

Sumário

VOLUME 10

FASCÍCULO 3

2022

EDITORIAL

- 1 **Ensino em tempos de pandemia: adaptações a um grande desafio**
Maria Helena Simões Villas Bôas

ARTIGO

- 3 **As manifestações de segunda vítima de evento adverso: uma análise dos profissionais de enfermagem de um hospital público de Minas Gerais**
Priscila Portes Almeida, Gerusa Gonçalves Moura
- 13 **Eventos adversos a medicamentos entre idosos no Brasil antes e após o início da pandemia da COVID-19**
Bruna Gomes de Souza, Cristiane de Paula Rezende, Kirla Barbosa Detoni, Helaine Carneiro Capucho, Mário Borges Rosa, Nelson Machado do Carmo Júnior, Mariana Martins Gonzaga do Nascimento
- 22 **Nefrotoxicidade em notificações de suspeita de eventos adversos a medicamento: estudo descritivo de dados reportados ao sistema VigiMed em 2019**
Jader Fernando Ribeiro dos Santos, Rosa Malena Fagundes Xavier
- 29 **Farmacovigilância de medicamentos manipulados - Parte 1: perfil das notificações no Brasil**
Márcia Maria Barros dos Passos, Thamires Lemos Pimenta, Danilo Ribeiro de Oliveira, Zaida Maria Faria de Freitas, Mariana Sato de Souza Bustamante Monteiro
- 38 **Farmacovigilância de medicamentos manipulados - Parte 2: notificações de eventos adversos e queixas técnicas no Brasil**
Márcia Maria Barros dos Passos, Thamires Lemos Pimenta, Danilo Ribeiro de Oliveira, Zaida Maria Faria de Freitas, Mariana Sato de Souza Bustamante Monteiro
- 46 **Fitovigilância: avaliação das interações e reações adversas de fitoterápicos no mercado**
Ana Paula da Silva Roxo, Elizabeth Valverde Macedo, Samanta Cardozo Mourão, Thalita Gonçalves Barros, Emeli Moura de Araújo, Carlos Augusto de Freitas Peregrino, Marcela Miranda Salles
- 58 **Panorama das notificações de eventos adversos e queixas técnicas em máscaras**
Rafael Christian de Matos, Adriane Zacarias Nunes, Elisângela Alves Silva, Edilânia Castro Dias, Ramon da Silva Dutra, Aline Magalhães de Matos da Silveira
- 67 **Correspondência de teor de dissulfeto de captopril com odor de enxofre em comprimidos de captopril 25 mg, provenientes de farmácias públicas (postos de saúde) e drogarias comerciais**
Fernanda Fernandes Farias, Valéria Adriana Pereira Martins, Edilene Afonso Vieira, Luiz Fernando Ortiz Gasparin, Helena Miyoco Yano, Luz Marina Trujillo
- 79 **Sal rosa do Himalaia: determinação do teor de iodo, pesquisa de corantes e avaliação da rotulagem**
Marcia Regina Pennacino do Amaral-Mello, Jamila Barbosa, Nelson Aranha Dias, Roberta Franceze Paiva Martins, Regina Sorrentino Minazzi Rodrigues
- 87 **Aplicação das medidas de prevenção e controle do SARS-CoV-2 entre universitários de instituição pública do Ceará, Brasil**
Paulo Sérgio Dourado Arrais, Elias Matias Laurentino, Andrea Gomes Linard, Marta Maria de França Fonteles, Fernando José Pires Sousa, Paulo César Almeida

- 96 A importância da Vigilância Sanitária na avaliação de projetos arquitetônicos dos estabelecimentos sujeitos ao controle sanitário
Márcia Pereira Soldate, Ana Maria Caldeira Oliveira

REVISÃO

- 106 Métodos alternativos para determinação da potência de veneno e antiveneno botrópico: aplicações e perspectivas para o controle da qualidade
Renata Norbert Costa Nundes, Humberto Pinheiro de Araújo, Gutemberg Gomes Alves, Isabella Fernandes Delgado, Octavio Augusto França Presgrave, Wlamir Corrêa de Moura, Marcelo Salabert Gonzalez

RELATO DE EXPERIÊNCIA

- 122 Avaliação do perfil de resistência aos antimicrobianos em cepas de *Escherichia coli* e *Staphylococcus* spp. no canal do Marambaia em Balneário Camboriú, Santa Catarina
Anne Caroline Demeneck Lima, Charrid Resgalla Junior, Marcus Adonai Castro da Silva

CARTA

- 133 Interpretação da distribuição de valores de concentração de fluoreto requer cuidado
Paulo Frazão, Maria Augusta Bessa Rebelo, Paulo Capel Narvai
- 135 Um olhar para a vigilância da qualidade da água e para as pesquisas realizadas no interior do Amazonas
André Bento Chaves Santana, Amanda Forster Lopes, Abinadabis Parentes Mendes, Klenicy Kazumy de Lima Yamaguchi
- 138 Comentários sobre métodos empregados no “Teste de ganho de peso da vacina DTP”
José Garrofe Dórea
- 140 Resposta às questões levantadas pelo autor da carta - comentário quanto à concentração de timerosal em vacinas DTP e a via de inoculação da vacina no teste de ganho de peso em camundongos empregadas no artigo de Domingos e colaboradores de 2021 incluindo considerações sobre a toxicologia do timerosal
Roseli Maria Domingos, Reginaldo Assad Miller, Alexandre Pinto Corrado, Helena Pereira da Silva Zamith

Ensino em tempos de pandemia: adaptações a um grande desafio

Maria Helena Simões Villas

Bôas* 

Prezados leitores,

Desde que recebi o convