características socioeconômicas e demográficas dos usuários de adoçantes dietéticos, na Atenção Básica/Sistema Único de Saúde, por região do Brasil. PNAUM, 2015 - Serviços (n = 1.802).

Variáveis	Norte		Nordeste		Centro-Oeste		Sudeste		Sul		Brasil	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Número (n) de usuários de adoçantes dietéticos e percentual (%) ponderado por região do Brasil												
Nº de usuários	289	18,7	397	23,6	200	13,2	430	23,5	486	24,1	1802	21,0
F	229	78,4	316	76,4	155	77,1	342	78,1	376	77,0	1418	77,3
M	60	21,6	81	23,6	45	22,9	88	21,9	110	23,0	384	22,7
Características dos usuários de adoçantes dietéticos (%) e intervalo de confiança (IC)												
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Sexo												
F	78,4	72,7-83,1	76,4	70,5-81,4	77,1	69,2-83,5	78,1	72,9-82,6	77,0	72,0-81,3	77,3	74,5-79,9
M	21,6	16,9-27,3	23,6	18,6-29,5	22,9	16,5-30,8	21,9	17,4-27,1	23,0	18,7-28,0	22,7	20,1-25,5
Faixa etária												
F												
18-39	38,7	32,0-45,7	23,9	18,2-30,6	26,4	18,6-35,9	21,1	16,3-26,9	22,3	17,5-28,0	23,3	20,4-26,4
40-59	39,2	32,5-46,3	46,2	39,0-53,5	42,4	33,2-52,2	41,2	35,0-47,8	42,4	36,4-48,7	43,0	39,4-46,6
60 ou +	22,1	16,8-28,5	30,0	23,7-37,1	31,2	22,9-40,9	37,6	31,5-44,2	35,2	29,5-41,4	33,8	30,4-37,3
M												
18-39	2,1	0,5-8,2	12,4	6,2-23,5	17,8	7,8-35,8	7,5	3,3-16,0	16,3	9,3-27,0	11,4	7,9-16,2
40-59	47,9	34,8-61,4	35,9	24,4-49,4	30,5	16,8-48,8	47,9	35,7-60,3	42,0	31,2-53,6	42,0	35,4-48,8
60 ou +	49,9	36,6-63,2	51,6	38,6-64,5	51,7	34,4-68,6	44,7	32,8-57,2	41,7	31,1-53,2	46,6	39,9-53,4
Escolaridade codificada												
Analfabeto												
F	5,9	3,3-10,3	17,2	12,3-23,4	7,4	3,6-14,5	6,4	3,9-10,2	13,2	9,5-18,2	11,4	9,3-13,9
M	14,8	7,3-27,6	16,8	8,9-29,2	7,7	1,9-25,9	5,4	1,8-15,4	20,1	12,3-31,1	13,3	9,3-18,6
Fundamental												
F	50,2	43,2-57,2	52,5	45,2-59,6	59,7	49,9-68,8	58,8	52,3-65,0	48,0	41,8-54,2	53,8	50,1-57,3
M	65,6	52,3-76,8	63,7	50,4-75,2	71,8	53,6-84,9	60,8	48,3-72,0	53,5	42,0-64,6	60,4	53,7-66,8
Médio												
F	33,5	27,2-40,4	25,3	19,6-32,0	25,3	17,8-34,5	30,2	24,6-36,4	28,4	23,0-34,4	28,2	25,1-31,6
M	18,6	11,0-29,7	18,1	10,1-30,3	20,0	9,4-37,4	25,9	16,7-38,0	19,3	11,9-29,7	21,2	18,2-27,2
Superior												
F	10,4	6,8-15,5	5,1	2,7-9,3	7,6	3,8-14,6	4,7	2,7-8,1	10,5	7,2-14,9	6,6	5,1-8,5
M	1,1	0,1-7,3	1,4	0,3-7,7	0,5	0,1-3,8	7,9	3,6-16,6	7,1	3,0-15,8	5,1	2,9-8,7
Estado civil												
Solteiro												
F	20,3	15,3-26,4	19,8	14,8-26,0	17,9	11,5-26,8	13,5	9,8-18,3	14,0	10,3-18,9	16,0	13,6-18,8
M	18,0	9,8-30,7	10,8	5,0-21,8	28,5	15,0-47,4	5,5	2,2-12,9	7,9	3,7-16,3	9,1	6,2-13,4
Casado												
F	51,8	44,7-58,7	47,6	40,5-54,9	54,3	44,5-63,7	59,2	52,7-65,4	53,4	47,1-59,5	53,7	50,1-57,3
M	44,7	31,8-58,4	64,9	51,6-76,2	59,6	41,4-75,5	61,8	49,2-73,1	69,3	57,9-78,8	63,9	57,2-70,1
União estável												
F	19,0	14,0-25,3	14,8	10,3-20,7	12,7	7,4-21,1	9,6	6,4-14,3	7,4	4,7-11,5	11,2	9,1-13,7
M	12,4	5,8-24,5	10,8	5,0-21,9	3,8	0,5-22,7	13,5	6,9-24,6	5,8	2,3-13,7	10,3	6,8-15,3
Divorciado / separado												
F	3,2	1,6-6,0	5,1	2,8-9,2	7,6	4,0-14,0	7,4	4,7-11,6	10,5	7,3-14,8	7,3	5,7-9,3
M	12,4	6,0-24,0	9,4	4,1-20,1	8,0	2,4-23,8	17,4	9,7-29,2	11,4	5,8-21,4	12,8	8,8-18,1
viúvo												
F	5,7	3,3-9,9	12,6	8,5-18,5	7,5	3,9-14,0	10,2	7,0-14,8	14,7	10,8-19,6	11,8	9,6-14,3
M	12,4	5,8-24,7	4,1	1,0-14,9	-	-	1,8	0,3-11,7	5,6	2,1-13,6	3,9	2,0-7,5
Classe econômica codificada												
F												
A e B	9,6	6,2-14,4	5,8	3,3-10,0	10,9	6,3-18,1	16,1	12,0-21,3	30,1	24,7-36,2	16,0	13,7-18,7
C	48,3	41,3-55,3	38,7	32,0-45,9	67,3	57,7-75,7	51,8	45,2-58,2	60,4	54,1-66,3	50,3	46,7-53,9
D e E	42,2	35,4-49,3	55,5	48,2-62,5	21,8	14,7-31,0	32,1	26,2-38,7	9,5	6,4-13,9	33,7	30,2-37,3
M												
A e B	5,9	2,2-14,7	9,1	4,0-19,4	18,1	8,0-35,9	22,8	14,2-34,4	34,5	24,4-46,1	20,5	15,7-26,3
C	51,1	37,7-64,3	44,0	31,6-57,2	60,0	41,9-75,7	49,9	37,6-62,2	58,7	47,1-69,4	50,7	43,9-57,4
D e E	43,0	30,2-56,9	46,9	34,1-60,0	21,9	10,5-40,1	27,3	17,5-40,1	6,9	2,8-15,6	28,8	22,9-35,6

Fonte: PNAUM - Serviços²³.

F: Feminino; M: Masculino; p-valor < 0,05.



Mais de 87,0% das mulheres do estudo declararam evitar o consumo de sal e a Região Sudeste apresentou proporção maior. Entre os homens, o percentual encontrado foi de 82,6% no país; entre as regiões, o Norte alcançou o maior percentual e o menor foi no Sul.

Mais de 88,0% das usuárias de adoçantes dietéticos no Brasil declararam fazer dieta para reduzir o consumo de gorduras, o maior percentual foi no Nordeste; entre os homens, foi 78,0% e o maior percentual no Norte. Observou-se variação entre as regiões, em ambos os sexos, com proporção maior entre as mulheres. As diferenças estatísticas entre as regiões foram significantes.

No referente à dieta para reduzir o consumo de açúcar, no país, a proporção de mulheres foi 90,0% e a região com o maior percentual foi a Nordeste. Aproximadamente 85,0% dos homens declararam fazer tal dieta, no Norte, verificou-se o maior percentual. Contudo, não houve diferenças estatísticas significantes entre as regiões.

A Tabela 3 apresenta algumas características das condições de saúde dos usuários de adoçantes na AB/SUS. Mais de 59,0% das mulheres e cerca de 63,0% dos homens referiram ter hipertensão diagnosticada por profissional de saúde. As maiores proporções de hipertensão referida foram de mulheres no Sudeste e de homens no Nordeste. Sem diferenças estatísticas significantes entre as regiões.

Os percentuais dos que afirmaram ter dislipidemia foram bem próximos entre mulheres (41,8%) e homens (42,5%). Nas Regiões Nordeste e Centro-Oeste, os percentuais foram mais elevados entre as mulheres e, no Sudeste, entre os homens. Verificaram-se diferenças estatísticas significantes entre as regiões.

Mais de 28,0% das mulheres usuárias de adoçantes dietéticos afirmaram ser portadoras de diabetes e mais de 10,0% dos homens. Encontraram-se percentuais mais elevados no Centro-Oeste em ambos os sexos e diferenças estatisticamente significantes entre as regiões do país.

A depressão foi um problema de saúde referido por 25,8% das mulheres e por 17,6% dos homens. Em todas as regiões, os percentuais de mulheres que declararam ter esta doença foram sempre mais altos que os dos homens e maiores na Região Sul para ambos os sexos. Verificaram-se diferenças estatísticas significantes entre as regiões do país.

Quanto à autoavaliação de saúde, predominou a declaração de saúde boa, em percentuais muito próximos entre mulheres (42,6%) e homens (41,5%); seguiu-se saúde nem boa nem ruim, em percentuais igualmente próximos. O percentual de declaração de saúde ruim foi maior entre os homens no país e nas regiões, exceto na Centro-oeste, tendo o Nordeste revelado os maiores percentuais para ambos os sexos. Não se observaram diferenças estatísticas significantes entre as regiões do Brasil.

Considerando que o uso de adoçantes dietéticos pode estar associado a ter diabetes, buscou-se comparar os dois grupos: usuários de adoçantes que declararam ter diabetes diagnosticado por profissional de saúde e os que afirmaram não ter a doença (Figura). Na AB/SUS, 38,9% dos usuários de adoçantes dietéticos afirmaram ter diabetes, os demais (61,1%) referiram não ter a doença.

Conforme a Figura, mulheres com diabetes diagnosticada por profissional de saúde ocuparam maiores percentuais do que

Tabela 2. Características dos usuários de adoçantes dietéticos, na Atenção Básica/Sistema Único de Saúde, por região do Brasil, quanto a estilo de vida e dietas. PNAUM, 2015 (n = 1.802).

Variáveis	Norte		Nordeste		Centro-Oeste		Sudeste		Sul		Brasil	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Nos últimos 3 meses, praticou exercício físico ou esporte												
F	25,4	19,8-31,9	27,0	21,1-33,8	42,3	33,1-52,1	30,2	24,6-36,4	44,4	38,3-50,7	33,0	29,7-36,4
M	15,6	8,4-27,1	20,3	11,9-32,5	23,2	11,7-40,8	30,4	20,2-42,9	48,0	36,8-59,4	30,8	25,0-37,3
Fuma atualmente												
F	2,6	1,2-5,8	9,6	6,1-14,9	8,8	4,5-16,4	9,1	6,0-13,7	8,7	5,9-12,8	8,9	7,0-11,2
M	9,2	3,5-22,1	11,0	4,9-22,7	3,6	0,7-17,6	10,0	4,7-20,3	16,3	9,5-26,5	11,7	8,0-16,8
Faz dieta para perder peso												
F	51,2	44,1-58,1	34,8	28,3-42,0	45,4	36,0-55,3	48,1	41,7-54,7	43,6	37,5-49,8	43,0	39,4-46,6
M	32,7	21,5-46,2	12,2	6,0-23,3	47,0	30,3-64,5	32,4	21,8-45,2	26,7	18,0-37,8	25,0	19,7-31,2
Evita consumo de sal												
F	88,8	83,5-92,5	83,7	77,8-88,4	86,0	77,6-91,6	91,7	87,5-94,6	86,8	82,1-90,4	87,7	85,2-89,9
M	81,0	68,1-89,6	86,5	74,8-93,3	83,7	66,0-93,2	81,7	70,2-89,5	78,9	68,0-86,8	82,6	76,9-87,1
Faz dieta para reduzir o consumo da gordura												
F	89,7	84,6-93,3	90,8	86,0-94,1	85,1	76,6-90,9	88,0	83,0-91,6	86,3	81,5-90,0	88,4	85,9-90,5
M	85,8	73,9-92,8	79,1	66,2-88,0	68,7	50,1-82,7	78,1	66,1-86,8	76,6	65,5-84,9	78,1	71,9-83,2
Faz dieta para reduzir o açúcar												
F	90,1	85,2-93,5	92,8	88,3-95,6	82,3	73,4-88,7	90,0	85,2-93,3	87,8	83,2-91,3	90,0	87,7-91,9
M	95,5	85,9-98,7	88,5	77,3-94,6	84,3	66,4-93,6	86,1	74,9-92,8	76,2	65,0-84,7	84,7	79,2-88,9

Fonte: PNAUM - Serviços²³.

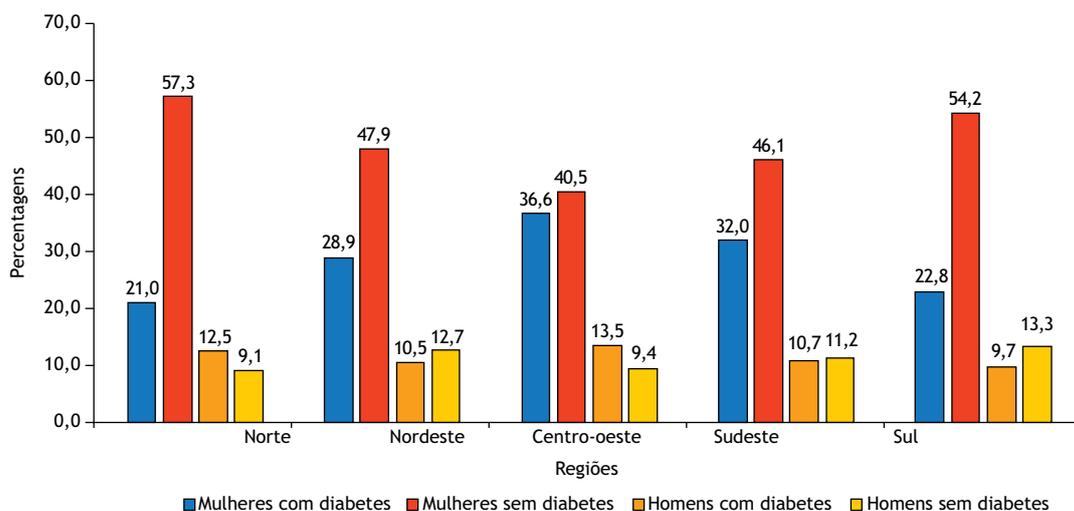
F: Feminino; M: Masculino; p-valor < 0,05.



Tabela 3. Condições de saúde referidas pelos usuários de adoçantes dietéticos, na Atenção Básica/Sistema Único de Saúde, por região do Brasil. PNAUM - 2015 (n = 1.802).

Variáveis	Norte		Nordeste		Centro-Oeste		Sudeste		Sul		Brasil	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Hipertensão												
F	39,0	32,4-46,1	57,7	50,5-64,7	53,3	43,5-62,8	65,0	58,6-70,9	57,7	51,4-63,7	59,3	55,7-62,8
M	45,7	32,8-59,2	70,5	57,3-81,0	65,6	47,2-80,3	58,9	46,4-70,4	60,5	49,0-71,1	62,7	56,0-68,9
Dislipidemia (colesterol/triglicérides altos)												
F	39,4	32,8-46,5	46,4	39,3-53,6	46,0	36,5-55,8	42,0	35,7-48,5	35,8	30,0-42,0	41,8	38,2-45,4
M	25,3	15,8-37,9	40,6	28,4-54,1	32,3	18,5-50,2	48,2	36,1-60,6	41,5	30,8-53,0	42,5	35,9-49,4
Diabetes mellitus												
F	21,0	16,4-26,6	28,7	23,3-34,7	36,6	28,8-45,2	32,0	26,9-37,6	22,8	18,5-27,7	28,3	25,5-31,3
M	12,5	8,8-17,4	10,5	7,1-15,1	13,5	8,6-20,5	10,7	7,6-14,8	9,7	6,9-13,4	10,6	8,8-12,7
Depressão												
F	9,8	6,5-14,5	22,1	16,7-28,7	19,0	12,5-27,7	23,5	18,4-29,4	37,4	31,6-43,7	25,8	22,7-29,1
M	9,0	3,8-19,7	14,8	7,9-26,3	13,2	4,9-30,7	17,3	9,7-29,0	23,6	15,1-34,9	17,6	13,1-23,4
Auto avaliação de saúde												
Muito boa												
F	5,5	3,2-9,5	6,0	3,3-10,5	11,9	6,7-20,2	10,1	6,7-14,9	7,5	4,8-11,4	8,0	6,2-10,3
M	-	-	4,1	1,0-14,9	3,6	0,7-17,6	9,4	4,4-19,0	5,3	2,0-13,5	6,1	3,5-10,3
Boa												
F	51,2	44,2-58,2	36,8	30,1-44,0	41,8	32,6-51,7	42,7	36,4-49,3	48,1	41,9-54,3	42,6	39,1-46,2
M	48,9	35,7-62,3	25,9	16,2-38,6	39,9	24,0-58,2	50,2	38,0-62,5	48,1	36,9-59,4	41,5	35,5-48,3
Nem ruim nem boa												
F	35,3	28,8-42,3	44,2	37,2-51,4	36,7	27,9-46,4	39,0	32,9-45,5	35,2	29,5-41,4	39,4	35,9-43,0
M	42,1	29,6-55,7	57,0	43,8-69,3	51,8	34,4-68,7	30,3	20,1-42,8	30,5	21,0-42,0	40,1	33,6-47,0
Ruim												
F	6,9	4,2-11,1	11,7	7,7-17,3	6,3	2,9-13,0	6,4	3,9-10,3	7,2	4,5-11,3	8,2	6,4-10,5
M	9,0	3,6-20,7	12,8	6,3-24,5	4,7	1,2-16,7	8,0	3,3-18,0	11,3	5,6-21,2	10,3	6,8-15,3
Muito ruim												
F	1,1	0,3-4,0	1,4	0,5-4,1	3,4	1,1-9,5	1,3	0,5-3,7	1,6	0,6-4,2	1,5	0,8-2,5
M	-	-	0,2	0,0-1,4	-	-	2,1	0,4-10,8	4,9	1,7-13,4	2,0	0,8-4,9

Fonte: PNAUM - Serviços²³.
F: Feminino; M: Masculino; p-valor < 0,05.



Fonte: PNAUM - Serviços²³.

Figura. Uso de adoçantes dietéticos por mulheres e homens com e sem diabetes, em percentagem, na Atenção Básica/Sistema Único de Saúde, por região do Brasil. PNAUM - Serviços (n = 1.802).



os homens em todas as regiões, nesta ordem: Centro-Oeste, Sudeste, Nordeste, Sul e Norte. Todavia, em todas as regiões, verificaram-se percentuais mais elevados de usuárias de adoçantes dietéticos autodeclaradas não diabéticas. Entre os homens usuários de adoçantes que declaram ter diabetes, o maior percentual também foi no Centro-Oeste, seguido do Norte, Sudeste e Nordeste com taxas semelhantes (10,7% e 10,5% respectivamente) e ligeiramente menor no Sul.

DISCUSSÃO

As principais características dos usuários da AB/SUS que declararam usar adoçantes dietéticos revelaram predomínio de mulheres, maior prevalência nas faixas etárias mais elevadas, entre os que declararam escolaridade fundamental, ser casado e pertencer à classe econômica C. Observou-se distribuição desigual no uso desses produtos entre as regiões, com maior proporção no Sul e menor no Centro-Oeste.

Algumas variáveis pesquisadas para indicar estilo de vida e hábitos mostraram maior proporção de prática de exercício físico entre os usuários de adoçantes dietéticos (33,0% mulheres e 30,8% homens) comparada aos usuários da AB/SUS em geral (25,3% mulheres e 28,5% homens²⁷). A proporção dos que se declararam fumantes (11,7% homens e 8,9% mulheres) foi menor do que a encontrada no conjunto de usuários da AB/SUS²⁷ (11,3% mulheres e 19,8% homens) e mais elevada do que no Vigitel/2016, no sexo feminino²⁸. Neste estudo, a maior proporção entre os homens foi no Sul e entre as mulheres, no Nordeste. Na AB/SUS em geral²⁷, as maiores proporções de homens e mulheres fumantes foi no Sul, tal como em dietas de redução de sal, gorduras e açúcar.

Sobre as condições de saúde, os homens apresentaram maiores proporções de referência a diagnóstico de hipertensão e dislipidemia, enquanto as mulheres, de diabetes e de depressão. A pesquisa Vigitel/2016²⁸ encontrou, nas capitais e no Distrito Federal, maior frequência de hipertensão em mulheres (27,5% versus 23,6% homens). Em ambos os sexos, a frequência aumentou com a idade e entre aqueles com menor nível de escolaridade (0 a 8 anos de estudo). No caso da diabetes, tal como neste estudo, a maior frequência encontrada pelo Vigitel foi entre mulheres, 9,9%, enquanto entre os homens foi 7,8%.

Chama a atenção que a maior parte dos usuários de adoçantes avaliou sua saúde como boa e nem ruim nem boa, seguindo-se a saúde ruim. No estudo de Guibu et al.²⁷, o conjunto dos usuários da AB/SUS avaliou sua saúde como muito boa, boa ou nem ruim nem boa.

Constatou-se que mais de 54,0% dos usuários de adoçantes dietéticos não receberam prescrição para o uso. Entre os que receberam, em mais de 76,0% dos casos o prescritor foi o médico. Sinaliza-se a importância de cuidado no uso de adoçantes, que são produtos com informações complexas e fórmulas associadas e ainda poucos estudos científicos indicando o consumo adequado e a prática segura para a prescrição. O uso requer orientações específicas, mas os rótulos ainda não apresentam informações

suficientes para suprir essa necessidade²⁹. Isto pode indicar que muitas pessoas os usam sem os devidos esclarecimentos.

Parece ser elevada a prevalência de 21,0% de uso de adoçantes dietéticos encontrada neste estudo, que é um pouco maior do que a prevalência de 19% na população de Pelotas/RS, conforme Zanini³⁰. Na população brasileira, Monteiro et al.²⁰ estimaram o uso de adoçantes artificiais em 7,6% e o uso concomitante com açúcar em 5,1%.

Esses achados denotam o forte crescimento da comercialização e consumo de adoçantes e produtos dietéticos nos últimos anos⁵, especialmente na zona urbana (8,5%) e nas Regiões Sudeste e Sul (9,5%), mas o açúcar (85,7%) ainda é preferido pelos brasileiros²⁰. Como motivações para o uso de adoçantes dietéticos, citam-se a dificuldade em manter o peso corporal, a economia de calorias e o desejo de evitar engordar²². O presente trabalho é o primeiro estudo nacional sobre o tema na população usuária da AB/SUS.

Os maiores percentuais de uso de adoçantes nas faixas etárias mais elevadas, mulheres de 40-59 anos e homens acima de 60 anos aproximam-se aos de Zanini et al.²¹, que estimaram o uso em 3,7 vezes maior em idosos comparados à faixa-etária de 20-29 anos. Outros estudos também encontraram maior uso entre pessoas de idades mais avançadas^{20,22}.

Estudos publicados no Brasil e em outros países apresentaram resultados de pesquisas que mostraram o uso de adoçantes dietéticos por gestantes e indiretamente até por lactentes e pela população intrauterina, visto que tem sido detectada a presença dessas substâncias no leite materno^{31,32,33,34}. Esses achados são relevantes para contribuir com as reflexões sobre riscos e regulação sanitária desses produtos, especialmente pelo possível uso indiscriminado e em fases delicadas da vida. Este estudo não conferiu destaque a gestantes, eventualmente entrevistadas.

Rother et al.³¹ observaram que lactantes que amamentam exclusivamente e que consomem bebidas contendo sucralose e acessulfame K apresentavam tais adoçantes no leite materno. Concluíram que os bebês amamentados por mães que fazem uso desses adoçantes ingerem, por conseguinte, os referidos produtos. As autoras alertaram para a possibilidade de resultados subestimados no referente ao consumo infantil, visto que o uso materno de produtos contendo adoçantes dietéticos ocorre em ocasiões diversas e ao longo de vários dias; alertaram também para possíveis potenciais implicações metabólicas para as crianças expostas.

Esse alerta serve tanto à sociedade em geral como, em especial, aos estudiosos e profissionais de saúde, incluindo os da vigilância sanitária, posto que, de acordo com Araújo et al.³³, a nutrição é crucial na programação intrauterina para o risco de estabelecimento de doenças futuras. Além disso, estes autores referiram que estudos com animais sob consumo de adoçantes dietéticos (em particular o aspartame) por longo prazo, durante o período perigestacional, obtiveram resultados positivos para a indução de fenótipo adverso predisponente ao desenvolvimento



de doenças metabólicas em fases posteriores da vida, embora a extrapolação para humanos exija estudos criteriosos.

No que se refere à escolaridade, neste estudo a maior proporção de uso de adoçantes ocorreu entre os que declararam escolaridade fundamental, o que divergiu de outros estudos que encontraram as maiores proporções entre os usuários com 12 ou mais e 16 ou mais anos de estudo^{21,22}. Assinalem-se as distintas populações desses estudos: a primeira, usuários da AB/SUS, entre os quais predomina a escolaridade fundamental; a segunda, moradores da zona urbana da cidade de Pelotas²¹, e a última, funcionários de universidades públicas do estado de São Paulo²².

Neste estudo, a maioria dos usuários de adoçantes de ambos os sexos era casada. Geraldo e Silva²² encontraram cerca de 61% de casados entre os entrevistados que referiram consumir adoçantes. Contudo, o oposto foi observado no trabalho de Zanini et al.²¹, a maioria dos usuários de adoçantes não era casada.

Os resultados quanto à classe econômica também divergem de outros achados. No presente estudo, a maioria dos usuários de adoçantes dietéticos no Brasil pertencia à classe C da ABEP, em ambos os sexos. Zanini et al.²¹ encontraram maior proporção de usuários desses adoçantes nas classes econômicas mais altas. Monteiro et al.²⁰ observaram que o uso exclusivo de açúcar para adoçar alimentos decaiu à medida que a renda *per capita* aumenta, inclusive com uso menos frequente do açúcar nas Regiões Sul e Sudeste, em comparação com as demais. Precisa-se atentar que o estudo de Zanini et al.²¹ foi realizado na Região Sul do Brasil, reconhecida por melhores indicadores socioeconômicos, ao passo que a amostra deste estudo foi constituída por usuários da AB/SUS e que a classe econômica C abrange 55% da população usuária da AB/SUS²⁷.

No tocante a algumas características referentes ao estilo de vida e dieta, constatou-se que a proporção dos que declararam ter praticado exercício físico ou esporte nos últimos três meses, mulheres (33,0%) e homens (30,8%), foi superior à encontrada entre os usuários da AB/SUS em geral, dos quais as mulheres eram 25,3% e os homens 28,5%²⁷. No estudo de Geraldo e Silva²², os indivíduos que realizavam exercício físico duas a três vezes por semana eram os que mais consumiam adoçantes, mas as autoras ressaltaram que o consumo de adoçantes não é determinante para a prática de exercícios físicos, uma vez que nem todos consumidores foram considerados ativos.

A relação entre o uso de adoçantes ou outros produtos dietéticos e a boa saúde requer investigações. Pessoas associam o uso de produtos dietéticos/light à saudabilidade³⁵, porém estudos identificaram referências de pessoas que relacionam sintomas físicos desagradáveis ao uso de adoçantes^{22,36}. Ademais, Sylvestsky et al.³⁴ compreenderam que pais de crianças em geral não percebem os adoçantes dietéticos como seguros para seus filhos e frequentemente não reconhecem que alimentos e bebidas comuns contenham adoçantes em sua composição. Diante disso, esses autores apoiaram a otimização da rotulagem e a implementação de abordagens que ampliem o conhecimento dos pais sobre a composição de alimentos e bebidas. Um rótulo seguro

deve proporcionar bom entendimento sobre um produto, predispondo o consumidor à escolha consciente durante a compra de um alimento, o que exige da vigilância sanitária maior atenção no que se refere aos rótulos e à comunicação com a sociedade, com a finalidade de melhor orientá-la.

No presente trabalho, as proporções de usuários de adoçantes dietéticos declarantes de dieta para perder peso (43,0% mulheres e 25,0% homens), redução do consumo de sal (87,7% mulheres e 82,6% homens), de gordura (88,4% mulheres e 82,6% homens) e de açúcar (90,0% mulheres e 84,7% homens) foram bem mais elevadas que as encontradas no conjunto dos usuários da AB/SUS²⁷ e as mulheres representaram percentagens sempre maiores que os homens em todas as dietas inquiridas. Até o momento não foram encontrados estudos nacionais de base populacional sobre os usuários de adoçantes dietéticos que abrangessem dietas específicas isoladamente, como nesta pesquisa, exceto no que se refere às dietas para perda de peso.

Pesquisadores³⁷ referiram que, até o momento, não encontraram suporte consistente para afirmar os benefícios no uso de adoçantes não nutritivos para controle de peso e ainda que dados observacionais sugerem uma possível associação entre o uso rotineiro destes adoçantes e seus derivados e o aumento do risco cardiometabólico e do índice de massa corporal (IMC).

Um estudo em Pelotas encontrou associação direta e significativa entre o estado nutricional e o uso de adoçantes dietéticos, e o excesso de peso constituiu a segunda morbidade mais frequente²¹. Em estudo realizado em São Paulo, a maioria dos entrevistados informou utilizar adoçantes dietéticos para a manutenção do peso²². Porém, há controvérsias quanto ao uso de adoçantes para perder peso, posto que pesquisas referiram relatos de aumento no IMC entre os que utilizam tais produtos^{34,38,39}.

Um inquérito nacional 2008-2009 identificou ingestão diária energética mais elevada na população que referiu usar açúcar de mesa, quando comparada às pessoas que só usam adoçantes artificiais²⁰. Em São Paulo, na comparação entre usuários e não usuários de adoçantes, a densidade energética dietética teve valores menos expressivos entre os que usavam o produto; todavia, no que se referiu ao consumo energético total e de macronutrientes (carboidratos, gorduras e proteínas), não houve diferenças⁴⁰. Estes achados podem ter relação com os de Geraldo e Silva²², cujos entrevistados disseram usar adoçantes para compensar posterior ingestão de alimentos mais calóricos. Também pode relacionar-se com os de Ruanpeng et al.³⁹, que informam ser autores da primeira meta-análise que associa o consumo regular de refrigerante artificialmente adoçado ao aumento geral do risco de sobrepeso e obesidade.

Hoffmann et al.³⁸ observaram que tanto uma alimentação excessivamente rica em glicose quanto o uso de adoçantes dietéticos possuem mecanismos orgânicos particulares que predispõem seus usuários ao aparecimento de problemas metabólicos que podem desencadear o surgimento de obesidade e/ou diabetes e, por esse motivo, os autores aconselharam moderação no uso de ambos os produtos.



O uso indiscriminado de adoçantes dietéticos é preocupante bem como a disseminação destes produtos em alimentos variados, até nos que já contêm açúcar ou nos lácteos acrescidos de lactase, reação que origina glicose, cuja ingestão é desaconselhável a diabéticos. Assim, o uso de adoçantes dietéticos nestes tipos de produtos seria dispensável. Tais informações técnicas oferecem vantagens a consumidores e fabricantes de produtos alimentícios. A divulgação de informações de cunho técnico também auxilia no controle de riscos à saúde, podendo ampliar o diálogo entre a vigilância sanitária, a população e os produtores de alimentos.

Sobre as condições de saúde dos usuários de adoçantes dietéticos no presente estudo, a hipertensão foi a mais prevalente das patologias autorreferidas, seguida por: dislipidemia, depressão e diabetes. Entre os homens, a depressão revelou-se em maior proporção do que a diabetes, achado que atrai a atenção para a necessidade de realização de pesquisas envolvendo tal temática. Na AB/SUS como um todo, também a hipertensão foi em maior proporção, seguida de: dislipidemia, depressão e diabetes²⁷.

Estudos supõem haver busca pelo uso de adoçantes dietéticos por portadores de hipertensão arterial. No estudo de Cotta et al.⁴, a substituição do açúcar pelo adoçante artificial por pessoas com hipertensão arterial foi de 15,40%. Outro estudo com portadores de hipertensão arterial internados em um hospital da Região Centro-Oeste estimou a prevalência no uso de adoçantes em 12,28%⁴¹.

Entre os usuários de adoçantes, mais de 40,0% afirmaram ter recebido diagnóstico de dislipidemia. A relação entre o uso de adoçantes dietéticos e o perfil lipídico requer investigação. Segundo Bruyère et al.⁹, a maioria dos estudos observacionais não indicou efeitos dos adoçantes sobre o perfil lipídico; outros estudos relataram a substituição de açúcares por aspartame com redução nas concentrações plasmáticas de triglicérides, porém esses pesquisadores consideraram ser esses dados muito limitados para conclusões sobre o efeito benéfico do aspartame no perfil lipídico humano. Neste estudo, encontrou-se um menor percentual de referência a ter diabetes comparado ao dos que declararam não ter a doença (61,1%). Resultados que corroboram com o estudo de Geraldo e Silva²², no qual os usuários de adoçantes dietéticos não diabéticos também eram a maioria (90,2%). Cotta et al.⁴ verificaram substituição do açúcar por adoçantes artificiais em 90,0% dos diabéticos. O uso dos edulcorantes sacarina sódica e ciclamato de sódio predominou^{22,29}. Estes edulcorantes parecem ser os preferidos pelas populações estudadas, inclusive hipertensos, mas, devido ao sódio que contêm, a falta de informação pode representar um fator de risco à saúde destes últimos usuários.

Como visto, os resultados encontrados, em ambos os sexos, apontam para percentuais significantes de uso de adoçantes por pessoas que têm diagnóstico médico de depressão. Indivíduos com depressão tendem a uma menor adesão às orientações nutricionais para evitar o consumo de doces e açúcares⁴². Constata-se a necessidade de investigar a relação entre a ingestão frequente de bebidas contendo adoçantes dietéticos e o aumento nos riscos de depressão⁴³.

A autoavaliação da saúde neste estudo demonstrou maior indicação de saúde boa ou nem ruim nem boa, todavia encontrou-se entre

as mulheres percentuais semelhantes de referência a saúde ruim e muito boa. Em Guibu et al.²⁷, mais de 55% dos usuários da AB/SUS avaliaram sua saúde como boa ou muito boa, em quase todas as regiões, exceto no Nordeste (47,5%), onde 42,1% avaliaram como nem boa nem ruim. Considera-se que a escolaridade exerce efeitos sobre a autoavaliação do estado de saúde, na medida em que o indivíduo de maior escolaridade apresenta melhor percepção da própria saúde, sendo maior a prevalência de cuidados em realizar exames médicos preventivos com o aumento dos anos de estudo⁴⁴. No presente estudo, os que se declararam analfabetos foram cerca de 11,4% das mulheres e 13,3% dos homens.

Constatou-se que a prescrição de adoçante dietético é bem limitada, pois a maioria (54,3%) dos usuários desses produtos declarou não ter recebido prescrição, tampouco orientação para o uso. Entre os que receberam prescrição, o médico foi o principal prescritor e o nutricionista, em proporção bem menor. Essa questão é relevante, face às recomendações existentes, entre as quais o CFN recomenda indicação clínica e orientação para o uso adequado¹⁷. Mas a preferência pelo sabor doce parece inata no ser humano. A busca por este sabor, aliada ao desejo de evitar ingestão de calorias proporcionadas pelos açúcares, pode estar relacionada à ampliação do uso de adoçantes⁹.

A literatura traz indicativos de que o uso dos adoçantes dietéticos não pode ser indiscriminado e requer cuidados dos profissionais de saúde e da instituição de regulação e vigilância sanitária. Mas é importante ressaltar que não se encontram nos rótulos os teores de edulcorantes presentes em cada produto alimentício, o que impossibilita o cálculo destes pelos nutricionistas. Consequentemente, não se pode determinar a quantidade ingerida pelos usuários, em certo período.

O consenso entre especialistas é que mais estudos são necessários para informar à sociedade sobre possíveis riscos e eventuais benefícios desses produtos³⁶. Há que se considerar também as descobertas sobre falhas nos rótulos de produtos alimentícios^{45,46}, o que também pode constituir risco à saúde uma vez que denota desacordo dos rótulos com a legislação sanitária⁴⁷, podendo influenciar numa escolha equivocada por parte do consumidor.

CONCLUSÕES

O estudo evidenciou largo uso de adoçantes dietéticos entre os usuários da AB/SUS. Em face das questões para a saúde que o uso de adoçantes dietéticos suscita - inclusive indicativas de riscos -, sugere-se moderação no uso desses produtos, enquanto não se tem respostas mais conclusivas sobre a sua inocuidade. Por essa razão, defende-se ações e instrumentos de regulação e vigilância sanitária orientados ao seu uso racional.

A ampliação dos esforços em investigações científicas sobre o tema também deve ser considerada como um investimento em proteção da saúde, especialmente dos grupos mais vulneráveis como as crianças, gestantes, idosos e portadores de determinadas patologias.

Possíveis limitações do estudo incluem o fato de não ser interrogada a preferência por tipos de adoçantes, dado útil para



prescrições nutricionais, mas não investigado em razão de características do estudo e sua população. Também, não foi possível investigar o estado nutricional, face à crescente prevalência de excesso de peso no país, o que parece induzir ao uso de adoçantes. Ademais, a amostra constituída de usuários da AB/SUS presentes nos serviços, quando possivelmente buscavam

atendimento para algum problema de saúde, pode ser considerada um fator influenciador nos resultados, posto que pode se refletir sobre certas características dos usuários e perfil epidemiológico, com elevados percentuais de referências a doenças/condições crônicas possivelmente superestimados, diferentemente da população geral.

REFERÊNCIAS

1. Malta DC, França E, Abreu DMX, Perillo RD, Salmen MC, Teixeira RA et al. Mortality due to noncommunicable diseases in Brazil, 1990 to 2015, according to estimates from the global burden of disease study. *Sao Paulo Med J.* 2017;135(3):213-21. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2016.0330050117>
2. Ministério da Saúde (BR). Termo de compromisso N° 5, de 26 de novembro de 2018. Termo de compromisso que firmam entre si a união, por intermédio do Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Associação Brasileira das Indústrias da Alimentação (ABIA), Associação Brasileira das Indústrias de Refrigerantes e de Bebidas Não Alcoólicas (ABIR), Associação Brasileira das Indústrias de Biscoitos, Massas Alimentícias e Pães & Bolos Industrializados (Abimapi) e Associação Brasileira de Laticínios (Viva Lácteos) para o estabelecimento de metas nacionais para a redução do teor de açúcares em alimentos industrializados no Brasil. *Diário Oficial União.* 27 nov 2018.
3. Almeida JZ, Carvalho KM, Sampaio HAC. Adoçantes artificiais: interrelações positivas e negativas com as doenças crônicas não transmissíveis. *Rev Bras Nutr Clin.* 2005;3(2):77-82.
4. Cotta RMM, Schott M, Azeredo CM, Franceschini SCC, Priore SE, Dias G. Hábitos e práticas alimentares de hipertensos e diabéticos: repensando o cuidado a partir da atenção primária. *Rev Nutr.* 2009;22(6):823-35. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732009000600004>
5. Oliveira PB, Franco LJ. Consumo de adoçantes e produtos dietéticos por indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, atendidos pelo sistema único de saúde em Ribeirão Preto. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(5):455-62. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302010000500005>
6. Associação Brasileira de Indústrias de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres - Abiad. *Peso: um estudo exclusivo do consumo brasileiro por níveis de peso.* São Paulo: Associação Brasileira de Indústrias de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres; 2011[acesso 24 out 2014]. Disponível em: <http://www.abiad.org.br>
7. Natividade DP, Rodrigues DCGA, Vieira VS. Xenobióticos: frequência da inserção na dieta dos adoçantes artificiais com destaque para o aspartame, ciclamato de sódio e sacarina sódica: possíveis efeitos adversos. *Rev Praxis.* 2011;3(5):71-6. <https://doi.org/10.25119/praxis-3-5-982>
8. Halldorson TI, Strom M, Petersen SB, Oliven SF. Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59,334 danish pregnant women. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):626-33. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28968>
9. Bruyère O, Ahmed SH, Atlan C, Belegaude J, Bortolotti M, Canivenc-Lavier MC et al. Review of the nutritional benefits and risks related to intense sweeteners. *Arch Public Health.* 2015;73:1-10. <https://doi.org/10.1186/s13690-015-0092-x>
10. Torloni MR, Nakamura UM, Megale A, Sanchez VHS, Mano C, Fusaro AS et al. O uso de adoçantes na gravidez: uma análise dos produtos disponíveis no Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(5):267-75. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032007000500008>
11. Nettleton JA, Lutsey PL, Wang Y, Lima JA, Michos ED, Jacobs Jr DR. Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care.* 2009;32(4):688-94. <https://doi.org/10.2337/dc08-1799>
12. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* 2014;514:181-6. <https://doi.org/10.1038/nature13793>
13. Kimata H. Anaphylaxis by stevioside in infants with atopic eczema. *Allergy.* 2007;62(5):565-6. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01317.x>
14. American Dietetic Association - ADA. Position of the american dietetic association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc.* 2004;104(2):255-75. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2003.12.001>
15. Gardner C. Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives: a scientific statement from the american heart association and the american diabetes association. *Diabetes Care.* 2012;35(8):1798-808. <https://doi.org/10.2337/dc12-9002>
16. Saunders C, Padilha PC, Lima HT, Oliveira LM, Queiroz JA, Theme MLM. Revisão de literatura sobre recomendações de utilização de edulcorantes em gestantes portadoras de diabetes mellitus. *Femina.* 2010;38(4):179-84.
17. Conselho Federal de Nutricionistas - CFN. Recomendação CFN N° 3, de 29 de fevereiro de 2016. Sucralose. Brasília: Conselho Federal de Nutricionistas; 2016[acesso 14 abr 2017]. Disponível em: <http://www.cfn.org.br/index.php/recomendacao-cfn-no-32016-sucralose/>
18. Costa EA, Souto AC. Área temática de vigilância sanitária. In: Paim JS, Almeida Filho N. *Saúde coletiva: teoria e prática.* Rio de Janeiro: MedBook; 2014. p. 369-96.



19. Costa EA. Fundamentos da vigilância sanitária. In: Costa EA, organizador. *Vigilância sanitária: temas para debate*. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2009. p. 11-36.
20. Monteiro LS, Hassan BK, Rodrigues PRM, Yokoo EM, Sichieri R, Pereira RA. Use of table sugar and artificial sweeteners in Brazil: national dietary survey 2008-2009. *Nutrients*. 2018;10(3):1-11. <https://doi.org/10.3390/nu10030295>
21. Zanini RV, Araújo CL, Martínez-Mesa J. Utilização de adoçantes dietéticos entre adultos em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: um estudo de base populacional. *Cad Saúde Pública*. 2011;27(5):924-34. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2011000500010>
22. Geraldo APG, Silva MEMP. Nonnutritive sweeteners in Brazil: current use and associated factors. *J Hum Growth Dev*. 2016;26(3):297-306. <https://doi.org/10.7322/jhgd.122760>
23. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 2.077, de 17 de setembro de 2012. Institui a pesquisa nacional sobre acesso, utilização e promoção do uso racional de medicamentos no Brasil (PNAUM). *Diário Oficial União*. 18 set 2012.
24. Mengue SS, Bertoldi AD, Boing AC, Tavares NUL, Pizzol TSD, Oliveira MA et al. Pesquisa nacional sobre acesso, utilização e promoção do uso racional de medicamentos (PNAUM): métodos do inquérito domiciliar. *Rev Saúde Pública*. 2016;50(Supl.2):1-11. <https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2016050006156>
25. Álvares J, Alves MCGP, Escuder MML, Almeida AM, Izidoro JB, Guerra JAA et al. Pesquisa nacional sobre acesso, utilização e promoção do uso racional de medicamentos: métodos. *Rev Saúde Pública*. 2017;51(Supl.2):1-9. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051007027>
26. Teixeira PM. Sobre o significado da significância estatística. *Acta Med Port*. 2018;31(5):238-40. <https://doi.org/10.20344/amp.9375>
27. Guibu IA, Moraes JC, Guerra Junior A, Costa E, Acúrcio FA, Costa K et al. Main characteristics of patients of primary health care services in Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2017;55(Supl.2):1-13. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051007070>
28. Ministério da Saúde (BR). *Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
29. Guerra TRB. Adoçantes e doenças crônicas: revisão de literatura. *Cad Estudos Pesq*. 2019;23(49):24-31.
30. Zanini RV. *Prevalência de utilização de adoçantes dietéticos: um estudo de base populacional [dissertação]*. Pelotas: Universidade Federal de Pelotas; 2010.
31. Rother KI, Sylvestsky AC, Walter PJ, Garraffo HM, Fields DA. Pharmacokinetics of sucralose and acesulfame-potassium in breast milk following ingestion of diet soda. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(3):466-70. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001817>
32. Brugnera VF, Baruffi R, Panatto E. Utilização dos adoçantes durante a gestão e lactação. *Pindorama*. 2012;2(2):1-13.
33. Araújo JR, Martel F, Keating E. Exposure to non-nutritive sweeteners during pregnancy and lactation: impact in programming of metabolic diseases in the progeny later in life. *Reprod Toxicol*. 2014;49:196-201. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.09.007>
34. Sylvestsky AC, Greenberg M, Zhao X, Rother KI. What parents think about giving nonnutritive sweeteners to their children: a pilot study. *Int J Pediatr*. 2014;2014:1-5. <https://doi.org/10.1155/2014/819872>
35. Viane J. Consumer behaviour towards light products in Belgium. *Brit Food J*. 1997;99(3):105-13. <https://doi.org/10.1108/00070709710168941>
36. European Food Safety Authority - EFSA. Report of the meetings on aspartame with national experts question. EFSA Technical Report. 19 maio 2010.
37. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ*. 2017;189(28):E929-39. <https://doi.org/10.1503/cmaj.161390>
38. Hoffmann B, Ronan G, Haspula D. Why zero-calorie sweeteners can still lead to diabetes, obesity: common artificial sweeteners shown to change how the body processes fat and energy. *Faseb J*. 2018;32(1 Supl.1).
39. Ruanpeng D, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Harindhanavudhi T. Sugar and artificially sweetened beverages linked to obesity: a systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2017;110(8):513-20. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx068>
40. Tavares CF. *Densidade energética da dieta e ingestão energética total segundo consumo de adoçantes e ou alimentos procesados com adoçantes [dissertação]*. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2013.
41. Weisseheimer FL. *Incidência de hipertensão arterial em uma capital brasileira: estudo de base populacional [dissertação]*. Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso; 2011.
42. Jacondino CB, Closs VE, Gomes I, Schwanke CHA. Adesão à dieta por idosos com síndrome metabólica assistidos na estratégia saúde da família: frequência e associação com depressão. *Sci Med*. 2016;26(3):1-11.
43. Guo X, Park Y, Freedman ND, Sinha R, Hollenbeck AR, Blair A et al. Sweetened beverages, coffee and tea and depression risk among older US adults. *PLoS One*. 2014;9(4):1-7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094715>
44. Barata RB. *Como e por que as desigualdades sociais fazem mal à saúde*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2016.
45. Silva NR, Falcone APM, Lima MS. Análise da adequação da rotulagem de produtos alimentícios regionais de acordo com a legislação no município de Cuité/PB. In: *Anais do 23º Congresso Brasileiro de Nutrição*; São Paulo, Brasil. São Paulo: Associação Brasileira de Nutrição; 2014.
46. Garcia MR, Lopes RL, Daiuto ER. Conformidade de rótulos de alimentos consumidos por crianças e valor nutricional. In: *Anais do 23º Congresso Brasileiro de Nutrição*; São Paulo, Brasil. São Paulo: Associação Brasileira de Nutrição; 2014.



47. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa.
Resolução RDC Nº 259, de 20 de setembro de 2002. Aprova

o regulamento técnico sobre rotulagem de alimentos embalados. Diário Oficial União. 21 set 2002.

Contribuição dos Autores

Paz BMS, Costa EA - 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.

Qualidade microscópica de alfaces (*Lactuca sativa* L.) oriundas de diferentes formas de cultivo e minimamente processadas comercializadas em municípios das regiões nordeste e metropolitana do estado de São Paulo

Microscopic quality of lettuce (*Lactuca sativa* L.) from different cultivation forms and minimally processed marketed in municipalities in the northeast and metropolitan regions of the state of São Paulo

Elaine Cristina de Mattos^{1,*} 

Jaqueline Pereira Santana¹ 

Nathália Oliveira Sgarbosa^{II} 

Rute Dal Col¹ 

Vilma Menezes dos Santos

Gaiotto Daros¹ 

Sonia de Paula Toledo Prado^{II} 

RESUMO

Introdução: Atualmente, a alface (*Lactuca sativa* L.) destaca-se por ser a folhosa mais consumida no Brasil. Em saúde pública, grande parte dos agentes etiológicos de enfermidades entéricas é veiculada por meio de hortaliças, legumes e frutas contaminadas. **Objetivo:** Verificar a qualidade de alfaces, através da análise microscópica, comparando os resultados dos diferentes tipos de cultivo e da alface minimamente processada. **Método:** Foram analisadas 84 amostras de alfaces produzidas por três métodos de cultivo (tradicional, orgânico, hidropônico) e alfaces minimamente processadas, comercializadas em municípios das regiões nordeste e metropolitana do estado de São Paulo. Realizou-se primeiramente a pesquisa de matérias estranhas macroscópicas e, para verificar a presença de estruturas parasitárias e outras matérias estranhas microscópicas, foi utilizada a técnica de sedimentação espontânea. **Resultados:** Os resultados revelaram que as amostras de alfaces dos três tipos de cultivo apresentaram alta ocorrência de matérias estranhas (total de 87,0% de amostras positivas), bem como presença de parasitas (total de 20,0% de amostras positivas). Em relação às alfaces minimamente processadas, a porcentagem de positividade para presença de matérias estranhas e parasitas foi de 58,0%. **Conclusões:** Os resultados do presente estudo alertam para a importância dos procedimentos de higienização dos diferentes tipos de cultivo de alface previamente ao seu consumo. Em relação às alfaces minimamente processadas, os resultados demonstram que devem ser tomadas ações corretivas no processo de sanitização por parte dos produtores e/ou comerciantes. Quanto às análises laboratoriais, ainda se faz necessário o aprimoramento constante de métodos analíticos que possibilitem melhor detecção de parasitas em alimentos.

PALAVRAS-CHAVE: Alface; Parasitas; Controle de Qualidade; Microscopia; Análise de Alimentos

ABSTRACT

Introduction: Currently, lettuce (*Lactuca sativa* L.) stands out for being the most consumed vegetable in Brazil. In public health, most etiologic agents of enteric diseases are transmitted through contaminated fruits and vegetables. **Objective:** To verify the quality of lettuces, through microscopic analysis, comparing the results of the different types of cultivation and processing. **Method:** 84 samples of lettuce produced by three cultivation methods (traditional, organic, hydroponic) and minimally processed lettuce, commercialized in municipalities in the northeast and metropolitan regions of the state of São Paulo, were analyzed. The research of macroscopic foreign matter was first carried out; later, to verify the presence of parasitic structures and other microscopic foreign matter, a spontaneous sedimentation technique was used. **Results:** The results revealed

^I Núcleo de Ciências Químicas e Bromatológicas, Centro de Laboratório Regional de Santo André, Instituto Adolfo Lutz, Santo André, SP, Brasil

^{II} Núcleo de Ciências Químicas e Bromatológicas, Centro de Laboratório Regional de Ribeirão Preto, Instituto Adolfo Lutz, Ribeirão Preto, SP, Brasil

* E-mail: elaine.mattos@ial.sp.gov.br



that the lettuce samples of the three types of cultivation showed a high occurrence of foreign matter (total of 87.0% positive samples), as well as the presence of parasites (total of 20.0% positive samples). Regarding minimally processed lettuce, the percentage of positivity for the presence of foreign matter and parasites was 58.0%. For this type of product, lower rates were expected, given that they are products previously cleaned and ready for consumption. **Conclusions:** The results of the present study alert to the importance of cleaning procedures for different types of lettuce cultivation prior to consumption. Regarding minimally processed lettuces, the results show that corrective actions must be taken in the sanitation process by producers and / or traders. As for laboratory analysis, it is still necessary to constantly improve analytical methods that enable better detection of parasites in food.

KEYWORDS: Lettuce; Parasites; Quality Control; Microscopy; Food Analysis

INTRODUÇÃO

Atualmente, a alface (*Lactuca sativa* L.) destaca-se por ser a folhosa mais consumida no Brasil e a 3ª hortaliça em maior volume de produção, perdendo apenas para a melancia e o tomate, segundo a Associação Brasileira do Comércio de Sementes e Mudanças e os dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)^{1,2}.

A alface é reconhecida como um alimento rico em vitaminas, minerais e fibras que são essenciais para o funcionamento do organismo. Possui também propriedades terapêuticas, sendo identificada como componente de uma dieta saudável. Outro fator que favorece a preferência é o seu preço acessível^{3,4}.

No Brasil, a área plantada de hortaliças folhosas é estimada em 174.061 ha, sendo que 49,9% (86.867 ha) são de alface, 22,8% (39.685 ha) de rúcula, 15,3% (26.631 ha) de repolho e 6,1% (10.774 ha) de couve. Do total de alface produzida, 55% são da variedade crespa, 22% da variedade americana, 11% da alface lisa e 9% da alface mimosa. A variedade americana apresenta maior durabilidade pós-colheita e isso contribuiu para abrir mercado para utilização em redes de *fast food*⁵.

Existem pelo menos quatro sistemas produtivos de alface no Brasil: o cultivo tradicional, o sistema orgânico em campo aberto, o cultivo protegido no sistema hidropônico e no solo. Os quatro sistemas diferem entre si em vários aspectos de manejo da cultura e também no manuseio pós-colheita⁶.

O cultivo de alface a campo no sistema tradicional é o mais importante em termos de área e de produção, concentrando-se geralmente perto dos grandes centros urbanos (em canteiros a campo). Há produtores especializados no cultivo de folhosas que produzem alface de forma contínua na mesma área durante o ano, com ou sem rotação de culturas, e também pequenos produtores que possuem apenas alguns canteiros de alface juntamente com outras espécies de hortaliças. O custo da alface em cultivo tradicional é relativamente baixo quando comparado com outras hortaliças, como o tomate, o pimentão e o pepino híbrido⁶.

O método orgânico surgiu como alternativa ao sistema agroindustrial e utiliza técnicas modificadas, como: adubação orgânica, adubação verde, defensivos como caldas, óleos e extratos naturais, dentre outros processos singulares em prol de uma produção saudável^{7,8}.

Hidroponia é um conjunto de técnicas de cultivo de plantas sem uso do solo, de forma que os nutrientes minerais essenciais são fornecidos às plantas através de uma solução nutritiva balanceada para atender as necessidades nutricionais das mesmas. Entre as vantagens da hidroponia, destacam-se a maior produtividade das culturas, precocidade, melhor qualidade dos produtos e lucratividade⁹.

A produção de vegetais minimamente processados, denominados também de *fresh cut*, ocorre pelo conjunto de etapas de processamento pós-colheita, no qual é feita a seleção, a lavagem, o descascamento, o corte e a embalagem. Essa nova categoria de produção é altamente desejada pelos consumidores, visto que o produto se encontra fresco e muitas vezes apto para consumo imediato. Entretanto, esses processos precisam ser realizados de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF), pois sua contaminação e deterioração podem ocorrer facilmente em qualquer etapa, comprometendo a qualidade e segurança dos alimentos frescos¹⁰.

A contaminação de alfaces, tanto por microrganismos quanto por matérias estranhas, pode ocorrer desde o cultivo até a comercialização. O uso de água contaminada para a irrigação das hortas e sanitização das hortaliças, a contaminação do solo por adubação alternativa, as falhas das condições higiênico-sanitárias de manipuladores, o transporte e o armazenamento inadequado favorecem essa condição^{11,12,13}.

Em saúde pública, grande parte dos agentes etiológicos de enfermidades entéricas é veiculada através de hortaliças, legumes e frutas contaminadas, que são ingeridos em sua maioria crus, o que constitui fator de maior relevância na epidemiologia das enteroparasitoses¹⁴.

A verificação da presença de enteroparasitas, especialmente em hortaliças, é de grande importância em saúde pública, pois fornece subsídios para a vigilância sanitária sobre a qualidade destes produtos e indica condições em que foram cultivadas¹⁴.

A atuação integrada entre os Laboratórios de Saúde Pública e órgãos de controle como as Vigilâncias Sanitária, Epidemiológica e Ambiental, contribui para as investigações de surtos e fiscalização das BPF, em benefício da promoção da segurança dos consumidores¹⁵.



Importante ressaltar que, apesar de amplamente difundidos no país, os vegetais minimamente processados não possuem legislações verticais (específicas para um determinado produto) que definam seu padrão de identidade e qualidade, nem mesmo aquelas que norteiam a sua produção, armazenamento e comercialização¹⁶.

Em 2009, o Governo do Estado de São Paulo, através da Resolução da Secretaria de Agricultura e Abastecimento (SAA) nº 42, de 19 de junho de 2009, recomendou a Norma Técnica para Produtos Hortifrutícolas Minimamente Processados e Frescos Cortados¹⁷, de âmbito estadual e de caráter não obrigatório. Essa resolução reconhece que a falta de legislação vertical para os produtos minimamente processados deixa o produtor desamparado quanto aos critérios de qualidade e demais aspectos desses produtos. Além disso, sua falta pode colocar os consumidores em risco já que esses produtos sofrem manipulação e necessitam de padrões de higiene¹⁶. Diante do exposto, o presente trabalho teve como proposta verificar a qualidade de alfaces, por meio da análise microscópica, comparando os resultados dos diferentes tipos de cultivo e processamento.

MÉTODO

Foram analisadas 84 amostras de alfaces (*Lactuca sativa* L.) predominantemente da variedade crespa e, na ausência dessas, foram analisadas as variedades americana, lisa e mimosa. As alfaces foram originadas de três métodos de cultivo e um de processamento: tradicional (26 amostras), orgânico (11 amostras), hidropônico (23 amostras) e minimamente processado (24 amostras).

As amostras foram adquiridas no período de abril de 2016 a outubro de 2018 em supermercados, hortas e feiras livres das cidades de Santo André (São Paulo) e Ribeirão Preto (São Paulo). O critério de escolha dos estabelecimentos foi feito de forma aleatória.

Estabeleceu-se como unidade amostral para a aquisição um pé de alface, independentemente do seu peso ou tamanho, ou uma embalagem fechada. Para amostras de mesma marca foram escolhidos lotes e prazos de validades diferentes.

As amostras em seus respectivos invólucros foram devidamente identificadas e acondicionadas individualmente em sacos de polietileno de primeiro uso, sem contato manual, mantidas sob refrigeração e analisadas nos Laboratórios de Microscopia de Alimentos dos Centros de Laboratórios Regionais - Instituto Adolfo Lutz de Santo André VIII e Ribeirão Preto VI.

Realizou-se primeiramente a pesquisa de matérias estranhas macroscópicas por meio do método macroanalítico, preconizado pelo *Food and Drug Administration Technical Bulletin* nº 5, removendo-se as folhas individuais e examinando cada uma em busca de sujidades. Em caso positivo para presença de insetos, foi verificado se estavam vivos ou mortos¹⁸.

Em seguida, para verificar a presença de estruturas parasitárias e outras matérias estranhas microscópicas, foi utilizada a

técnica baseada no método desenvolvido por Matosinhos et al.¹⁹, com alteração no tempo estimado de sedimentação espontânea que passou para 24 h em cálice cônico.

As amostras foram pesadas (50 g cada) em béquer de 2 L. Em seguida adicionou-se às folhas de alface 200 mL de glicina 1 M. O conjunto foi agitado manualmente por 3 min com o auxílio de bastão de vidro. Em seguida separou-se o líquido da amostra transferindo para um cálice de sedimentação, sendo deixado em repouso por 24 h. Decorrido o tempo de sedimentação, o sobrenadante foi descartado com auxílio de uma pipeta, deixando-se um sedimento de cerca de 10 mL, transferindo-o para um tubo de centrífuga de 15 mL. O cálice de sedimentação foi lavado com 5 mL de água destilada, adicionada ao mesmo tubo e centrifugado a 2.500 rpm por 5 min. Com auxílio da pipeta Pasteur, descartou-se o sobrenadante e apenas o sedimento foi deixado. Homogeneizou-se manualmente e com a pipeta transferiu-se uma pequena quantidade de sedimento para uma lâmina de vidro, corando com solução de Lugol. A leitura das lâminas foi realizada em microscópio óptico, com aumento de 100X e 400X.

Os dados obtidos foram compilados em Excel® para análise descritiva e os gráficos foram elaborados utilizando-se o GraphPad Software®, por meio do qual foi feita uma análise estatística de acordo com Teste de Tukey para comparação múltipla, com a finalidade de comparar as frequências observadas e verificar se houve diferença estatisticamente significativa entre as proporções de amostras em desacordo. Adotou-se o nível de significância de 0,05% ($p < 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As matérias estranhas encontradas nas análises macroanalíticas foram grãos de terra, insetos vivos da ordem Hemiptera (afídeos ou pulgões), lesmas vivas e lagartas vivas e seus excrementos, sendo em porcentagens de 7,7% na tradicional, 18,0% na orgânica, 26,0% na hidropônica e 8,3% na minimamente processada. Para este último tipo de amostra, essa porcentagem correspondeu à presença de grãos de terra.

Nas análises microanalíticas, considerando todos os tipos de cultivo e processamento, 87,0% das amostras foram positivas para ao menos um tipo de matéria estranha, sendo que a mais encontrada foi fragmento de inseto, presente em 73,0% das amostras. Parasitas classificados como ancilostomídeos e strongiloides foram encontrados em 20,0% das amostras, dado bastante preocupante considerando os riscos de doenças que os mesmos podem causar.

A Tabela permite comparar os resultados das frequências de amostras analisadas dos três tipos de cultivo e a minimamente processada, para a presença de matérias estranhas.

Verificou-se que, para os tipos de cultivo tradicional e hidropônico, houve alta frequência de amostras (> 50,0%) com quantidades de 1 a 30 para inseto inteiro, fragmentos de inseto, larva de vida livre e ovo de inseto. Para larva de inseto, nenhuma amostra



Tabela. Resultado da frequência das amostras de alfaces analisadas, de acordo com o tipo de cultivo e processamento, para a presença de matérias estranhas nas análises microscópicas.

Matéria estranha		Frequência de amostras			
		Tradicional	Orgânico	Hidropônico	Minimamente processado
Inseto inteiro	0	15,0%	27,0%	13,0%	92,0%
	1-30	85,0%	64,0%	74,0%	8,0%
	> 30	-	9,0%	13,0%	-
Fragmentos de inseto	0	8,0%	18,0%	4,0%	75,0%
	1-30	81,0%	73,0%	74,0%	25,0%
	> 30	11,0%	9,0%	22,0%	-
Ácaro	0	58,0%	64,0%	22,0%	88,0%
	1-30	42,0%	36,0%	74,0%	12,0%
	> 30	-	-	4,0%	-
Larva de vida livre	0	35,0%	55,0%	13,0%	88,0%
	1-30	50,0%	45,0%	78,0%	12,0%
	> 30	15,0%	-	9,0%	-
Larva de inseto	0	70,0%	82,0%	65,0%	88,0%
	1-30	30,0%	18,0%	35,0%	12,0%
	> 30	-	-	-	-
Ovo de inseto	0	35,0%	55,0%	26,0%	75,0%
	1-30	61,0%	45,0%	70,0%	25,0%
	> 30	4,0%	-	4,0%	-
Parasitas	0	65,0%	82,0%	78,0%	96,0%
	1-30	31,0%	18,0%	22,0%	4,0%
	> 30	4,0%	-	-	-

Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

apresentou quantidade maior que 30, independentemente do tipo de alface. Para as amostras de alface minimamente processada, constatou-se que as frequências para presença de matérias estranhas foram bem menores.

A Figura 1 mostra os resultados para presença de fragmentos de inseto, tipo de matéria estranha mais encontrada nas amostras, nas alfaces analisadas.

Nas amostras de cultivo tradicional, fragmentos de insetos estiveram presentes em 92,0% das alfaces, destacando que uma amostra apresentou 404 fragmentos de insetos na alíquota analisada, ponto que ficou fora da curva, portanto não está mostrado na Figura 1.

Para o cultivo orgânico, esse tipo de matéria estranha foi encontrado em 82,0%, sendo que uma amostra apresentou 378 fragmentos de inseto, ponto que também ficou fora da curva e não está incluído no gráfico.

O cultivo hidropônico foi o que apresentou maior variedade de matérias estranhas. Fragmentos de insetos foram presentes em 96,0% e duas amostras apresentaram mais de 50 fragmentos (97 e 81 fragmentos), ficando também fora da curva mostrada na Figura 1.

Em relação às alfaces minimamente processadas, 25,0% foram positivas para fragmentos de insetos, índice bastante alto, considerando que essas amostras passaram por processo de higienização e supostamente estão prontas para o consumo.

A Figura 2 mostra os resultados das amostras analisadas para a presença de parasitas.

Do total analisado, independentemente do tipo de cultivo e do processamento, o índice de positividade para presença de parasitas foi de 58,0%.

Para o modo de cultivo tradicional, houve 35,0% de positividade, sendo que em uma amostra foram encontradas 72 formas parasitárias, ponto que ficou fora da curva. Nas alfaces orgânicas, parasitas foram encontrados em apenas duas amostras, correspondendo a 18,0%. Já para o cultivo hidropônico foi verificada positividade para parasitas em 22,0% (cinco amostras). Por fim, nas amostras minimamente processadas avaliadas foram encontrados parasitas somente em uma amostra, o que equivale a 4,0%.

Mesmo que na análise descritiva seja possível perceber diferenças entre os quatro tipos de alfaces, de acordo com o Teste de Tukey para comparação múltipla, não houve diferença estatística



significativa entre os diferentes tipos de cultivo e processamento para a presença de fragmentos de inseto, nem para a presença de parasitas.

Além dos parâmetros supracitados, foram encontradas também as seguintes matérias estranhas: pupa de inseto, fibras sintéticas, fungos (filamentosos, esporos e leveduras), areia (grãos de terra), pelos de animais, grãos de pólen, amido, algas e organismos de vida livre. A Figura 3 mostra algumas matérias estranhas presentes nas amostras de alface analisadas.

Em relação à pesquisa de matérias estranhas em alfaces, há poucos dados na literatura. No trabalho desenvolvido por Guimarães et al.²⁰, todas as amostras analisadas apresentaram ao menos um tipo de contaminação, resultado semelhante ao do presente estudo, entretanto a porcentagem de amostras com presença de sujidades leves não passou de 50,0%, valor bastante inferior ao que encontramos. Por outro lado, até 50,0% de amostras coletadas em feiras livres apresentaram larvas de nematoides.

Santana et al.²¹ realizaram um levantamento sobre qualidade física, microbiológica e parasitológica de alfaces, no qual trabalharam com os mesmos sistemas de cultivo do presente estudo e obtiveram percentuais bastante semelhantes aos encontrados neste trabalho para a presença de fragmentos de inseto (83,3%) e para parasitas estromboloides (33,3%), com valores mais expressivos nas alfaces orgânicas.

Na pesquisa realizada por Dantas et al.²², foi constatada por análise macroscópica a presença de insetos em até 67,0% das amostras de alface analisadas. Os mesmos autores revelaram a presença de parasitas em até 77,0% das alfaces.

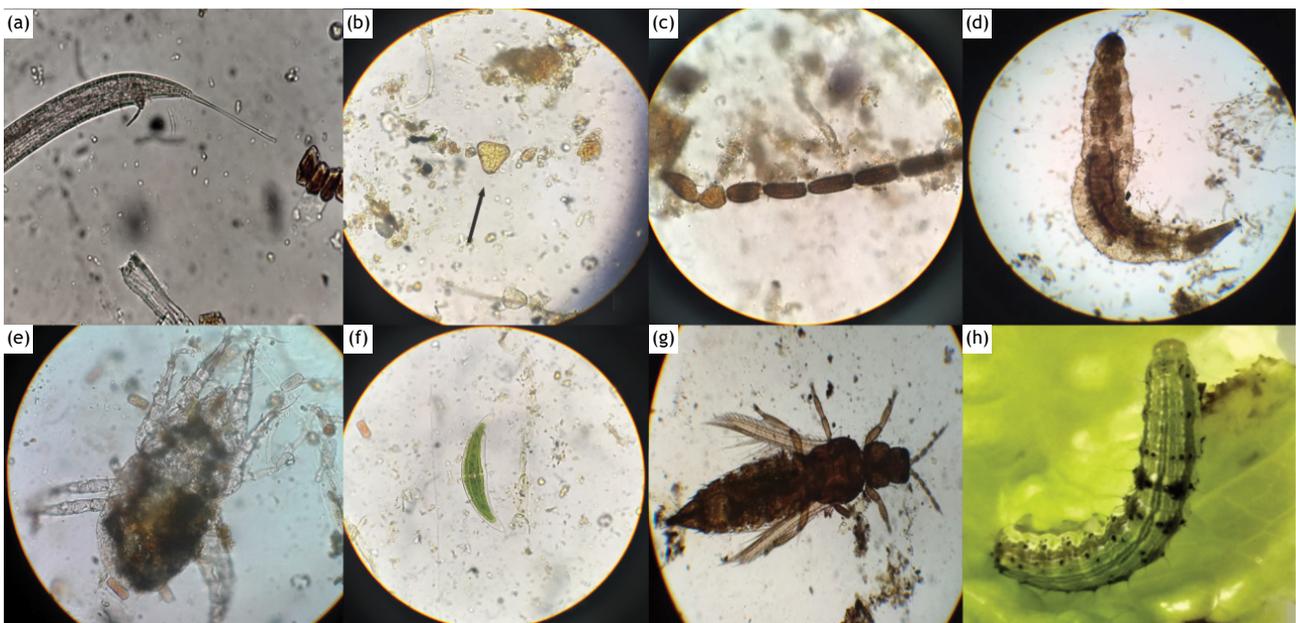
Os níveis semelhantes de contaminação dos três sistemas de cultivo de alfaces parecem estar associados, fundamentalmente, com as condições sanitárias do ambiente em que são cultivadas, mesmo diferentes em cada sistema produtor, de acordo com as práticas de cultivo utilizadas.

A presença de sujidades leves em amostras de alface é esperada considerando que os produtos vêm do campo e não passam por nenhum procedimento de higienização. Entretanto, serve como um indicador da presença de possíveis patógenos, incluindo parasitas, além da possibilidade de caracterizar um perfil de transmissão das parasitoses intestinais.

Já para as amostras minimamente processadas, a presença de sujidades indica, além de falhas das boas práticas, risco potencial à saúde, pela possibilidade de conter também patógenos e por serem alimentos prontos para consumo.

Insetos, ácaros e larvas de vida livre que são apontados como importantes transportadores de agentes patogênicos também foram encontrados no trabalho desenvolvido por Silva et al.²³, embora não tenham sido divulgados os dados quantitativos, o que reforça a necessidade de uma higienização adequada para deixar as alfaces em condições de consumo^{23,24}.

As parasitoses intestinais ainda constituem um sério problema de saúde pública no Brasil. Apresentam maior prevalência em populações de nível socioeconômico mais baixo e condições precárias de saneamento básico, que resultam em altos índices de contaminação. Considerando a importância do consumo de verduras para a saúde e que são alimentos ingeridos *in natura*,



Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

A: larva de *Strongyloides* spp com detalhe para presença de espículo; B: grão de pólen; C: fragmento de inseto; D: larva de inseto; E: ácaro; F: microalga do gênero *Closterium* sp; G: inseto inteiro da ordem Thysanoptera; H: lagarta.

Figura 3. Exemplos de matérias estranhas encontradas nas amostras de alface analisadas, sob microscópio óptico, aumentos 100x a 400x.



a ocorrência de parasitas nesse tipo de produto expõe grande parte da população às doenças parasitárias.

É perceptível a importância desta temática pelo número de trabalhos publicados acerca da incidência e frequência de parasitas em hortaliças.

Internacionalmente, trabalhos desenvolvidos em Gana, Egito e Colômbia revelaram 61,0%, 45,5% e 100,0%, respectivamente, de positividade para parasitas em amostras de alface, valores bastante superiores aos do presente estudo^{13,25,26}.

No Brasil, pesquisas realizadas em todas as regiões do país apresentaram resultados diversos para a presença de parasitas em amostras de alface.

Simões et al.²⁷, trabalhando com amostras de Campinas (São Paulo), Takayanagui et al.²⁸, analisando amostras de Ribeirão Preto (São Paulo), e Aquino²⁷, em pesquisa com alfaces comercializadas no sertão da Paraíba, encontraram porcentagens de positividade para parasitas de 6,4%, 7,0% e 4,2%, respectivamente, valores próximos aos encontrados para as amostras minimamente processadas do presente estudo.

Por outro lado, alguns estudos revelaram 100,0% de amostras de alfaces com presença de parasitas, como a publicação de Cantos et al.³⁰, que trabalharam com hortaliças comercializadas na cidade de Florianópolis (Santa Catarina), Nakashima et al.³¹, que analisaram amostras de alfaces após o tratamento com diferentes fertilizantes e, ainda, Oliveira Filho et al.³², que fizeram uma avaliação da prevalência parasitológica de alfaces comercializadas em feiras livres de um município do interior de Minas Gerais.

Índices de contaminação com parasitas acima de 40,0% em amostras de alfaces foram verificados, inclusive com a sua identificação, tais como *Entamoeba* spp, *Isoospora* spp, *Strongyloides stercoralis*, *Toxocara* spp, *Eimeria* spp, *Giardia* spp, dentre outros, em trabalhos desenvolvidos em diversas regiões do Brasil^{33,34,35,36}.

Um fator que favorece esse alto índice de contaminação das alfaces é a sua própria anatomia. As largas folhas flexíveis, justapostas e estrutura compacta apresentam maior possibilidade de contaminação, pois, durante o seu cultivo, ocorre um contato maior com o solo poluído e a água, conseqüentemente, uma maior adesão das formas evolutivas parasitárias, conferindo uma maior resistência aos métodos de higienização³⁷.

Dados percentuais semelhantes aos encontrados em alfaces cultivadas nos modos tradicional, orgânico e hidropônico deste trabalho para a presença de parasitas também foram reportados. Em trabalhos desenvolvidos na Região Sudeste do Brasil, Colli et al.³⁸ revelaram 18,0% de amostras positivas para *Giardia duodenalis*. Lellis et al.³⁹ encontraram uma porcentagem que variou de 18,2% a 36,3% para unidades coletadas em supermercados e 8,3% a 22,2% para alíquotas de feiras livres. Lopes e Santos⁴⁰ também demonstraram que 20,0% das alfaces continham enteroparasitas. Por fim, Pacífico et al.⁴¹ relataram que 12,0% dos produtos analisados apresentaram parasitas.

Já na Região Nordeste, também há relatos da ocorrência de parasitas em amostras de alfaces em valores aproximados aos deste estudo. Esteves e Figueirôa⁴² encontraram 23,8% de positividade, enquanto Mesquita et al.⁴³ obtiveram um índice percentual de 34,1%.

O mesmo ocorre na Região Centro-Oeste, onde Ferro et al.⁴⁴ e Peres Junior et al.¹² demonstraram que 11,0% e 20,0%, respectivamente, das amostras de alface analisadas apresentavam parasitas. No Norte do Brasil, Medeiros et al.⁴⁵ observaram que o nível de contaminação da hortaliça foi similar nos distintos períodos sazonais, sendo de 36,7% durante o período de seca e 38,7% na estação chuvosa. Finalmente, na Região Sul, em trabalho realizado por Montanher et al.⁴⁶ foi evidenciado que somente 10,0% das amostras continham parasitas.

Aponta-se para a positividade das amostras, a vulnerabilidade pela contaminação de origem fecal no solo da horta, contaminando as hortaliças. As práticas agrícolas, as condições ecológicas, o transporte, o manuseio, as condições de armazenamento e de comercialização são fatores que também contribuem para a ocorrência de agentes contaminantes para esta hortaliça²³.

Fatores como alta umidade, temperatura entre 20°C e 30°C e boa oxigenação são indispensáveis para o desenvolvimento de ovos de helmintos e favorecem os processos de embriogênese, formação da larva e eclosão⁴⁵. Talvez por questões relacionadas ao clima, os resultados dos diversos trabalhos, em diferentes regiões, sejam tão discrepantes: se tem desde ausência até 100% de amostras analisadas com presença de parasitas.

De modo geral, o método utilizado para a pesquisa de sujidades e de parasitas em grande parte dos trabalhos supracitados foi a sedimentação espontânea com água por 24 h^{12,13,22,23,29,30,32,40,43,45}. Há algumas variações relacionadas ao líquido extrator, alguns autores utilizam solução detergente^{3,20,31,33,35,36,39}, sulfato de zinco a 33%^{20,21,27,31,42}, *tween*^{41,44} ou salina^{25,26,35,46}, visando facilitar o desprendimento das sujidades e de formas parasitárias das folhas.

No presente trabalho, foi utilizada a glicina a 1 M para a lavagem das folhas de alface e a recuperação de matérias estranhas, incluindo os parasitas, conforme recomendado na metodologia proposta por Matosinhos et al.¹⁹. Cook et al.⁴⁸ demonstraram que a glicina 1 M apresentou um percentual maior que 100% na recuperação de oocistos de *Cryptosporidium parvum* de amostras de alfaces e framboesas, sendo o melhor de todos os líquidos extratores estudados.

O fato é que todas as metodologias utilizadas supostamente se mostraram eficientes para recuperar essas matérias estranhas, incluindo os parasitas, e mensurar a sua ocorrência.

Relevante mencionar a dificuldade em diagnosticar laboratorialmente gênero e espécie de diversas estruturas como ovos e larvas dos variados parasitas, devido à semelhança morfológica que apresentam quando visualizados por microscopia óptica. Numerosas espécies de superfamílias são parasitas de outros animais e seres de vida livre e não representam perigo à saúde humana.



Entretanto, deve ser considerado que alguns nematoides de vida livre podem desempenhar papel importante na transmissão de patógenos como *Cryptosporidium parvum*⁴⁹.

De forma geral, independente da origem da contaminação das hortaliças, a lavagem antes do consumo é a parte mais importante para eliminar os possíveis parasitas e sujidades que possam estar presentes no alimento, conforme é preconizado pelo Ministério da Saúde^{31,50}.

CONCLUSÕES

A análise laboratorial das hortaliças tem grande importância por fornecer dados sobre as condições higiênico-sanitárias relacionadas com as diversas etapas da cadeia produtiva e como controle de transmissão das enteroparasitoses, apontando para os riscos de infecção que a população está exposta, além de contribuir para a tomada de medidas profiláticas adequadas. No caso dos vegetais minimamente processados, dados sobre sua qualidade são ainda mais relevantes já que os produtos

estão prontos para consumo e podem representar um risco ainda maior para os consumidores.

O presente estudo demonstrou que as amostras de alfaces dos três tipos de cultivo apresentaram alta frequência de matérias estranhas, bem como presença de parasitas, o que alerta para a importância dos procedimentos de higienização desse tipo de alimento previamente ao seu consumo. Em relação às alfaces minimamente processadas, os resultados, mesmo que em frequências menores, alertam para que sejam tomadas ações corretivas no processo de sanitização por parte dos produtores e/ou comerciantes.

A atuação da Vigilância Sanitária nos locais de produção e de distribuição de hortaliças é imprescindível para a manutenção da qualidade e segurança alimentar, bem como a elaboração de uma legislação específica em âmbito nacional, levando-se em conta que o consumo de hortaliças é cada vez maior pela população que busca uma alimentação equilibrada e saudável. Há também uma expansão notável dos serviços de alimentação, além do aumento do consumo de alimentos minimamente processados.

REFERÊNCIAS

1. Portal do Agronegócios. Alface é a folha mais consumida no Brasil. MS Notícias. 16 abr 2015[acesso 5 jun 2020]. Disponível em: <http://www.msnoticias.com.br/editorias/agronegocios/um/57176/>
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares POF: tabelas: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2020[acesso 5 jun 2020]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/educacao/9050-pesquisa-de-orcamentos-familiares.html?edicao=9051&t=resultados>
3. Silva AAV, Costa AFM, Freitas RMS, Santos MBSV, Lourenço ALN, Malta AS et al. Qualidade parasitológica e condições higiênico-sanitárias de sururu (*Mytella charruana*) e alface (*Lactuca sativa*) comercializados em um mercado público de Maceió-AL. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2015;36(4):525-9.
4. Resende FV, Saminêz TCO, Vidal MC, Souza RB, Clemente FMV. Cultivo de alface em sistema orgânico de produção. Circular Técnica Embrapa 56. nov 2017.
5. Vilela NJ, Luengo RFA. Produção de hortaliças folhosas no Brasil. Campo e Negócios Online. 20 jul 2017.
6. Henz GP, Suinaga F. Tipos de alface cultivados no Brasil. Comunicado Técnico Embrapa 75. 2009[acesso 5 jun 2020]. Disponível em: https://www.cnph.embrapa.br/paginas/serie_documentos/.../cot_75.pdf
7. Silva AMNCP, Ferreira RLF, Araújo Neto SE, Tavella LB, Solino AJS. Qualidade de alface crespa cultivada em sistema orgânico, convencional e hidropônico. Horticult Bras. 2011;29(2):242-5. <https://doi.org/10.1590/S0102-05362011000200019>
8. Sediyama MAN, Santos IC, Lima PC. Cultivo de hortaliças no sistema orgânico. Rev Ceres. 2014;61(Supl.):829-37. <https://doi.org/10.1590/0034-737X201461000008>
9. Bezerra Neto E, Barreto LP. As técnicas de hidroponia. An Acad Pernamb Cienc Agron. 2011;8:107-37.
10. Maistro LC. Alface minimamente processada: uma revisão. Rev Nutr. 2001;14(3):219-24. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732001000300008>
11. Arbos KA, Freitas RJS, Stertz SC, Carvalho LA. Segurança alimentar de hortaliças orgânicas: aspectos sanitários e nutricionais. Ciênc Tecnol Aliment. 2010;30(Supl.1):215-20. <https://doi.org/10.1590/S0101-20612010000500033>
12. Peres Junior J, Gontijo EEL, Silva MG. Perfil parasitológico e microbiológico de alfaces comercializadas em restaurantes *self-service* de Gurupi-TO. Rev Cient ITPAC. 2012;5(1):1-8.
13. Polo GA, Benavides CJ, Astaiza JM, Vallejo DA, Betancourt P. Determinación de enteroparásitos en *Lactuca sativa* en fincas dedicadas a su producción en Pasto, Colombia. Rev Biomed. 2016;36(4):525-34. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i4.2914>
14. Panza SGA, Fagan RFV. Levantamento das condições de higienização de vegetais em restaurantes do município de Maringá/PR. Hig Aliment. 2008;22(164):19-24.
15. Ristori CA, Sakuma H, Paula AMR, Rowlands REG, Lopes GIL, Pisani B et al. Elucidación de surtos de doenças transmitidas por alimentos, no estado de São Paulo, no período de julho de 2002 a dezembro de 2004. Bol Inst Adolfo Lutz. 2006;16(1):14-5.
16. Kluge RA, Silveira Gomez AC, Inestroza-Lizardo C, Berno ND. Processamento mínimo de hortaliças: princípios e práticas. Piracicaba: Universidade de São Paulo; 2016.



16. Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo - SAA. Resolução Nº 42, de 19 de junho de 2009. Recomenda norma técnica para produtos hortifrutícolas minimamente processados e frescos cortados. Diário Oficial do Estado. 20 jun 2009.
17. US Food and Drug Administration - FDA. Macroanalytical procedures (MPM). FDA Technical Bulletin 5. 1984[acesso 8 jun 2020]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Food/ScienceResearch/LaboratoryMethods/MacroanalyticalProceduresManualMPM/default.htm>
18. Matosinhos FC, Valenzuela VC, Silveira JA, Rabelo EM. Standardization of a method for the detection of helminth eggs and larvae in lettuce. *Parasitol Res.* 2016;115(5):1827-34. <https://doi.org/10.1007/s00436-016-4922-8>
19. Guimarães AM, Alves EGL, Figueiredo HCP, Costa GM, Rodrigues LS. Frequência de enteroparasitas em amostras de alface (*Lactuca sativa*) comercializadas em Lavras, Minas Gerais. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(5):621-3. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822003000500014>
20. Santana LRR, Carvalho RDS, Leite CC, Alcântara LM, Oliveira TWS, Rodrigues BM. Qualidade física, microbiológica e parasitológica de alfaces (*Lactuca sativa*) de diferentes sistemas de cultivo. *Ciênc Tecnol Aliment.* 2006;26(2):264-9. <https://doi.org/10.1590/S0101-20612006000200006>
21. Dantas MM, Lima EQ, Queiroga Filho E. Avaliação parasitária em hortaliça comercializada no semiárido da Paraíba, Brasil. *Braz J Develop.* 2020;6(1):2667-84. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n1-193>
22. Silva J, Moura VG, Silva MJM, Chaves CC, Silva AV, Sousa PB et al. Ocorrência de enteroparasitas em alface crespa (*Lactuca sativa*) de cultivo convencional comercializadas em supermercados e hortas comunitárias de Teresina, Piauí. *Rev Eletronica Acervo Saude.* 2019;11(17):1-7. <https://doi.org/10.25248/reas.e1728.2019>
23. Neves DP. Parasitologia humana. 12a ed. São Paulo: Atheneu; 2011.
24. Duedu KO, Yarnie EA, Tetteh-Quarcoo PB, Attah SK, Donkor ES, Ayeh-Kumi PF. A comparative survey of the prevalence of human parasites found in fresh vegetables sold in supermarkets and open-air markets in Accra, Ghana. *BMC Res Notes.* 2014;7:1-6. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-836>
25. Eraky MA, Rashed SM, Nasr MES, El-HamsharyS, El-Ghannam AS. Parasitic contamination of commonly consumed fresh leafy vegetables in Benha, Egypt. *J Parasitol Res.* 2014;2014:1-7. <https://doi.org/10.1155/2014/613960>
26. Simões M, Pisani B, Marques EGL, Prandi MAG, Martini MH, Chiarini PFT et al. Hygienic-sanitary conditions of vegetables and irrigation water from kitchen gardens in the municipality of Campinas, SP. *Braz J Microbiol.* 2001;32(4):331-3. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822001000400015>
27. Takayanagui OM, Capuano DM, Oliveira CAD, Bergamini AMM, Okino MHT, Silva AAMCC et al. Análise da cadeia de produção de verduras em Ribeirão Preto, SP. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39(2):224-6. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822006000200018>
28. Aquino VVF. Qualidade higiênico: sanitária de alfaces (*Lactuca sativa*) comercializadas em feiras livres do sertão da Paraíba [dissertação]. Campina Grande: Universidade Federal de Campina Grande; 2019.
29. Cantos GA, Soares B, Maliska C, Gick D. Estruturas parasitárias encontradas em hortaliças comercializadas em Florianópolis, Santa Catarina. *Rev NewsLab.* 2004;66:154-63
30. Nakashima HH, Faglioni CM, Aguera RG, Santos RU, Ecker AEA, Ecker ABS. Análise parasitológica pós colheita de *Lactuca sativa* em diferentes fertilizantes orgânicos. *Uningá Rev J.* 2019;34(3):1-13.
31. Oliveira Filho JES, Caixeta BT, Silva AL, Monteiro EM, Ribeiro AC, Dias RLA. Avaliação da prevalência parasitológica de alfaces (*Lactuca sativa*) comercializadas por feiras livres em um município do interior de Minas Gerais. *Rev Psicol Saude Debate.* 2019;5(1):10-8. <https://doi.org/10.22289/2446-922X.V5N1A2>
32. Coelho LMP, Oliveira SM, Milman MHSA, Karasawa KA, Santos RP. Detecção de formas transmissíveis de enteroparasitas na água e nas hortaliças consumidas em comunidades escolares de Sorocaba, São Paulo, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001;34(5):479-82. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822001000500012>
33. Oliveira DCS, Brito JK, Maia MC. Avaliação parasitológica em amostras de alfaces (*Lactuca sativa*) comercializadas em supermercados de Ipatinga, Minas Gerais. *Rev Dig Nutr.* 2012;6(11):933-44.
34. Soares B, Cantos GA. Qualidade parasitológica e condições higiênico-sanitárias de hortaliças comercializadas na cidade de Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. *Rev Bras Epidemiol.* 2005;8(4):377-84. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2005000400006>
35. Soares B, Cantos GA. Detecção de estruturas parasitárias em hortaliças comercializadas na cidade de Florianópolis, SC, Brasil. *Braz J Pharm Sci.* 2006;42(3):455-60. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000300015>
36. Falavigna LM, Freitas CBR, Melo GC, Nishi L, Araújo SM, Falavigna-Guilherme AL. Qualidade de hortaliças comercializadas no noroeste do Paraná, Brasil. *Parasitol Latinoam.* 2005;60(3-4):144-9. <https://doi.org/10.4067/S0717-77122005000200007>
37. Colli CM, Bezagio RC, Nishi L, Bignotto TS, Ferreira EC, Falavigna-Guilherme AL et al. Identical assemblage of *Giardia duodenalis* in humans, animals and vegetables in an urban area in southern Brazil indicates a relationship among them. *PLoS One.* 2015;10(3):1-12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118065>
38. Lellis JR, Rosa NCE, Branco Jr AC. Frequência de protozoários e helmintos entéricos em hortaliças produzidas e comercializadas em Bauru, no centro-oeste paulista. *RBAC.* 2019;51(4):335-41. <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201900843>
39. Lopes MER, Santos HF. Caracterização de contaminação por enteroparasitas em amostragem de alfaces comercializadas no interior paulista. *Nucleus.* 2019;16(2):501-8. <https://doi.org/10.3738/1982.2278.2913>



40. Pacífico BB, Bastos OMP, Uchôa CMA. Contaminação parasitária em alfaces crespas (*Lactuca sativa* var. crispa), de cultivos tradicional e hidropônico, comercializadas em feiras livres do Rio de Janeiro (RJ). *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2013;72(3):219-25.
41. Esteves FAM, Figueirôa EO. Detecção de enteroparasitas em hortaliças comercializadas em feiras livres do município de Caruaru (PE). *Rev Baiana Saude Publica*. 2009;33(2):38-47. <https://doi.org/10.22278/2318-2660.2009.v33.n2.a204>
42. Mesquita DR, Silva JP, Monte NDP, Sousa RLT, Silva RVS, Oliveira SS et al. Ocorrência de parasitos em alface-crespa (*Lactuca sativa* L.) em hortas comunitárias de Teresina, Piauí, Brasil. *Rev Patol Trop*. 2015;44(1):67-76. <https://doi.org/10.5216/rpt.v44i1.34802>
43. Ferro JJB, Costa-Cruz JM, Barcelos ISC. Avaliação parasitológica de alfaces (*Lactuca sativa*) comercializadas no município de Tangará da Serra, Mato Grosso, Brasil. *Rev Patol Trop*. 2012;41(1):47-54. <https://doi.org/10.5216/rpt.v41i1.17745>
44. Medeiros FA, Oliveira TR, Málaga SMR. Segurança dos alimentos: influência sazonal na contaminação parasitária em alface (*Lactuca sativa* L.) comercializada em feiras livres de Belém, Pará. *Braz J Food Technol*. 2019;22:1-8. <https://doi.org/10.1590/1981-6723.20518>
45. Montanher CC, Coradin DC, Fontoura-da-Silva SE. Avaliação parasitológica em alfaces (*Lactuca sativa*) comercializadas em restaurantes self-service por quilo, da cidade de Curitiba, Paraná, Brasil. *Estud Biol*. 2007;29(66):63-71. <https://doi.org/10.7213/rev.v29i66.22749>
46. Taylor MA, Coop RL, Wall RL. *Parasitologia veterinária*. 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
47. Cook N, Paton CA, Wilkinson N, Nichols RAB, Barker K, Smith HV. Towards standard methods for the detection of *Cryptosporidium parvum* on lettuce and raspberries: part 1: development and optimization of methods. *Int J Food Microbiol*. 2006;109(3):215-21. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2005.12.015>
48. Huamanchay O, Genzlinger L, Iglesias M, Ortega YR. Ingestion of *Cryptosporidium* oocysts by *Caenorhabditis elegans*. *J Parasitol*. 2004;90(5):1176-8. <https://doi.org/10.1645/GE-253R>
49. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Cartilha sobre boas práticas para serviços de alimentação. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2004[acesso 12 jul 2020]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/alimentos/cartilha_gicra_final.pdf

Contribuição dos Autores

Mattos EC, Prado SPT - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Santana JP, Sgarbosa NO - Planejamento do estudo, aquisição, análise dos dados e redação do trabalho. Sgarbosa NO - Planejamento do estudo, aquisição, análise dos dados e redação do trabalho. Dal Col R, Daros VM - Concepção, planejamento (desenho do estudo), análise 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 das autuações da Vigilância Sanitária municipal em serviços de alimentação em uma capital no nordeste do Brasil

Evaluation of punishments of the municipal Sanitary Surveillance in food services from a Brazilian Northeast capital

RESUMO

Renata Lacerda Pessoa 

Roberval Edson Pinheiro de Lima 

Priscilla Moura Rolim 

Larissa Mont'Alverne Jucá Seabra 

Sônia Soares* 

Introdução: O papel regulador da vigilância sanitária implica, dentre outras, ações fiscalizatórias mediante lavratura de Autos de Infração nem sempre publicizados. **Objetivo:** Identificar a publicidade das decisões de Processos Administrativos Sanitários instaurados pela Vigilância Sanitária Municipal em Serviços de Alimentação de uma capital do Nordeste brasileiro e avaliar as penalidades impostas. **Método:** Estudo transversal de abordagem qualitativa, que utilizou a técnica de análise documental. Os dados foram obtidos a partir de consulta *on-line* ao Diário Oficial do Município, no período de 2015 a 2018. **Resultados:** Foram encontrados 509 processos, sendo 16,7% em 2015, 35,9% em 2016, 34,6% em 2017 e 12,8% em 2018. “Advertência” foi a penalidade mais aplicada, isoladamente, seguida por “multa”. Advertência e multa foram aplicadas cumulativamente com “inutilização de produtos”, respectivamente em 11,0% e 4,9% dos casos. “Interdição total” foi aplicada sempre cumulada, 7,7% com advertência e 1,4% com multa. Foram mais penalizados: “restaurantes e similares” (22,3%), “supermercados e hipermercados” (10,3%), “lanchonetes, casas de chá, sucos e similares” e “minimercados, mercearias e armazéns” (ambos com 6,9%). O maior percentual foi de estabelecimentos que não puderam ser classificados (36,7%). **Conclusões:** Há publicidade das decisões, mas não das infrações. A sistematização e a avaliação das decisões de processos administrativos são mecanismos de prestação de contas à sociedade e podem ser importantes ferramentas de gestão em Vigilância Sanitária. Para uma avaliação dos fatores de risco minimizados ou eliminados por essa ferramenta seria necessário conhecer o que motivou a lavratura dos Autos de Infração.

PALAVRAS-CHAVE: Boas Práticas de Manipulação; Vigilância Sanitária; Serviços de alimentação

ABSTRACT

Introduction: The regulatory role of health surveillance implies inspection actions by drawing up infraction notices, which are not always publicized. **Objective:** To identify the publicity of Administrative Proceedings decisions established from assessments in food services by the Municipal Sanitary Surveillance of a Northeast capital of Brazil and to evaluate the punishments imposed. **Method:** Qualitative cross-sectional study, which used the technique of document analysis; the data were obtained from online consultation with the Official Gazette of the Municipality, from 2014 to 2018. **Results:** Between 2015 and 2018, 509 cases were found: 16.7% in 2015, 35.9% in 2016, 34.6% in 2017 and 12.8% in 2018. “Warning” was the most applied penalty, in isolation, followed by “fine”. Warning and fine were applied cumulatively with “product destruction”, in 11.0% e 4.9% of cases, respectively. “Total interdiction” was applied cumulatively, 7.7% with a warning and 1.4% with a fine. The most penalized services were: “restaurants and similar” (22.3%), “supermarkets and hypermarkets” (10.3%), “snack bars, tea houses, juices and similar”

Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

* E-mail: soniafilos@yahoo.com

Recebido: 11 ago 2020
Aprovado: 12 fev 2021



and “mini-markets, grocery stores and warehouses” (both with 6.9%). The highest percentage is of establishments that could not be classified (36.7%). **Conclusions:** There is publicity for decisions, but not for infractions. Systematization and evaluation of decisions on health administrative processes is an accountability mechanism and it can be an important health surveillance management tool. For an assessment of the risk factors minimized or eliminated by this tool, it would be necessary to know what motivated the drafting of the infraction notices.

KEYWORDS: Good Handling Practices; Health Surveillance; Food services

INTRODUÇÃO

O Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) foi definido pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999¹, que também criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), vinculada ao Ministério da Saúde, sob regime jurídico diferenciado das autarquias especiais e caracterizada pela independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes e autonomia financeira. Para promover a proteção e a saúde da população, compete à Anvisa coordenar esse Sistema, exercendo atividades de regulação, normatização, controle e fiscalização na área de vigilância sanitária¹.

A vigilância sanitária constitui importante campo de atuação do Sistema Único de Saúde (SUS), firmado a partir da Constituição Federal, na qual a saúde está consignada como direito de todos e dever do Estado². Assim sendo, cabe ao Estado implementar políticas públicas capazes de garantir à população brasileira acesso universal a ações e serviços públicos de saúde, além de se empenhar em reduzir riscos de doenças e agravos, de modo a promover a segurança sanitária da população³.

Com a definição de vigilância sanitária dada pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990⁴, que regulamenta as ações e serviços públicos destinados a promover, proteger e recuperar a saúde, o objeto de suas práticas voltou-se para os riscos decorrentes dos modos de produção e consumo de produtos e serviços, em uma clara afinidade com o conceito de saúde estabelecido pela Constituição Federal e com as mudanças nos processos tecnológicos decorrentes do avanço da ciência. Neste sentido, para além de uma ação de saúde pública, com vistas à prevenção e controle de riscos, proteção e promoção da saúde, a vigilância sanitária é também um instrumento da organização econômica da sociedade, o que a torna um espaço de disputa de interesses e valores, especialmente no contexto do avanço científico e tecnológico^{5,6}.

Destaca-se, atualmente, o número crescente de pessoas que realizam refeições fora do lar, favorecendo o aumento do número de estabelecimentos voltados à alimentação coletiva⁷. Dados da Associação Brasileira de Empresas de Refeições Coletivas (Aberc) do ano de 2019 demonstraram um mercado que fornece cerca de 15 milhões de refeições coletivas por dia e que gerou um faturamento de mais de 21 bilhões de reais, além de empregar cerca de 250 mil trabalhadores⁸. No caso dos Serviços de Alimentação, o papel da vigilância sanitária é essencial, para fiscalizar e orientar, dentre outras, medidas de prevenção e controle das Doenças Transmitidas por Alimentos (DTA), uma vez que, nos anos de 2009 a 2018, restaurantes, padarias e similares constituíram o segundo local de ocorrência de surtos, segundo dados do Ministério da Saúde⁹.

As ações da Vigilância Sanitária (Visa) na área de alimentos visando proteger a saúde são necessárias, e a fiscalização é uma forma de intervir nos fatores de risco encontrados numa inspeção. Para tanto, ela deve se basear em normas e regulamentos técnicos, tais como a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 216, de 15 de setembro de 2004¹⁰ da Anvisa, que dispõe sobre o Regulamento Técnico de Boas Práticas para Serviços de Alimentação, entre outras. O exercício do poder de polícia é inerente ao escopo da Visa e deve ser utilizado de modo equilibrado, sem jamais esquecer a sua finalidade, qual seja, a supremacia do interesse público. É importante considerar que o poder de polícia administrativa permite que a autoridade sanitária lance mão de medidas preventivas, materializadas nas autorizações, notificações, licenças, atos fiscalizatórios e medidas repressivas, tais como interdição de atividade, apreensão de mercadorias, inutilização de produtos e aplicação de multas³.

No tocante à área de alimentos, diversos estudos apontam o descumprimento da RDC nº 216/2004, revelando falhas na segurança de alimentos, seja em escolas públicas¹¹, restaurantes comerciais¹² ou restaurantes populares¹³.

São raros, porém, estudos que demonstrem quais instrumentos legais a Visa utilizou no exercício do poder de polícia na área de alimentos, quando constatado o descumprimento da norma¹⁴. Especificamente na área mais afim a este estudo, um mapeamento da produção científica em gestão da vigilância sanitária no Brasil, mostrou um crescimento significativo, mas incipiente, de publicações de artigos na área, além de um aumento da quantidade de dissertações e teses e quantidade limitada de revistas científicas que privilegiam o tema, com predomínio de publicações na região Sudeste¹⁵.

A realização de estudos e pesquisas que busquem responder às necessidades da sociedade é um dos instrumentos de que dispõe a vigilância sanitária para garantir sua ação regulatória¹⁶. É inerente à sua prática o exercício do poder de polícia, sendo talvez esta a sua face mais visível perante a sociedade¹⁷. Deste modo, o estudo das decisões de Processos Administrativos Sanitários (PAS), gerados pelo Auto de Infração, e o conhecimento das penalidades aplicadas face às infrações cometidas podem ser uma importante ferramenta de gestão para a tomada de decisões, especialmente no âmbito das estratégias de capacitação e treinamento da força de trabalho em Visa, com impactos na eficácia do controle sanitário¹⁸.



Além disso, a Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011¹⁹, conhecida como Lei de Acesso à Informação (LAI), que regulamenta o princípio da publicidade, reconhece o direito fundamental do cidadão de conhecer os atos da Administração, obrigando à ampla divulgação dos atos administrativos, dentre os quais, a imposição de penalidade após a decisão final do PAS.

Assim, o objetivo do estudo foi identificar, a partir de pesquisa documental em Diário Oficial do Município (DOM), a publicação das decisões de PAS instaurados em Serviços de Alimentação pela Visa Municipal de uma capital do Nordeste brasileiro e avaliar as penalidades impostas. Pretende-se com isso, preencher parte da grande lacuna existente na comunidade científica a respeito deste tema, além de estimular o desenvolvimento de futuros projetos de pesquisa nessa área. Entende-se que os resultados do estudo poderão ser úteis ao serviço, não apenas para avaliar suas práticas, mas também para auxiliar na construção de indicadores de avaliação em vigilância sanitária e contribuir no processo de planejamento nesse campo de atuação.

MÉTODO

A pesquisa caracterizou-se como um estudo transversal, de abordagem quantitativa, que utilizou a técnica de análise documental. A coleta de dados sobre as decisões de processos administrativos da Visa foi realizada em dois momentos, no mês de setembro de 2018 e janeiro de 2019. Mediante consulta *on-line* ao portal de acesso às informações da prefeitura, direcionou-se a busca pelas publicações do DOM, utilizando os seguintes critérios (Figura 1):

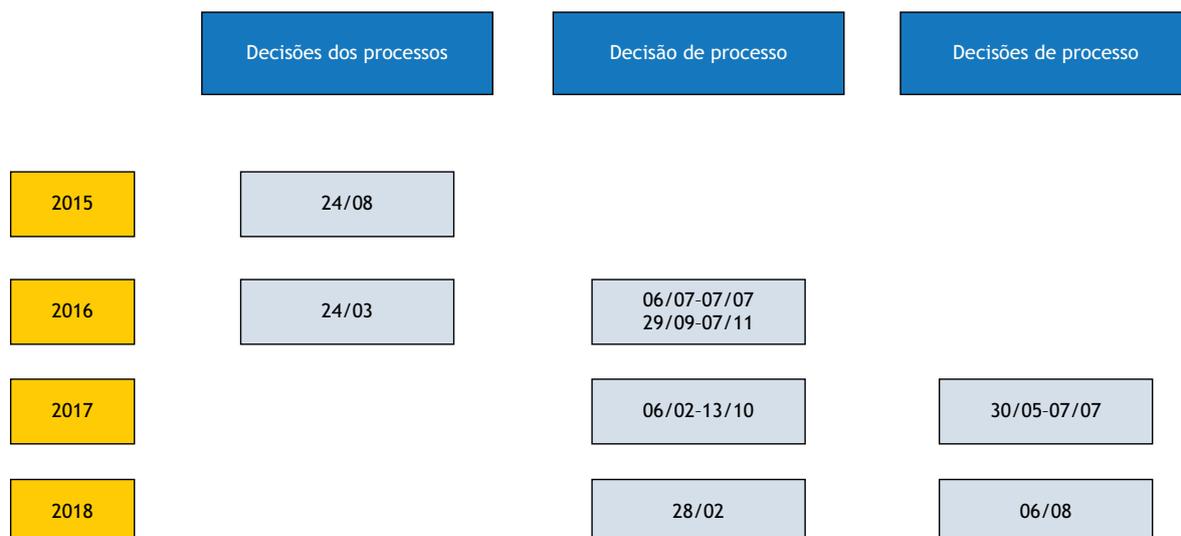
- Data da decisão publicada em DOM no período de 1° de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2018;
- Descritores de conteúdo utilizados: “decisões de processo”; “decisão de processo”; “decisões dos processos”.

Para incluir na pesquisa as decisões de Autos de Infração, publicadas no período do estudo, foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

- Nome fantasia;
- Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica (CNPJ) do serviço/estabelecimento de alimentação, categorizado de acordo com a Instrução Normativa (IN) da Anvisa nº 16, de 26 de abril de 2017²⁰ (anexa à RDC nº 153, de 26 de abril de 2017²¹), a qual discorre quanto à “Lista de Classificação Nacional de Atividades Econômicas (CNAE) de atividades econômicas sujeitas à Vigilância Sanitária por grau de risco e dependente de informação para fins de licenciamento sanitário”;
- Número e ano do processo administrativo;
- Número do Auto de Infração;
- Decisão e penalidade aplicada na decisão.

Como critérios de exclusão foram considerados os seguintes elementos:

- Estabelecimentos de serviço de alimentação com Cadastro de Pessoa Física (CPF);
- Hotéis, motéis, pousadas, escolas, hospitais e instituições para idosos, comércio atacadista de alimentos e outros estabelecimentos que não puderam ser identificados como serviço de alimentação;
- Estabelecimentos com CNPJ inválido;
- Dados omissos ou incorretos quanto ao número do Auto de Infração, número e ano do processo administrativo e penalidade aplicada.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

Figura 1. Datas das publicações das decisões de processos administrativos em Diário Oficial do Município, por ano, segundo os descritores, no período 2015-2018.

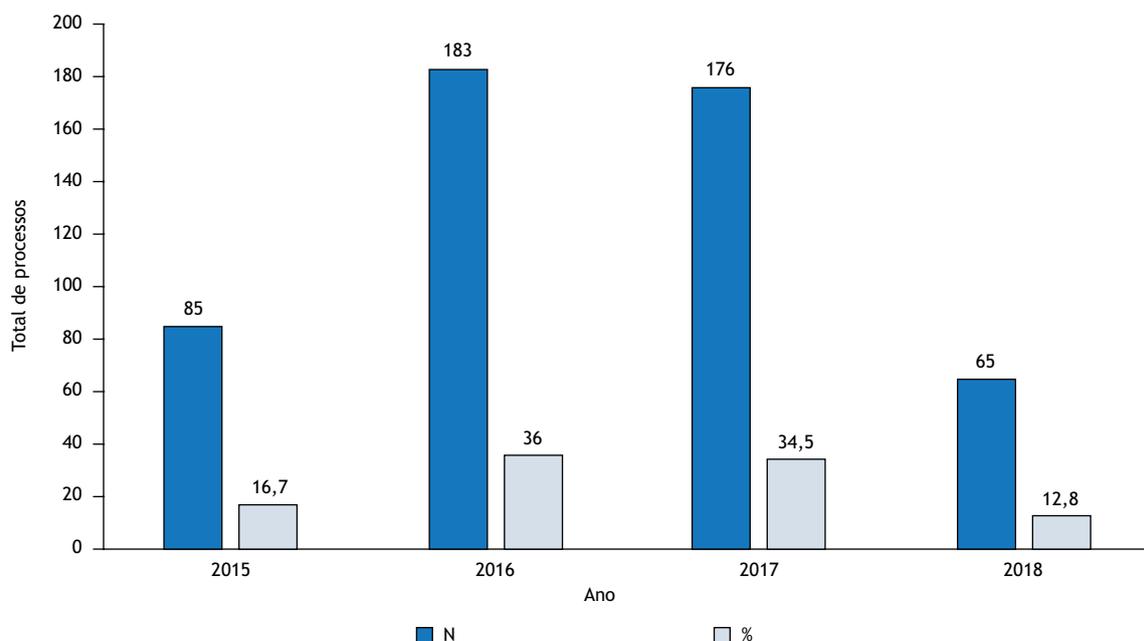


Todos os diários oficiais com os dados de interesse da pesquisa foram salvos e impressos. Em seguida, os documentos foram organizados cronologicamente para a leitura inicial que permitiu selecionar o *corpus* da pesquisa, usando os critérios de inclusão e exclusão. Para construção do banco de dados, foi feita a digitação e tabulação utilizando o *software* Microsoft Excel®, versão 2016, a partir de planilha elaborada pelos autores, contendo os seguintes campos: nome do estabelecimento, categoria, ano da lavratura do auto, penalidade aplicada e ano da publicação da penalidade no DOM. Para validar os dados quanto à categoria, foi utilizada a lista de estabelecimentos de baixo risco constante na IN n° 16/2017²⁰. Para elaboração dos gráficos e tabelas de distribuição de frequências simples e relativas, os dados foram submetidos à análise de estatística descritiva.

RESULTADOS

Os resultados aqui apresentados correspondem ao período 2015-2018, destacando-se que somente em 2015 teve início a publicação no DOM das decisões de processos administrativos instaurados pela Visa Municipal. De acordo com a Figura 2, dos 509 processos do período estudado, destacam-se os anos 2016 e 2017, sendo que em 2016 o número de processos corresponde a 35,9% do total do período. O ano que apresentou o menor índice de autuações foi o de 2018, com 65 casos que representa 12,8% do total.

No Quadro apresenta-se o número total de penalidades aplicadas, por tipo, em que já se destacam a advertência e a multa, sendo a advertência uma penalidade mais leve, e ambas aparecem tanto isoladamente, como cumulativamente com outras penalidades. Chama a atenção, contudo, o número de decisões por arquivamento.



Fonte: Diário Oficial do Município, 2015 a 2018.

N: número de processos por ano; %: percentual em relação ao total do período.

Figura 2. Distribuição dos processos administrativos abertos pela Vigilância Sanitária em serviços de alimentação com decisões publicadas no período 2015-2018.

Na Figura 3 verifica-se que, isoladamente, “advertência” ocorre em 31,4% das decisões proferidas, seguida por “multa” (20,2%), e o “arquivamento” com 18,3%. As penalidades de advertência e multa também aparecem cumuladas com outras penalidades, especialmente, com “inutilização de produtos”, destacando-se a combinação desta com advertência, que teve 56 ocorrências (11,0%), já a combinação de multa com inutilização de produto ocorreu 25 vezes (4,9%). A ocorrência da “interdição total” do estabelecimento foi verificada em 10,0% dos casos, sempre cumulada com a inutilização de produtos, sendo que das 51 ocorrências, 43 (8,4%) foram combinadas também com advertência e oito (1,6%) com multa.

Quanto aos estabelecimentos autuados, a Tabela elenca o total por ramo de atividade, destacando-se “restaurantes e similares” (22,3%), “supermercados e hipermercados” (10,3%), seguidos de “lanchonetes, casas de chá, sucos e similares”, “minimercados, mercearias e armazéns” (ambos com 6,9%) e “padarias e confeitarias” (6,0%). O maior percentual (36,7%) é de estabelecimentos sem CNAE registrado no CNPJ, os quais foram incluídos no estudo porque, pelo nome fantasia, puderam ser reconhecidos como Serviços de Alimentação, conforme a RDC n° 216/2004¹⁰, e de baixo risco (conforme IN n° 16/2017²⁰), exceto no caso de padarias, pois somente pelo CNAE é possível distinguir a categoria de alto risco (CNAE 1091-1/01), excluída do estudo.

DISCUSSÃO

Neste estudo, é importante observar que a informação publicada no DOM, objeto da pesquisa, diz respeito às decisões de processos administrativos e não às infrações motivadoras do Auto de Infração, a partir do qual tem início o PAS. Como parte da



Administração Pública e por sua função regulatória, a vigilância sanitária tem forte interseção com o direito administrativo e está submetida aos princípios da Administração Pública, grafados

Quadro. Distribuição das decisões dos processos administrativos abertos pela Vigilância Sanitária em serviços de alimentação publicadas no período 2015-2018.

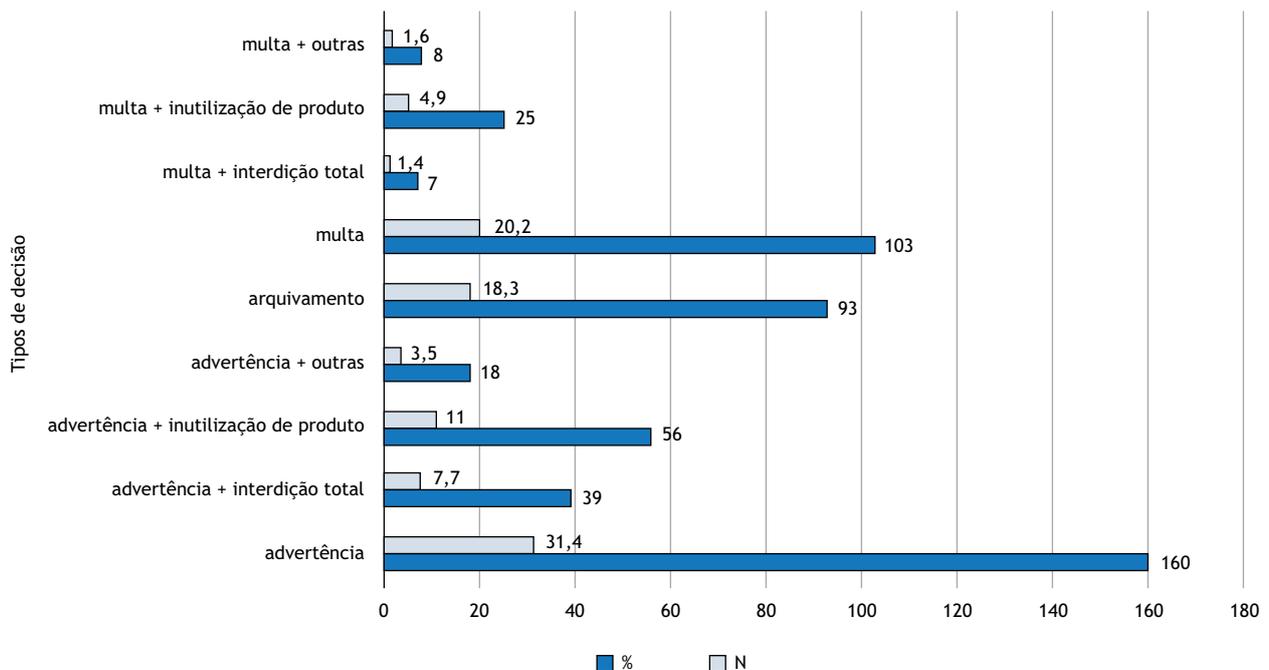
Decisões	N
Advertência	160
Advertência + interdição de equipamento	5
Advertência + interdição de equipamento + inutilização de produto	4
Advertência + interdição parcial	4
Advertência + interdição parcial + inutilização de produto	1
Advertência + interdição total	39
Advertência + interdição total + inutilização de produto	4
Advertência + inutilização de produto	56
Multa	103
Multa + interdição de equipamento	1
Multa + interdição parcial	4
Multa + interdição total	7
Multa + inutilização de produto	25
Multa+ interdição de produto	2
Multa+ inutilização de produto + interdição total	1
Arquivamento	93

Fonte: Diário Oficial do Município, 2015 a 2018.

no Art. 37 da Carta Magna vigente². Deste modo, ressalta-se que a publicidade, um destes princípios, é fundamental para o controle da lisura dos atos da Visa e lhe garante legitimidade perante a população. Mesmo antes, o Art. 37 da Lei Federal n° 6.437, de 20 de agosto de 1977²², já estabelecia a obrigação de publicar nos meios oficiais a decisão final do PAS.

O direito à informação, assegurado pela Constituição Federal², foi regulamentado pela LAI¹⁹, que prevê duas formas de a Administração garantir acesso aos dados públicos: a forma passiva - quando atende demanda do cidadão que solicita os dados - e a forma ativa, quando a Administração divulga os dados de forma espontânea em canais de acesso público, independentemente de solicitação do cidadão. Neste caso, pode-se dizer que temos parcialmente a transparência ativa, uma vez que o cidadão tem a informação sobre decisões de processos administrativos instaurados pela Visa, mas não tem conhecimento das infrações cometidas. Alguns países como a Dinamarca²³ e a Finlândia²⁴, a partir de sistemas de informação específicos, têm adotado, como forma de aumentar a transparência pública e aprimorar o comprometimento dos estabelecimentos, a publicização na internet de seus relatórios de inspeção, o que tem contribuído para aumentar a percepção de risco do consumidor e influenciar suas escolhas de locais de consumo de alimentos²³.

De todo modo, decisões publicadas significam processos concluídos, o que é um dado positivo importante, pois é fundamental a finalização do PAS com a devida publicidade da decisão, uma vez que a meta do Auto de Infração é o prosseguimento e finalização do processo¹⁷. Além disso, é mediante a publicidade da decisão



Fonte: Diário Oficial do Município, 2015 a 2018.

N: número de decisão aplicada; %: percentual da decisão em relação ao total.

Figura 3. Distribuição das decisões dos processos administrativos abertos pela Vigilância Sanitária em serviços de alimentação publicadas no período 2015-2018.



Tabela. Caracterização dos serviços de alimentação por ramo de atividade econômica com decisões de processos administrativos abertos pela Vigilância Sanitária publicadas no período de 2015 a 2018.

Ramo de atividade	N	Fr (totEst)	Fr (com CNAE)
Sem CNAE	117	36,7%	-
Restaurantes e similares	71	22,3%	35,1%
Hipermercados e supermercados	33	10,3%	16,3%
Lanchonetes, casas de chás, de sucos e similares	22	6,9%	10,9%
Minimercados, mercearias e armazéns	22	6,9%	10,9%
Padarias e confeitarias	19	6,0%	9,4%
Bares e similares	9	2,8%	4,5%
Serviços de alimentação para eventos e recepções, bufê	7	2,2%	3,5%
Comércio varejista de carnes	6	1,9%	2,9%
Comércio varejista de produtos alimentícios em geral	7	2,2%	3,5%
Comércio varejista de doces, balas, bombons, similares	3	0,9%	1,5%
Comércio varejista de mercadorias em lojas de conveniência	3	0,9%	1,5%
Total	319	100,0%	
Total com CNAE	202	-	100,0%

Fonte: Diário Oficial do Município, 2015 a 2018.

Fr(totEst): percentual em relação ao total de estabelecimentos; Fr(comCNAE): percentual em relação aos estabelecimentos com CNAE.

que se poderá caracterizar a reincidência, tanto específica como inespecífica, pois, havendo decisão anterior, devidamente publicada, a reincidência poderá ser considerada uma circunstância agravante na próxima decisão²².

No período do estudo, conforme Figura 2, verifica-se uma concentração na publicação das decisões nos anos de 2016 e 2017. É importante ponderar que maior número de autuação não se traduz, necessariamente, em mudança de práticas no sentido de maior atenção aos aspectos higiênico-sanitários por parte dos estabelecimentos, embora isso possa ser esperado, em geral, pela população que acredita na força transformadora do poder de polícia. Se, por um lado, a presença de não conformidades detectadas no ato da inspeção, levando à autuação, pode ser considerada um indicador de baixa efetividade do controle sanitário, como propõe um estudo realizado na Suécia que analisou a frequência de não conformidades, os resultados mostraram, no caso de recorrentes autuações, ser mais comum nas inspeções subsequentes não perceber as não conformidades, ou seja, o risco de não conformidades não serem detectadas é maior onde muitas não conformidades já foram detectadas²⁵. Deste modo, pode-se ter um círculo vicioso, em que mais autuações, ao longo do tempo, levariam a uma menor detecção de irregularidades, produzindo menor número de autuações, sem que isso decorresse de controle sanitário mais efetivo. Isso mostra a importância de a Visa utilizar outros instrumentos, como a educação e a comunicação do risco, junto à sociedade, e o treinamento e a supervisão dos agentes, como forma de promover um círculo virtuoso, do tipo mais educação, menos autuação, dito de outra maneira, mais prevenção, menos correção.

Ademais, considera-se curta a série histórica aqui obtida para se considerar alguma tendência, especialmente, porque não se contemplou o ano em que ocorreu a autuação, mas o ano no

qual as decisões foram publicadas. Assim sendo, a partir dos dados obtidos neste estudo, em relação ao quantitativo de PAS, não é possível avaliar se há ou não excessos de autuação, seja pela falta de parâmetros, seja porque também não foi objeto do estudo o cadastro de estabelecimentos registrados no serviço de Visa, e só foram considerados Serviços de Alimentação de baixo risco. É certo que a ausência de um sistema municipal de informações em Visa é um fator que dificulta a construção de indicadores a partir dos dados obtidos²⁶. No município estudado, a Visa não dispõe de um sistema de informação próprio, e os relatórios de inspeção ainda podem ser escritos à mão e sem a utilização de *checklists*, o que dificulta a sistematização dos dados coletados durante as visitas aos estabelecimentos. Por conseguinte, considera-se como limitação do estudo o fato da publicação oficial não citar o motivo da infração, prejudicando uma avaliação mais apurada dos fatores de risco e sua relação com a decisão.

Essa avaliação mostra a importância de a gestão desenvolver sistemas de informação e programas de capacitação de pessoal para utilização de critérios de risco no exercício do poder de polícia, apesar de se reconhecer que são inúmeras as dificuldades para cumprimento das normas, mesmo quando os serviços realizam inspeções e fazem trabalho de orientação²⁴.

Em análise realizada na cidade de Cincinnati (Ohio, EUA), a partir de dados dos serviços de inspeção em alimentos, buscou-se relacionar infrações à norma sanitária com a classificação de risco, verificando-se que estabelecimentos de maior risco tinham mais chances de serem autuados²⁷, embora essa classificação não seja a mesma utilizada no Brasil¹⁹.

Sabe-se que toda autuação decorre de uma infração à norma sanitária, e que o tipo de penalidade aplicada deve traduzir a gravidade da falta cometida, cabendo à autoridade sanitária,



ao aplicar a penalidade, observar tanto a natureza e gravidade da infração e os prejuízos causados à Saúde Pública, como as circunstâncias atenuantes e agravantes e antecedentes do infrator²².

Na análise do perfil das penalidades aplicadas nos PAS instaurados pela Visa no período estudado (Figura 3), duas se destacam: advertências e multas, que respondem por mais de 80,00% do total, quando se considera sua aplicação isolada ou cumulativamente, sendo que a pena de “multa” e a pena de “advertência”, aplicadas isoladamente constituem mais da metade (51,70%) do total de penalidades.

A pena de advertência, em geral, é aplicada ao infrator primário (sem reincidência) e à infração de menor gravidade, sendo a multa um tipo de penalidade de maior grau²². A penalidade aplicada pela autoridade sanitária deve ser proporcional à gravidade do fato, em respeito ao princípio da proporcionalidade¹⁷, portanto, os resultados revelam que a Visa, no período estudado, optou pela pena de menor gravidade, que tem finalidade menos punitiva e mais educativa. Resultados semelhantes foram obtidos no sul do país, em que as medidas administrativas adotadas pela Visa, após a realização das inspeções, indicaram predomínio de medidas educativas (65,64%) sobre as medidas punitivas (9,99%), mesmo quando 70,00% dos estabelecimentos inspecionados apresentaram condições higiênico-sanitárias inadequadas¹⁸. Por outro lado, o mesmo estudo reconhece a limitação das ações educativas como principal medida a ser adotada pelos agentes de inspeção, dada a complexidade do processo de trabalho em Visa, que envolve múltiplos atores, como o setor regulado e outros órgãos legisladores¹⁸.

Quanto à inutilização de produtos, trata-se de medida que tem a finalidade de proteger a população de um fator de risco à saúde, resultado de verificação *in loco* de produtos impróprios para o consumo, como também resultado de laudo condenatório emitido por laboratório oficial. Com essa medida repressiva³, que evita a exposição do consumidor a produtos que oferecem riscos à saúde, a Visa cumpre o seu papel de proteção da saúde. No caso dos alimentos contaminados, seu consumo poderia causar danos à saúde da população, caracterizando um grave problema de Saúde Pública²⁸. A penalidade de “inutilização de produto” foi aplicada 91 vezes, sendo 65 cumulada com advertência e 26 com multa. A pena de “interdição total de estabelecimento” ocorreu em 51 casos, sendo 43 cumulados com “advertência” e oito com “multa”.

Pode-se supor que, tanto a aplicação da interdição total de estabelecimento, como da inutilização de produtos foram resultados de situações de risco iminente à Saúde Pública¹⁷ detectadas pelo agente público no ato da inspeção, que expressam a autoexecutoriedade, característica do exercício do poder de polícia³, e sendo o administrado réu primário, optou-se pela advertência, ao invés da multa. Houve apenas dois registros de aplicação da pena de interdição de produto, ambos cumulados com multa. Cumpre esclarecer a diferença entre a interdição-pena e a interdição cautelar. A primeira é fruto de decisão final condenatória do processo; a segunda é objeto de ato processual preparatório, que exige laudo laboratorial definitivo²⁹. Uma vez interdito,

o estabelecimento pode voltar a funcionar tão logo apresente as condições necessárias indicadas pelo agente público, conforme a legislação vigente. No caso da interdição cautelar, porém, findo o prazo de 90 dias, caso o processo não seja concluído, o produto ou estabelecimento será automaticamente liberado.

Essa condição mostra o quão importante é o cumprimento dos prazos por parte da Administração²⁹, que dispõe de cinco anos, contados da ocorrência da infração, para instaurar o PAS¹⁷, ou seja, há prazos prescricionais para o exercício punitivo e sancionatório do poder de polícia, de modo que se deve evitar infringir o princípio da oficialidade^{17,29}. Arquivamentos podem ser indicativos da lentidão, inércia e/ou falha no trâmite processual. Como observa Ferreira³⁰, em estudo que evidenciou fragilidades na instauração de PAS arquivados na Visa da Bahia, a falta de conclusão pode repercutir na permanência do risco para a Saúde Coletiva. Por isso, é preocupante a quantidade observada de decisões de arquivamento de processos (18,30%), mas uma análise mais aprofundada acerca deste resultado está além dos propósitos deste estudo, já que não se teve acesso ao processo, apenas às decisões.

Por fim, a Tabela 1 mostra as categorias de Serviços de Alimentação que foram atuadas pela Visa, no período de quatro anos. As 509 decisões de processos foram aplicadas a 202 estabelecimentos que puderam ser categorizados em 11 ramos de atividade econômica, considerados de baixo risco de acordo com a IN n° 16/2017²⁰. Nota-se, porém, que 36,7% das autuações correspondam a estabelecimentos que não puderam ser categorizados, por ausência de CNAE no registro no CNPJ, embora no nome fantasia indicasse ser um serviço de alimentação. Dentre as categorias encontradas, os estabelecimentos mais atuados foram “restaurantes e similares” (CNAE 5611-2/01) e “hipermercados e supermercados” (CNAE 4711-3/01), seguidos de “Lanchonetes, casas de chá, de sucos e similares” (CNAE 5611-2/03), “Minimercados, mercearias e armazéns” (CNAE 4712-1/00) e “Padaria e confeitaria”, estes últimos incluem tanto “Fabricação de produtos de padaria e confeitaria com predominância de produção própria” (CNAE 1091-1/02), como “Padaria e confeitaria com predominância de revenda” (CNAE 4721-1/02), que são de baixo risco.

Tais resultados são compatíveis com estudo realizado a partir dos dados de inspeção sanitária realizada entre janeiro de 2005 e julho de 2015, em capital no sul do país, que revelou ser “minimercados, supermercados e hipermercados” o segmento que mais recebeu Autos de Infração e “restaurantes e similares”, o que mais sofreu interdição¹⁸. Restaurantes e lanchonetes são também os locais com maior frequência de consumo de alimentos fora do lar, segundo estudo feito utilizando dados da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) 2008-2009 em uma amostra representativa da população brasileira⁷.

Estes dados merecem ser considerados na programação das ações da Visa, uma vez que tais categorias estão recebendo o alvará sanitário, sem inspeção prévia, desde 2017. A respeito disso, resultados de estudo realizado na Finlândia sugerem que a reintrodução da inspeção prévia à abertura dos estabelecimentos fortaleceria a adoção de boas práticas de manipulação de



alimentos, pois os restaurantes não inspecionados previamente apresentaram significativamente mais não conformidades do que aqueles alvo de inspeções prévias ao início das atividades³¹.

É sabido que a produção e o consumo de alimentos em condições inadequadas estão entre os fatores que contribuem para a ocorrência de surtos de DTA, problema crescente no mundo, que tornou prioridade a inocuidade de alimentos e levou à criação de uma data mundial^{32,33}. Além disso, considera-se imprescindível a implementação das boas práticas de manipulação de alimentos de forma mais intensificada, especialmente em um cenário de pandemia, como no caso do novo coronavírus (SARS-CoV-2), de forma a assegurar o fornecimento de alimento seguro, e proteger a saúde dos trabalhadores. Diante do exposto, fica evidente a relevância do cumprimento dos padrões higiênico-sanitários estabelecidos para a garantia da inocuidade do alimento, como componente da Política Nacional de Alimentação e Nutrição³⁴ - que tem a regulação e o controle sanitário como uma de suas diretrizes - e da Segurança Alimentar e Nutricional, conforme estabelece o Art. 4º, IV da Lei 11.346, de 15 de setembro de 2006³⁵, na realização do direito humano à alimentação. Neste contexto, é fundamental consolidar a atuação regulatória da Visa baseada na gestão transparente da informação, de modo a garantir maior efetividade e legitimidade de suas intervenções perante a sociedade.

CONCLUSÕES

O estudo mostrou a importância da divulgação pelo serviço de Visa das decisões de seus processos administrativos sanitários e

a necessidade de aprimoramento na garantia da transparência de seus atos. O Auto de Infração representa a necessária intervenção da Visa, quando falharam as medidas de prevenção e o controle dos fatores de riscos à saúde. Por este motivo, o conhecimento das infrações é importante para a gestão, mas a falta de um sistema de informações próprio do serviço de Visa, que apresente os estabelecimentos cadastrados e autuados, por distrito sanitário, bem como os relatórios de inspeção, dificulta a utilização desse importante instrumento para a construção de indicadores de avaliação. Por exemplo, seria importante para a gestão elaborar programas de intervenção em áreas onde fosse maior o número de autuações, ou voltados para as categorias de estabelecimentos mais autuadas, ou para sanar as irregularidades mais frequentes.

A sistematização e a avaliação de tais decisões podem ser ferramentas da própria gestão para elaborar a programação de ações visando um gerenciamento dos fatores de risco à saúde mais efetivo, como também um mecanismo de prestação de contas à sociedade. Por outro lado, os resultados apontam para a necessidade de maiores estudos que investiguem não apenas o aumento quantitativo das autuações por categoria de serviço de alimentação, como também as motivações dos Autos de Infração, de modo que os fatores de riscos à saúde possam ser melhor avaliados. Do ponto de vista do exercício do poder de polícia, caberia ainda acompanhar, em uma série histórica mais longa, a manutenção ou a alteração da proporção encontrada entre as penalidades de multa e de advertência.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Lei Nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a agência nacional de vigilância sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial União. 27 jan 1999.
2. Senado Federal (BR). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília: Senado Federal; 1988.
3. Aith F, Minhoto LD, Costa EA. Poder de polícia e vigilância sanitária no estado democrático de direito. In: Costa EA, organizador. Vigilância sanitária: temas para debate. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2009. p. 37-60.
4. Brasil. Lei Nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial União. 20 set 1990.
5. Costa EA. Fundamentos da vigilância sanitária. In: Costa EA, organizador. Vigilância sanitária: temas para debate. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2009. p. 11-36.
6. Tancredi RCP, Fernandes ML. O poder público na aplicabilidade da norma. In: Marins BR, Tancredi RCP, Gemal AL, organizadores. Segurança alimentar no contexto da vigilância sanitária: reflexões e práticas. Rio de Janeiro: Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio; 2014. p. 69-91.
7. Bezerra IN, Moreira TMV, Cavalcante JB, Souza AM, Sichert R. Consumo de alimentos fora do lar no Brasil segundo locais de aquisição. Rev Saude Publica. 2017;51:1-8. <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051006750>
8. Associação Brasileira das Empresas de Refeições Coletivas - Aberc. Mercado real. São Paulo: Associação Brasileira das Empresas de Refeições Coletivas; 2008[acesso 3 mar 2021]. Disponível em: <https://aberc.com.br/mercadoreal.asp?IDMenu=21>
9. Ministério da Saúde (BR). Surtos de doenças transmitidas por alimentos no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2019[acesso 3 mar 2021]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/fevereiro/15/Apresenta----o-Surtos-DTA--Fevereiro-2019.pdf>
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 216, de 15 de setembro de 2004. Dispõe sobre o regulamento técnico de boas práticas para serviços de alimentação. Diário Oficial União. 16 set 2004.



11. Cardoso RCV, Góes JAW, Almeida RCC, Guimarães AG, Barreto DL, Silva SA et al. Programa nacional de alimentação escolar: há segurança na produção de alimentos em escolas em Salvador (Bahia)? *Rev Nutr.* 2010;23(5):801-11. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000500010>
12. Santos MOB, Rangel VP, Azeredo DP. Adequação de restaurantes comerciais às boas práticas. *Rev Hig Alim.* 2010;24(190/1):44-9.
13. Souza CVS, Calazans DLMS, Bagni UV. Gestão de equipamentos públicos de segurança alimentar e nutricional: uma abordagem sobre a dimensão da qualidade da refeição servida no restaurante popular. In: Araújo MAD, Araújo RM, organizadores. Políticas públicas: segurança alimentar e nutricional e desenvolvimento rural no Rio Grande do Norte. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2016. p. 247-87.
14. Ribeiro VF, Matté GR. Análise da produção acadêmica em vigilância sanitária de alimentos, 1993-2007. *Rev Saude Publica.* 2010;44(6):1155-8. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000600023>
15. Steinbach A, Schwengber LMK, Martins C, Dutra A, Venâncio D, Silva MZ. Mapeamento da produção científica em gestão da vigilância sanitária no período 2000 a 2010. *Rev Gest Saude.* 2012;3(3):919-40.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Agenda nacional de prioridades de pesquisa em vigilância sanitária. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2011.
17. Lima YOR, Costa EA. O processo administrativo no âmbito da vigilância sanitária. In: Costa EA, organizador. *Vigilância sanitária: temas para debate.* Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2009. p. 195-218.
18. Olmedo PV, Stangartlin-Fiori L, Medeiros CO, Tondo EC, Ferreira SMR. A profile of foodservices in Curitiba and a critical analysis of the results of sanitary inspections at these establishments. *J Food Saf.* 2018;38(1). <https://doi.org/10.1111/jfs.12377>
19. 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.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Instrução normativa Nº 16, de 26 de abril de 2017. Dispõe sobre a lista de classificação nacional de atividades econômicas, CNAE, classificadas por grau de risco para fins de licenciamento sanitário. *Diário Oficial União.* 27 abr 2017.
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 153, de 26 de abril de 2017. Dispõe sobre a classificação do grau de risco para as atividades econômicas sujeitas à vigilância sanitária, para fins de licenciamento, e dá outras providências. *Diário Oficial União.* 27 abr 2017.
22. 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.* 24 ago 1977.
23. Vainio A, Kaskela J, Finell E, Ollila S, Lundén J. Consumer perceptions raised by the food safety inspection report: does the smiley communicate a food safety risk? *Food Control.* 2020;110:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2019.106976>
24. Kettunen K. Food safety enforcement at the local level in Finland: risk-basis, efficacy and consistency [dissertação]. Helsinki: University of Helsinki; 2018.
25. Berking C, Vågsholm I, Hedberg LM, Sörgjerd S, Niskanen R. Non-compliances: an indicator of food control effectiveness. *Infec Eco Epidem.* 2019;9(1):1-10. <https://doi.org/10.1080/20008686.2019.1599276>
26. Felisberto E, Brito RL, Barca DAAV, Martins MAF, Oliveira AKNB, Souza NC et al. Modelagem avaliativa para a construção de indicadores de efetividade das ações de vigilância sanitária no Brasil. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2018;18(3):665-76. <https://doi.org/10.1590/1806-93042018000300011>
27. Chang P, Rochani H, Mase WA, Jones JA, Aslan A. Analysis of food service operation risk classification and associated food safety violation frequency. *J Envir Health.* 2018;80(6):14-8.
28. Oliveira ABA, Paula CMD, Capalonga R, Cardoso MRI, Tondo EC. Doenças transmitidas por alimentos, principais agentes etiológicos e aspectos gerais: uma revisão. *Rev HCPA.* 2010;30(3):279-85.
29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Manual de processo administrativo sanitário. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2014[acesso 3 mar 2021]. Disponível em: <https://xdocs.com.br/doc/manual-pasal-livro2-pratica-48gpw7m02782>
30. Ferreira LC. O processo administrativo sanitário e o direito à saúde. *Rev Baiana Saúde Pública.* 2015;38(4):803-20. <https://doi.org/10.22278/2318-2660.2014.v38.n4.a732>
31. Haukijärvi V, Lundén J. Does waiving preventive food control inspections in Finland weaken the prerequisites for safe food handling in restaurants? *Food Control.* 2017;71:187-92. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.06.044>
32. World Health Organization - WHO. World food safety day 2020: food safety, everyone's business. Brussels: World Health Organization; 2020[acesso 3 mar 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/initiatives/world-food-safety-day-2020>
33. Silveira JT, Brasil CCB, Floriano JM, Garcia MV. Higiene dos serviços de alimentação no Brasil: uma revisão sistemática. *Saude Rev.* 2016;16(42):57-69. <https://doi.org/10.15600/2238-1244/sr.v16n42p57-69>
34. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 2.715, de 17 de novembro de 2011. Atualiza a política nacional de alimentação e nutrição. *Diário Oficial União.* 18 nov 2011.



35. Brasil. Lei Nº 11.346, de 15 de setembro de 2006. Cria o sistema nacional de segurança alimentar e nutricional Sisan com vistas em assegurar

o direito humano à alimentação adequada e dá outras providências. Diário Oficial União. 18 set 2006.

Contribuição dos Autores

Soares S, Seabra LMJ, Rolim PM - Concepção e planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Pessoa RL - Aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Lima REP - 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.

Relato de experiência de um protocolo de implementação de cantinas escolares saudáveis

Experience report of a protocol for the implementation of healthy school canteens

Naiane Gomes Braz^I 

Greisse Viero da Silva Leal^{II} 

Carla Cristina Bauermann
Brasil^{III} 

Cariza Teixeira Bohrer^{III} 

Daniela Paini^{III} 

Vanessa Ramos Kirsten^{II,*} 

RESUMO

Introdução: Devido aos altos índices de sobrepeso e obesidade entre crianças e adolescentes e à baixa qualidade nutricional de alimentos comercializados em escolas, uma das estratégias utilizadas para promoção da alimentação saudável é a implementação da cantina escolar saudável. **Objetivo:** Relatar a experiência da implementação de cantinas escolares saudáveis. **Método:** São apresentadas nove etapas para o processo de implementação em escolas. Além das etapas, são descritos instrumentos utilizados. **Resultados:** Participaram duas escolas. Foram realizadas reuniões com o grupo de integrantes do projeto, diretores e proprietários das cantinas, realização de pesquisa de satisfação com os alunos, entrevista com o proprietário da cantina, análise dos alimentos comercializados, aplicação de lista de verificação das condições higiênico-sanitárias dos estabelecimentos e realização de educação alimentar e nutricional com os alunos e proprietário da cantina. **Conclusões:** As atividades propostas podem auxiliar na realização de diagnósticos e estratégias de mudanças do comércio de alimentos nas cantinas, o que leva à conclusão de que elas foram importantes. Além disso, esse estudo servirá de apoio para profissionais de saúde e educação, bem como para a comunidade escolar, que visem regulamentar as cantinas escolares de seus municípios em ambientes mais saudáveis.

PALAVRAS-CHAVE: Alimentação Saudável; Alimentação Escolar; Leis sobre Alimentos; Consumo Alimentar

ABSTRACT

Introduction: Due to the high rates of overweight and obesity among children and adolescents and the low nutritional quality of food sold in schools, one of the strategies used to promote healthy eating is the implementation of the Healthy School Canteen. **Objective:** To report the experience of implementing Healthy School Canteens. **Method:** Nine steps are presented for the implementation process in schools. In addition to the steps, instruments used are described. **Results:** 2 schools participated. Meetings were held with the group of members of the project, directors and owners of the canteens, conducting a satisfaction survey with students, interviewing the owner of the canteen, analyzing the food sold, applying a checklist of the hygienic conditions of the establishments and carrying out food and nutrition education with the students and the owner of the canteen. **Conclusions:** The proposed activities can assist in carrying out diagnoses and strategies for changing the food trade in canteens, concluding that these were important. In addition, this study will provide support for health and education professionals, as well as for the school community, which aim to regulate school canteens in their municipalities as healthier environments.

^I Prefeitura Municipal de Salto do Jacuí, Salto do Jacuí, RS, Brasil

^{II} Departamento de Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil

^{III} Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

* E-mail: kirsten.vr@gmail.com

KEYWORDS: Healthy Eating; School Feeding; Food Laws; Food Consumption



INTRODUÇÃO

Globalmente os índices de sobrepeso e obesidade aumentaram cerca de 27,5% para adultos e 47,1% para crianças entre 1980 e 2013. Nos países desenvolvidos, a prevalência de sobrepeso e obesidade entre crianças e adolescentes de 2 a 19 anos aumentou de 16,9% para 23,8% nos meninos e de 16,2% para 22,6% nas meninas entre os anos de 1980 e 2013. Nos países em desenvolvimento, os índices aumentaram de 8,1% para 12,9% em meninos e de 8,4% para 13,4% em meninas entre 1980 e 2013¹. Dados da Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) demonstram que o estado nutricional dos adolescentes escolares do Brasil se caracteriza pela baixa prevalência de déficit de peso e pela prevalência elevada do excesso de peso. E em relação ao espaço social escolar, as unidades particulares apresentam risco de excesso de peso mais elevado².

Assim, políticas públicas, programas e conjuntos estratégicos têm sido lançados com intuito de prevenção e controle do excesso de peso e obesidade, não só de crianças e adolescentes, mas da população em geral. Dentre as quais se destacam: a Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN)³, que baseia suas ações em sete diretrizes, com destaque para a 2ª diretriz - Promoção da Alimentação Adequada e Saudável; o Programa Nacional de Alimentação Escolar (PNAE)⁴; o Programa Saúde na Escola (PSE)⁵, que tem por finalidade ampliar as questões relativas às ações de saúde aos alunos da rede pública de ensino; Dez Passos para a Promoção da Alimentação Saudável nas Escolas⁶, que têm por objetivo promover a saúde e favorecer a adesão dos escolares a hábitos alimentares saudáveis e adequados; a Resolução n° 24, de 29 de junho de 2010, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que trata da publicidade dos alimentos com intuito de impedir o aumento das doenças crônicas não transmissíveis⁷; a Portaria Interministerial n° 1.010, de 8 de maio de 2006, que especifica diretrizes para a Promoção da Alimentação Saudável nas Escolas⁸, dentre outras.

Uma das estratégias utilizadas que visam a promoção da alimentação saudável para a comunidade escolar é a implementação da Cantina Saudável⁹. As cantinas são uma das fontes de acesso a alimentos nas escolas e está inserida com intuito de comercializar gêneros alimentícios na comunidade escolar¹⁰. Entende-se por cantina escolar saudável aquela que oferta alimentos de boa qualidade nutricional, em condições higiênicas-sanitárias adequadas, para garantia da segurança alimentar e nutricional da comunidade escolar, bem como do respeito pela cultura e pelos hábitos alimentares de cada um⁹.

No entanto, alguns estudos têm demonstrado que nas cantinas escolares avaliadas são oferecidos alimentos com alto teor de gordura, açúcar e sódio^{11,12,13}. Considerando que a formação dos hábitos alimentares e estilos de vida começa na infância e que a escola é um ambiente promotor de saúde, verifica-se a importância da implementação de cantinas escolares saudáveis. Esta ação auxilia na conscientização não só dos alunos, mas também dos professores e dos demais integrantes da formação escolar na busca por uma alimentação mais saudável e adequada e da promoção da saúde¹⁴.

No Brasil, em 2010 foi publicado pelo Ministério da Saúde um Manual de Cantinas Saudáveis¹⁵ direcionado às cantinas de escolas particulares. Além disso, existem poucos estudos que abordem metodologias de implementação da Cantina Saudável no país^{16,17,18}, por isso a necessidade de que se desenvolvam alternativas ampliadas, visto a imensa diferença existente entre as escolas brasileiras, que auxiliem tanto as instituições públicas quanto as privadas no processo de implementação de ambientes escolares promotores de alimentação saudável.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi relatar a experiência da implementação de cantinas escolares saudáveis.

MÉTODO

Trata-se de um relato de uma experiência sobre a implementação de propostas educativas para a promoção de cantinas escolares saudáveis realizada de maio a dezembro de 2017 em duas escolas de um município do interior do Rio Grande do Sul, participantes de um projeto de extensão vinculado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal de Santa Maria, com duração de 2 meses.

Participaram dessa experiência as escolas que possuíam cantina escolar e que aceitaram participar da implementação. As partes envolvidas foram: os proprietários das cantinas escolares, os(as) diretores(as) das escolas, os alunos de ensino médio, os professores e os integrantes do projeto. As escolas foram convidadas a participarem da atividade por meio de reuniões realizadas com a direção e o proprietário da cantina.

Para dar início às atividades de implementação da Cantina Saudável nas escolas, foi realizada uma reunião com os(as) diretores(as) e proprietários(as) do estabelecimento para apresentação do projeto, dos seus objetivos e das etapas previstas. A reunião foi realizada nas respectivas escolas e não foram muito longas para garantir que os participantes permanecessem focados nas propostas apresentadas. Para a sensibilização dos participantes, foram utilizados argumentos convincentes, enfatizando, por exemplo: o quanto a escola é importante para a formação de bons hábitos alimentares e que a cantina tem um papel fundamental nesse processo; além disso foram mencionadas as legislações que existem sobre a regulamentação destes espaços e dos altos índices de sobrepeso e obesidade entre crianças e adolescentes no Brasil. Ainda, caso a escola possuísse os dados do estado nutricional dos alunos, estes poderiam ser utilizados na estratégia apresentada. Além disso, como se espera em qualquer atividade extensionista, foram expostas as melhorias que o projeto proporcionará à escola e à cantina, tanto nas condições higiênicas-sanitárias como na oferta dos alimentos mais saudáveis à comunidade escolar.

O projeto só foi realizado nas escolas em que houve consentimento de ambas as partes. Após o aceite, o grupo foi organizado por escola formado por alunos de graduação e professores, que eram responsáveis pela definição, organização e realização das atividades:



- a. As reuniões de planejamento do projeto aconteciam semanalmente;
- b. Organização, planejamento e definição da coleta de dados: o desenvolvimento de instrumentos e coleta de dados para avaliar os alimentos comercializados, as condições higiênicas e as motivações dos clientes para a compra dos alimentos no estabelecimento.

Para avaliar a satisfação da cantina pelos alunos, foram elaborados questionários com as seguintes perguntas: motivos que

levam os alunos a comprarem na cantina, frequência com que compram, opinião sobre o preço dos alimentos, satisfação sobre os alimentos comercializados, conhecimento sobre alimentação saudável, existência de meios que induzam os alunos a comprarem os alimentos, como promoções e higiene do estabelecimento. O Quadro 1 demonstra a etapa do diagnóstico de satisfação dos clientes em relação à cantina.

Para analisar as condições higiênico-sanitárias das cantinas foi utilizada a lista de verificação para categorização dos serviços de

Quadro 1. Pesquisa de satisfação aplicada aos alunos das escolas.

<p>PESQUISA DE SATISFAÇÃO - CANTINA DA ESCOLA</p> <p>Nome da Escola: _____</p> <ol style="list-style-type: none">1. Qual é a sua idade: ___anos Em que ano você está? _____ Turma _____2. Você costuma tomar café da manhã? () Sim () Não Se não, por quê?3. Você costuma trazer lanche de casa? () Sim () Não Se não, por quê?4. Você consome a merenda oferecida pela escola? () Sim () Não Se não, por quê?5. Você compra alimentos na cantina da escola? () Sim () Não6. Se sim, qual é a frequência? () Todos os dias () 1 x na semana () 3 x na semana () esporadicamente (2 x no mês) () Quase nunca (menos de 1 x no mês)7. Em média, quanto você gasta por dia na cantina de sua escola (em reais)? R\$ _____8. Qual sua opinião quanto ao preço dos alimentos ofertados na cantina? () Acessível () Muito caro9. Se considerar muito caro, qual é o alimento e o preço que você acha muito caro?10. Sobre os alimentos da cantina:<ol style="list-style-type: none">a. Quais você costuma comprar com mais frequência?b. Você costuma comprar estes alimentos por algum motivo especial?c. Você está satisfeito com os alimentos oferecidos na cantina? () Sim () Nãod. Se não, marque com um X, o motivo: () Variedade () Qualidade () Valor () Aparência () Sabor11. Quais motivos o levam a comprar na cantina? () Merenda não te satisfaz () Preferência () Influências (amigos/mídia) () Preço () Sabor () Outros/Qual(is)?12. É oferecido maionese, catchup e/ou mostarda quando você compra um lanche? () Sim () Não13. Tem algum alimento que não tem e você gostaria que tivesse na cantina? () Sim () Não Se sim, qual(is)?14. Você costuma comprar mais de um alimento na cantina no mesmo dia? () Sim () Não Caso a resposta seja sim, quais alimentos?15. Há promoções na cantina da escola que te levam a comprar mais? () Sim () Não Quais?16. A cantina oferece opções de lanches saudáveis? () Sim () Não Se sim, quais?18. O que você acha de ter uma cantina saudável na sua escola? () Legal () Não gostaria () Tanto faz19. Em algum momento, você recebeu alguma informação sobre a alimentação saudável? () Sim () Não Se a resposta for sim, qual informação recebeu?20. Dentre os alimentos disponíveis na cantina, existem alimentos que você considera saudável? () Sim () Não Quais e por quê?21. Se houvesse uma oferta maior de lanches saudáveis na cantina, você compraria? () Sim () Não Por quê?22. Se você puder ajudar nesta cantina saudável, quais seriam suas sugestões?23. Você considera o local da cantina limpo? () Sim () Não24. Você está satisfeito com a higiene do atendente que faz a entrega dos alimentos oferecidos na cantina? () Sim () Não Se a resposta for NÃO o que pode ser mudado?25. De que forma os alimentos são oferecidos? () Guardanapos () Saquinhos Descartáveis () Copo plástico com tampa () Copo plástico sem tampa () Outro:26. Na cantina tem geladeira e estufa (quente) para armazenar alimentos quentes/frios? () Sim () Não27. Quem prepara os alimentos usa touca, luva e avental? () Sim () Não28. A pessoa responsável pelo caixa (dinheiro) é a mesma que entrega os alimentos/ bebidas? () Sim () Não29. Já encontrou fio de cabelo, insetos e/ou algum objeto estranho ao comprar um alimento/bebida? () Sim () Não Se sim, o que encontrou?30. Já comprou algum alimento/bebida na cantina com cheiro, aparência ou sabor estranho? () Sim () Não Qual(is)? _____31. É disponibilizado na cantina/escola sabonete líquido, papel toalha e álcool para lavar as mãos? () Sim () Não Se sim, você lava as mãos antes de se alimentar? () Sim () Não32. Já observou a presença de algum animal/praga no ambiente e/ou arredores da cantina? () Sim () Não Se sim, quais? () Baratas () Ratos () Formigas () Aranhas () Cães/gatos. Outros:33. Observou alguma vez se quem prepara o alimento lava as mãos em algum momento? () Sim () Não34. Você considera os funcionários: () Educados () Acolhedores () Prestativos () Irritados () Indispostos () Mal-humorados () Outro <p>OBRIGADA PELA PARTICIPAÇÃO! COMENTÁRIOS.</p>
--

Fonte: Elaborado pelos autores, 2019.



alimentação^{19,20}. A lista contém 51 questões que refletem maior impacto à saúde e é subdividida em nove categorias, sendo elas: Abastecimento de água (categoria A); Estrutura (categoria B); Higienização de instalações, equipamentos, móveis e utensílios (categoria C); Controle integrado de vetores e pragas urbanas (categoria D); Manipuladores (categoria E); Matéria-prima, ingredientes e embalagens (categoria F); Preparação do alimento (categoria G); Armazenamento, transporte e exposição do alimento preparado (categoria H) e Responsabilidade, documentação e registro (categoria I). O descumprimento dos três primeiros itens da lista de verificação, referentes à categoria Abastecimento de água (categoria A), é eliminatório, ou seja, exclui o estabelecimento da continuidade da aplicação da lista de verificação e consequentemente da sua categorização. A coleta de dados foi realizada *in loco*, agendada previamente, durante o processo produtivo de alimentos. Os dados foram digitalizados no Sistema de Avaliação e Monitoramento de Risco Sanitário em Serviço de Alimentação (Siars)⁹. Este sistema gera relatórios específicos para avaliação das condições higiênico-sanitárias dos serviços de alimentação, sendo a pontuação apresentada em percentuais de adequação²¹.

Antes de avaliar os alimentos comercializados no estabelecimento, foi realizada uma entrevista com os proprietários das cantinas, por meio de gravação e transcrita na sequência (Quadro 2). Após a transcrição, foi efetuada a análise das respostas do proprietário do estabelecimento. A partir disso, também foram planejadas ações de educação alimentar e nutricional com toda a comunidade escolar e proprietários da cantina.

Em seguida, a análise dos alimentos comercializados nas cantinas foi realizada utilizando uma lista (Quadro 3) com diversos alimentos, que teve o intuito de fazer um diagnóstico dos alimentos comercializados e da existência de propagandas que estimulasse o consumo de alimentos não saudáveis, proposto no Manual das Cantinas Escolares Saudáveis¹⁵.

A análise dos dados foi realizada por meio de estatística descritiva simples e análise de discurso. Para cada cantina escolar foi discutido um plano de ação de acordo com os resultados encontrados. Os planos de ação foram divididos em atividades educativas sobre as condições higiênicas e de educação alimentar e nutricional (para a cantineira e para os alunos).

O planejamento e a implementação das ações nas escolas foram baseados em programas de Educação Alimentar e Nutricional. Foram elencados temas a serem melhorados nos locais (por meio dos questionários anteriormente descritos) e planejadas ações.

Este projeto foi financiado por meio de aprovação em edital de auxílio à extensão (FLEX) da Universidade Federal de Santa Maria no ano de 2017 e foi integrado com a disciplina de Educação Alimentar e Nutricional.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apresentamos, na seção de resultados, as etapas desenvolvidas para a implementação da cantina escolar saudável, baseadas em ações já realizadas anteriormente no próprio município²¹, no Distrito Federal, em escolas estaduais de Santa Catarina e do município de Florianópolis^{12,17,18}. Esse relato de experiência pode servir como um material de apoio a comunidade escolar, secretarias municipais e estaduais de educação, bem como profissionais da área da saúde que desejem adequar as cantinas escolares de seu município (Quadro 4).

Embora o tema seja de grande relevância para a saúde da comunidade escolar, alguns proprietários de cantinas escolares alegam que a “cantina saudável” é inviável economicamente¹⁴ e, ainda, que têm medo de fiscalização. Provavelmente por esses motivos, apesar de o município possuir seis cantinas escolares, apenas duas (uma de âmbito público e a outra, privado) participaram do estudo. Cada escola continha uma cantina, com duas

Quadro 2. Questionário utilizado para entrevista com o proprietário da cantina.

QUESTIONÁRIO PARA O PROPRIETÁRIO DA CANTINA Entrevistador: _____ Data: ___/___/___ Escola: _____ Proprietário da cantina: _____ Data/Ano de início das atividades: _____ 1. Quem define os alimentos ofertados na cantina? Você? A Direção da escola? Como isto é feito? 2. Com base em que aspectos esta escolha é feita? No que os alunos referem gostar? No que você sabe/consegue produzir/adquirir? No que mais vende? No percentual de lucratividade? 3. Quais são os alimentos mais vendidos? Por quê? 4. Quais são os alimentos menos vendidos? Por quê? 5. Qual alimento lhe confere maior lucratividade? 6. Qual alimento lhe confere menor lucratividade? 7. Dos alimentos produzidos por você, quais são os mais vendidos e qual é o mais lucrativo? 8. De forma geral, como você considera os alimentos que são vendidos na sua cantina? () Muito saudáveis () Pouco saudáveis () Nada saudáveis () Não sabe 9. Você compra algum alimento de agricultores familiares? E orgânicos? Se sim, quais alimentos e a motivação para esta compra? 10. Você tem conhecimento sobre legislação que regulamente cantinas escolares em nível estadual ou municipal? 11. Se existir uma legislação que regulamente as cantinas, você está disposto a adequar seu estabelecimento a ela? 12. Qual(is) seria(m)/são sua(s) principal(is) dificuldade(s) para vender mais alimentos saudáveis na cantina?

Fonte: Elaborado pelos autores, 2019.

^a versão 1.013. Disponível: <http://www.cecanebs.com.br/siars/index.html>



Quadro 3. Questionário para avaliação dos alimentos comercializados nas cantinas.

Alimento	O produto é comercializado na escola?		Possui propaganda desse alimento (cartaz, folheto, banner, promoção especial)?	
	Sim	Não	Sim	Não
1. Pirulito				
2. Goma de mascar				
3. Doces (quindim, “negrinho”)				
4. Paçoca				
5. Chocolates				
6. Biscoitos salgados				
7. Biscoitos doces com recheio				
8. Biscoitos doces sem recheio				
9. Salgados fritos				
10. Salgados assados				
11. Pão de queijo				
12. Salgadinhos industrializados				
13. Pizza				
14. Pipoca micro-ondas				
15. Pipoca doce				
16. Refrigerante				
17. Sucos artificiais				
18. Bolos com cobertura				
19. Bolo sem cobertura				
20. Cachorro-quente				
21. Torrada				
22. Iogurte				
23. Açoalado				
24. Fruta <i>in natura</i>				
25. Salada de fruta				
26. Sanduíche natural				
27. Hambúrguer / “xis”				
28. Suco natural de fruta				
29. Suco de polpa				
30. Picolé				
31. Sorvete				
32. Cuca				

Fonte: Elaborado pelos autores, 2019.

Quadro 4. Descrição das atividades realizadas ao longo do estudo.

Etapa	O que foi realizado
1ª	Sensibilização
2ª	Planejamento
3ª	Diagnóstico de satisfação da cantina
4ª	Análise dos resultados
5ª	Justificativa para a mudança
6ª	Diagnóstico das condições higiênico-sanitárias
7ª	Plano de ação
8ª	Diagnóstico da oferta de alimentos
9ª	Implementação das ações

Fonte: Elaborado pelos autores, 2019.

funcionárias, incluindo o proprietário da cantina. As cantinas não tinham características físico-funcionais de um serviço de alimentação, e sim estrutura de uma cozinha doméstica.

1ª etapa: Sensibilização

Não existem estudos que afirmem que reuniões com a Direção da escola e com proprietários das cantinas devam ser a primeira etapa do processo de implementação. Considera-se esse um momento importante de esclarecimento à comunidade escolar dos objetivos e das metas do projeto. Acredita-se que essa etapa seja essencial para o aumento da adesão ao projeto, por conceder maior segurança aos envolvidos, engajamento das partes e sucesso do resultado final.

2ª etapa: Planejamento

Na segunda etapa, as reuniões com os integrantes do projeto serviram para a padronização das ações. Foi destacado que, além de levantar quais eram os alimentos comercializados no local e as suas condições higiênico-sanitárias, avaliar a satisfação dos alunos em relação à cantina seria interessante, principalmente do ponto de vista comercial e de negócios.



A entrega dos resultados dos dados ao proprietário do estabelecimento e à direção da escola foi feita em formato de explicação oral e com a entrega de relatório escrito. Um apontamento dos dados mais insatisfatórios e satisfatórios gerados pela pesquisa foi realizado nesse estudo. Com isto, tem-se em mãos um importante diagnóstico para a criação de estratégias a serem executadas no local (e pode ser em ordem de prioridade dos clientes). Além disso, caso os integrantes do projeto achem importante, este relatório pode ser entregue e discutido também com professores, representantes da Associação de Pais e Mestres e grupos de representação dos alunos, por exemplo.

3ª, 4ª e 5ª etapas: Diagnóstico de satisfação da cantina, análise dos resultados e justificativa para a mudança

Neste projeto, realizamos a avaliação de satisfação com alunos de ensino médio. A maioria relatou que faltavam alimentos saudáveis nas cantinas e que gostariam de mais opções e de preços menores. Bem como muitos estudantes relataram que encontraram cabelos nos alimentos. O questionário deve ser elaborado de acordo com a faixa etária do público e garantindo uma representatividade das turmas, turnos, alunos e professores.

A análise dos dados coletados deve ser o mais breve possível para propor um plano para mudanças, com base na opinião/satisfação dos alunos (clientes).

Amorim et al.⁹ e Prado et al.²² consideraram importante a realização de pesquisa de satisfação da cantina com os alunos, com intuito de se obter dados sobre suas preferências alimentares e a opinião dos alunos sobre a cantina escolar, para que, baseadas nessas informações, sejam propostas ações de educação alimentar e nutricional. Temple et al.²³ avaliaram o perfil dos alimentos comercializados pelos alunos em Cape Town, África do Sul, por meio de um questionário, coletando dados sobre os alimentos trazidos por eles mesmos para a escola, os hábitos alimentares na escola, a compra de alimentos na cantina, a realização do café da manhã e o conhecimento sobre alimentação saudável, instrumento muito semelhante ao utilizado na presente pesquisa^{15,22,23}.

6ª e 7ª etapas: Diagnóstico das condições higiênico-sanitária e plano de ação

Na análise das condições higiênico-sanitárias, nos deparamos com algumas situações importantes. Nem todos os alimentos eram preparados no local. Muitas cantinas terceirizam os alimentos pré-prontos, o que dificultou a análise das condições higiênico-sanitárias da etapa de preparo dos alimentos. Reforçamos a importância da realização do acompanhamento das etapas de produção e distribuição dos alimentos. Estas visitas devem ser realizadas por profissionais previamente capacitados para a padronização das coletas. Foi verificado que as cantinas escolares avaliadas apresentaram um baixo percentual de adequação em quesitos básicos relacionados ao acesso de água potável no local de produção de alimentos, estrutura física/estrutural deficitária e não condizente com as legislações sanitárias de um serviço de alimentação, ausência de um controle de pragas

efetivo e periódico na área de produção e comercialização dos alimentos, falhas importantes no processo de recebimento e manipulação de alimentos, tais como ausência de controle no recebimento dos gêneros alimentícios, descongelamento dos alimentos em temperatura ambiente, higienização incorreta de frutas e verduras usadas para elaborar as preparações e armazenamento incorreto dos alimentos dentro dos equipamentos de conservação (geladeiras e freezers). Foi possível observar também falhas no processo de higienização do ambiente e de equipamentos que podem comprometer a qualidade higiênico-sanitária dos alimentos comercializados. Ainda, ambos os locais não possuíam a documentação mínima exigida, tais como: o manual de boas práticas e a descrição dos procedimentos operacionais padronizados das unidades.

Depois de aplicada a lista de verificação, os planos de ação para as respectivas cantinas foram realizados de acordo com as não conformidades encontradas. Para cada não conformidade foi proposta uma alternativa de mudança, quanto custaria, quando poderia ser realizada e quem seria responsável pela mudança/alteração. Exemplos de ações dos planos de ação: alvará sanitário em processo de regularização; solicitação do registro de potabilidade da água no local da cantina; instalação sanitária exclusiva para a cantina; realização de uma divisão temporal do preparo dos diferentes alimentos, para que não haja contaminação cruzada; demonstração da higiene adequada de áreas como mesas e pias; arquivamento do registro do controle de pragas e vetores; colocação de etiquetas nos alimentos abertos com a validade, dentre outros.

É importante que estes planos de ação incluam custo e tempo de execução para a adequação, considerando que em alguns casos, a mudança deve ser imediata pelo fato de apresentar riscos à saúde dos clientes. No estudo de Amaral et al.²⁴, foram entregues para o município relatórios das não conformidades encontradas nas cantinas, incluindo sugestões de melhorias, semelhante ao que foi realizado no presente estudo.

Vários autores^{21,24,25,26,27} utilizam listas de verificação para avaliação das condições higiênico-sanitárias das cantinas escolares. Tais listas são baseadas em diferentes legislações, como a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n° 216, de 15 de setembro de 2004²⁸, a RDC n° 275, de 21 de outubro de 2002²⁹, a Portaria n° 78, de 30 de janeiro de 2009³⁰, e a Portaria n° 817, de 10 de maio de 2013²⁰. Destaca-se que Verdum et al.²¹ utilizaram a mesma lista de verificação da Portaria n° 817/2013²⁰ utilizada nesse estudo. É importante ressaltar que não há lista de verificação específica para cantinas escolares. Este fato é importante em virtude das diferenças encontradas na realidade destes estabelecimentos, que variam de acordo com o tamanho da escola, tipo de gestão (própria ou terceirizada) e âmbito da escola (pública ou privada).

8ª etapa: Alimentos comercializados - diagnóstico

A avaliação dos motivos pelos quais as cantinas comercializam determinados alimentos pode ser um instrumento valioso. Muitas vezes a escolha do alimento pode ser influenciada pelas



condições estruturais do local, preferência dos alunos, influência da direção da escola, determinação de preço pela clientela ou pelo conhecimento com relação às legislações sobre as cantinas escolares.

Nesta experiência vimos que os proprietários comercializam o que os alunos mais gostam, como: pastéis fritos, refrigerantes e cachorro-quente. Na escola privada, percebe-se a venda de sanduíches e suco natural e alimentos mais elaborados como: chá-mate, minipizza, crepe e hambúrguer. Ambas consideram que os alimentos vendidos são pouco saudáveis e o proprietário da cantina da escola pública informou não saber de legislação que regulamente as cantinas escolares. Informaram que já tentaram vender alimentos saudáveis, porém não tiveram êxito e, por isso, desistiram.

O estudo de Porto et al.¹² avaliou a interferência da escola e/ou dos pais na oferta de alimentos pelas cantinas, não abordando todos os aspectos analisados na entrevista do presente estudo. Em outros estudos foram aplicados questionários aos proprietários das cantinas, não com uma entrevista, e sim com abordagem de aspectos como: qualidade nutricional dos produtos ofertados nas cantinas escolares, motivos que levavam os proprietários das cantinas a comercializarem tais alimentos, conhecimento dos proprietários das cantinas com relação à Lei do estado¹³ e interferência da administração escolar na escolha dos alimentos ofertados na cantina^{9,12,17,31}.

Na análise dos alimentos comercializados, é possível identificar se a cantina comercializa produtos *in natura*, processados e ultraprocessados. Sugere-se uma adaptação a cada região do Brasil, levando em consideração a existência de alimentos com identidade cultural e regional local. Nesse caso, o questionário foi adaptado segundo o consumo alimentar frequente das crianças e adolescentes do interior do estado do Rio Grande do Sul.

Das duas escolas avaliadas, apenas uma possuía alimentos *in natura* na modalidade de suco natural. Nenhuma das escolas vendia frutas. Percebeu-se a venda de alimentos elaborados no local ou de terceiros, como pastel, rissoles, sanduíches, torradas/prensados, cachorro-quente, crepe e minipizza. Os alimentos ultraprocessados identificados foram: refrigerantes, chás industrializados, pipocas de micro-ondas, achocolatados e salgadinhos. Não foi observada a venda de chicletes e balas. Quanto à publicidade, nas duas escolas, havia a presença de móveis com marcas de refrigerantes e não havia cartazes com a promoção de alimentos saudáveis no local. Sugere-se o questionamento referente à compra de alimentos da agricultura familiar e de alimentos orgânicos que poderá fomentar a abordagem desta temática no espaço escolar com o propósito de incentivar o desenvolvimento local sustentável e apoiar projetos de aquisição de alimentos da agricultura familiar e de cooperativas de pequenos produtores.

Vários autores sugeriram a realização deste diagnóstico^{12,13,15,17,18,31,32}. A lista sugerida e/ou utilizada pelos estudos citados engloba alimentos em geral, doces e bebidas que normalmente são vendidos nas cantinas escolares, bem como a presença

dos alimentos proibidos por lei. O Manual das Cantinas Escolares Saudáveis¹⁹, Gaetani e Ribeiro³¹, Porto et al.¹² e Wilhelm et al.¹³ também avaliaram a presença de propagandas nos arredores da cantina que estimulem o consumo de alimentos pouco saudáveis.

9ª etapa: Implementação das ações

As atividades de educação alimentar e nutricional (EAN) com a comunidade escolar seguiram os diagnósticos resultantes da aplicação dos questionários nas etapas prévias como: lista de verificação de boas práticas, alimentos comercializados, pesquisa de satisfação dos clientes da cantina e entrevista com o proprietário. Essas atividades tiveram o objetivo de sensibilizar a comunidade escolar para a implementação da cantina escolar saudável. As atividades foram organizadas de modo a estabelecerem o público-alvo de mudança. Quanto maior o envolvimento da comunidade escolar (alunos, professores, pais, proprietários) com a temática, supõe-se que os resultados serão melhores alcançados. Sugere-se que escolas com cantinas escolares tenham em seu planejamento anual de educação alimentar e nutricional atividades sobre a alimentação escolar neste espaço, de forma a contemplar todos os alunos e professores.

No presente estudo, com base nos diagnósticos encontrados, alguns temas foram propostos para atividades de educação alimentar e nutricional no ambiente escolar.

Para os proprietários das cantinas, os temas versaram sobre: custo e lucratividade, alimentos ultraprocessados x alimentos preparados no local, utilização de etiquetas e prazo de validade nos alimentos; higienização correta das hortifrúticas (diluições e produtos adequados); barreiras por meio de horários para evitar a contaminação cruzada; utilização e aquisição de um termômetro para verificar a temperatura em alimentos produzidos e posteriormente servidos; orientação para o método correto de descongelamento dos alimentos; capacitação sobre o manual de boas práticas e os procedimentos operacionais padronizados (POP). Estes temas foram abordados como metodologias de demonstração prática e teórica, envio de vídeos por meio de aplicativos de mensagens instantâneas e conversas.

Para os alunos, os temas escolhidos foram: diferenciação entre alimentos *in natura*, processados e ultraprocessados, quantidade de açúcar presente nas bebidas açucaradas, importância da realização do café da manhã e mudanças na oferta de alimentos da cantina, lanches mais saudáveis, importância do ato de cozinhar, a oxidação causada pela fritura provoca nos óleos e seus malefícios, diferenças nutricionais entre suco natural, industrializado e refrigerantes e estigma do alimento saudável entre adolescentes. No Quadro 5 está descrito o modelo de atividade realizado. Ao todo, em torno de 150 alunos foram contemplados com as ações de EAN.

Ações de educação em saúde são realizadas com intuito de promoção de alimentação saudável no ambiente escolar e utilizam atividades de educação alimentar e nutricional como uma ferramenta de intervenção nesse aspecto. Tem como intuito a melhora da qualidade do consumo alimentar dos alunos no ambiente



Quadro 5. Atividade de educação alimentar e nutricional.

A FARSA DAS BEBIDAS AÇUCARADAS
IDENTIFICAÇÃO
Local: Nome da escola Público-sujeito: 10 a 18 anos Data: Número de participantes: 20 alunos RESPONSÁVEIS: Horário:
OBJETIVOS
Objetivo geral: Estimular o consumo de suco natural na cantina. Objetivos específicos: Estimular a leitura dos rótulos de bebidas açucaradas (sucos industrializados tanto em caixa como em pó e de refrigerantes) e informar sobre os ingredientes e a quantidade presente nas bebidas açucaradas.
PLANEJAMENTO E CONTEÚDO DA ATIVIDADE
<ul style="list-style-type: none">• Para esse tema, sugere-se a realização de uma dinâmica em grupo, com a exposição de uma caixa. Dentro deve conter o nome de algumas bebidas açucaradas e o percentual de suco presente na bebida (bebidas com 10%, 30%, 40% 50%, 66% e 100% suco).• Sugere-se que a caixa seja passada por todos ao som de uma música. Ao cessar a música, o aluno que ficar com a caixa deve retirar um papel com o nome de uma bebida e ler em voz alta. Em seguida, relatar o que entende em relação à composição da bebida, com base nos seus conhecimentos leigos relacionados ao que vê no rótulo da bebida e assim, possa ser gerada uma discussão a respeito. Um mediador deverá esclarecer dúvidas que surgirem.• Para melhor ilustração da atividade, sugere-se a exposição da quantidade de açúcar presente nas bebidas através de método demonstrativo com medidas caseiras e/ou balanças digitais de cozinha.• Para finalizar, propõe-se que seja realizada uma breve apresentação em <i>slides</i> ou pequenos vídeos com informações a respeito dos efeitos do consumo excessivo de açúcar à saúde, esclarecendo dúvidas sobre o assunto e, em seguida, uma roda de conversa sobre o respectivo tema e as opções mais saudáveis de bebidas.• Recursos materiais: caixa, folhas de papel A4, canetas, recurso de som, isopor, sacos plásticos, açúcar cristal, fita, colheres de sopa/sobremesa, balança digital de cozinha, retroprojetor e <i>notebook</i>.• Recursos humanos: Esta atividade poderá ser realizada com toda a comunidade escolar; proprietário da cantina, nutricionistas, estudantes de graduação da área da saúde, alunos, professores e pais da escola.• Sugere-se que a atividade tenha duração de aproximadamente 1 h.
AVALIAÇÃO
Existem várias formas de avaliar esta atividade, depende do objetivo principal. Primeiro, pode-se questionar o consumo habitual destas bebidas dos estudantes e ou professores, por meio de recordatório 24 h ou questionários de frequência alimentar e, dias depois da atividade, refazê-los para verificar se houve diminuição no consumo. Realizar um questionamento aberto sobre o que as pessoas acharam da atividade e se houve uma reflexão do assunto. Se a cantina mudou as opções de sucos comercializados no estabelecimento, se os pais diminuíram o envio destas bebidas para o lanche dos estudantes.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2019.

escolar^{4,33}. O Ministério da Saúde^{3,5,6} e diversas legislações estaduais estimulam a realização de ações de educação alimentar e nutricional e o incentivo ao consumo de alimentos saudáveis no ambiente escolar, associando as áreas da saúde e da educação. Para que as ações de EAN tenham efeito é importante um esforço de toda a comunidade escolar, bem como da fiscalização, para que as cantinas façam a sua parte na venda de alimentos mais saudáveis e a comunidade escolar reconheça estas mudanças como atitudes para a saúde dos escolares e professores.

Enquanto política pública, a EAN pode ocorrer em diversos setores e deverá observar os princípios organizativos e doutrinários do campo no qual está inserida. Assim, o ambiente escolar está inserido em várias esferas justificáveis para sua inserção, como a segurança alimentar e nutricional, na saúde (os princípios do Sistema Único de Saúde), na educação (os princípios da PNAE) e assim sucessivamente. A esses princípios estruturantes se somam a transição nutricional que o país vem sofrendo, o aumento acelerado de sobrepeso e a obesidade pela alteração do consumo alimentar, o que demonstra um aumento expressivo do consumo de alimentos ultraprocessados e a diminuição das práticas culinárias^{34,35}.

CONCLUSÕES

Todas as etapas realizadas no presente estudo foram realizadas com o objetivo de iniciar a implementação da cantina saudável

nas escolas. São importantes, pois demonstraram a possibilidade de estratégias para essa implementação em estabelecimentos de ensino por meio de diagnósticos e ações. Este relato de experiência é uma forma de demonstrar um caminho planejado para a comunidade escolar organizar a implementação de cantinas saudáveis, de forma lenta e gradual, em seus espaços que estejam de acordo com as legislações municipais e/ou estaduais vigentes.

Para que o processo de implementação da cantina escolar saudável assegure resultados positivos, é necessário que ocorra o apoio mútuo de toda a comunidade escolar (alunos, pais, professores, direção da escola, funcionários e proprietários das cantinas) por meio de incentivo, dedicação e colaboração dos envolvidos, através de um trabalho em conjunto, considerando a grande influência que todas as partes possuem nas escolhas e decisões dos alunos, incluindo também as escolhas alimentares. Deve-se ressaltar ainda que o processo de implementação da cantina escolar saudável demanda tempo e paciência de todos os envolvidos. Principalmente em se tratando das dificuldades que surgirão, é um processo que irá se desenvolver de forma lenta e gradual.

As escolas, em conjunto com a saúde e educação dos municípios, estados e das universidades, devem contribuir para o estabelecimento de Cantinas Saudáveis no ambiente escolar, prestando todo o auxílio necessário para que o processo de implementação seja realizado, regularizando as cantinas com relação às legislações existentes.



REFERÊNCIAS

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
2. Conde WL, Mazzeti CMS, Silva JC, Santos IKS, Santos AMR. Estado nutricional de escolares adolescentes no Brasil: a pesquisa nacional de saúde dos escolares 2015. *Rev Bras Epidemiol*. 2018;21(Supl.1):1-12. <https://doi.org/10.1590/1980-549720180008.supl.1>
3. Ministério da Saúde (BR). Política nacional de alimentação e nutrição. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
4. Ministério da Saúde (BR). Resolução N° 26, de 17 de junho de 2013. Dispõe sobre o atendimento da alimentação escolar aos alunos da educação básica no âmbito do programa nacional de alimentação escolar - PNAE. *Diário Oficial União*. 18 jun 2013.
5. Ministério da Saúde (BR). Instrutivo PSE. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
6. Ministério da Saúde (BR). Dez passos para a promoção da alimentação saudável nas escolas. Brasília: Ministério da Saúde; 2006[acesso 29 set 2020]. Disponível em: <http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/dezPassosPasEscolas.pdf>
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 24, de 29 de junho de 2010. Dispõe sobre a oferta, propaganda, publicidade, informação e outras práticas correlatas cujo objetivo seja a divulgação e a promoção comercial de alimentos considerados com quantidades elevadas de açúcar, de gordura saturada, de gordura trans, de sódio, e de bebidas com baixo teor nutricional. *Diário Oficial União*. 30 jun 2010.
8. Ministério da Saúde (BR). Portaria interministerial N° 1.010, de 8 de maio de 2006. Institui as diretrizes para a promoção da alimentação saudável nas escolas de educação infantil, fundamental e nível médio das redes públicas e privadas, em âmbito nacional. *Diário Oficial União*. 9 maio 2006.
9. Amorim NFA, Schmit BAS, Rodrigues MLFC, Recine EGL, Gabriel CG. Implantação da cantina escolar saudável em escolas do Distrito Federal, Brasil. *Rev Nutr*. 2012;25(2):203-17. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732012000200003>
10. Governo do Estado de São Paulo. Normas para funcionamento de cantinas escolares. São Paulo: Governo do Estado de São Paulo; 2005[acesso 28 jun 2017]. Disponível em: <http://www.educacao.sp.gov.br/a2sitebox/arquivos/documentos/953.pdf>
11. Wognski ACP, Ponchek VL, Dibas EES, Orso MR, Vieira LP, Ferreira BGCS et al. Comercialização de alimentos em cantinas no âmbito escolar. *Braz J Food Technol*. 2019;22:1-12. <https://doi.org/10.1590/1981-6723.19818>
12. Porto EBS, Schmitz BAS, Recine E, Rodrigues MLFC. School canteens in the Federal District, Brazil and the promotion of healthy eating. *Rev Nutr*. 2015;28(1):29-41. <https://doi.org/10.1590/1415-52732015000100003>
13. Willhelm FF, Ruiz E, Oliveira AB. Cantina escolar: qualidade nutricional e adequação à legislação vigente. *Rev HCPA*. 2010;30(3):266-70.
14. Ministério da Saúde (BR). Regulamentação da comercialização de alimentos em escolas no Brasil: experiências estaduais e municipais. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
15. Ministério da Saúde (BR). Manual das cantinas escolares saudáveis: promovendo a alimentação saudável. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
16. Schmitz BAS, Recine E, Cardoso GT, Silva JRM, Amorim NFA, Bernardon R et al. A escola promovendo hábitos alimentares saudáveis: uma proposta metodológica de capacitação para educadores e donos de cantina escolar. *Cad Saude Publica*. 2008;24(Supl.2):s312-22. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008001400016>
17. Gabriel CG, Vasconcelos FAG, Andrade DF, Schmitz BAS. First law regulating school canteens in Brazil: evaluation after seven years of implementation. *Arch Latinoam Nutr*. 2009;59(2):128-38.
18. Gabriel CG, Santos MV, Vasconcelos FAG, Milanez GHG, Hulse SB. Cantinas escolares de Florianópolis: existência e produtos comercializados após a instituição da lei de regulamentação. *Rev Nutr*. 2010;23(2):191-9. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000200002>
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Categorização dos serviços de alimentação: elaboração e avaliação da lista de avaliação. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2013.
20. Ministério da Saúde (BR). Portaria N° 817, de 10 de maio de 2013. Aprova as diretrizes nacionais para a elaboração e execução do projeto-piloto de categorização dos serviços de alimentação para a Copa do Mundo FIFA 2014. *Diário Oficial União*. 13 maio 2013.
21. Verdum DP, Silva JP, Copatti F. Condições higiênico-sanitárias das cantinas escolares da rede estadual de ensino no município de Palmeira das Missões, Rio Grande do Sul. *Vigil Sanit Debate*. 2017;5(4):17-23. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.00960>
22. Prado BG, Guimarães LV, Lopes MA, Bergamaschi DP. Efeito de ações educativas no consumo de alimentos no ambiente escolar. *Nutrire Rev Soc Bras Aliment Nutr*. 2012;37(3):281-92. <https://doi.org/10.4322/nutrire.2012.022>
23. Temple NJ, Steyn NP, Myburgh NG, Nel JH. Food items consumed by students attending schools in different socioeconomic areas in Cape Town, South Africa. *Nutrition*. 2006;22(3):252-8. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2005.07.013>
24. Amaral DA, Souza CF, Barcellos LS, Tonini PM, Ferreira MA, Ferreira CC. Avaliação das condições higiênico-sanitárias das cantinas de escolas públicas de um município do interior de São Paulo. *Hu Rev*. 2012;38(1/2):111-7.



25. Gomes RNS, Lima MIS, Gomes FO, Gomes VTS, Gomes MS, Lago EC. Qualidade higiênico-sanitária de alimentos produzidos em cantinas de escolas públicas de Codó/MA. *Rev Interd.* 2015;8(1):37-46.
26. Porto EBS, Schmitz BAS, Recine E, Rodrigues MLCF. Condições higiênico-sanitárias das cantinas de escolas públicas e privadas do Distrito Federal, Brasil e seus fatores associados. *Vigil Sanit Debate.* 2015;3(4):128-35. <https://doi.org/10.3395/2317-269x.00317>
27. Silva LM, Silveira JT, Barboza PP, Moreira AS, Moura FA, Brasil CCB. Avaliação das condições higiênicas das escolas municipais de ensino fundamental de Itaqui, RS. *An Salao Intern Ensino Pesq Ext.* 2015;7(2):1-2.
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 216, de 15 de setembro de 2004. Dispõe sobre regulamento técnico de boas práticas e serviços de alimentação. *Diário Oficial União.* 16 set 2004.
29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 275, de 21 de outubro de 2002. Dispõe sobre o regulamento técnico de procedimentos operacionais padronizados aplicados aos estabelecimentos produtores/industrializadores de alimentos e a lista de verificação das boas práticas de fabricação em estabelecimentos produtores/industrializadores de alimentos. *Diário Oficial União.* 6 nov 2002.
30. Governo do Estado do Rio Grande do Sul. Portaria Nº 78, de 30 de janeiro de 2009. Aprova a lista de verificação em boas práticas para serviços de alimentação, aprova normas para cursos de capacitação em boas práticas para serviços de alimentação e dá outras providências. *Diário Oficial do Estado.* 28 jan 2009.
31. Gaetani RS, Ribeiro LC. Products sold in school canteens of the municipality of Ribeirão Preto. *Rev Bras Promoc Saude.* 2015;28(4):587-95. <https://doi.org/10.5020/18061230.2015.p587>
32. Giacomelli SC, Londero AM, Benedetti FJ, Saccol ALF. Comércio informal e formal de alimentos no âmbito escolar de um município da região central do Rio Grande do Sul. *Braz J Food Technol.* 2017;20:1-9. <https://doi.org/10.1590/1981-6723.13616>
33. Ramos FP, Santos LAS, Reis ABC. Educação alimentar e nutricional em escolares: uma revisão de literatura. *Cad Saude Publica.* 2013;29(11):2147-61. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00170112>
34. Ministério da Saúde (BR). Guia alimentar para a população brasileira. 2a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
35. Ministério da Saúde (BR). Marco de referência de educação alimentar e nutricional para as políticas públicas. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.

Agradecimentos

Fundo de Incentivo à Extensão (FIEEX) da Universidade Federal de Santa Maria.

Contribuição dos Autores

Braz NG, Brasil CCB, Bohrer CT, Paini D, Kirsten VR - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Leal GVS - Concepção, planejamento (desenho do estudo) e redação 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.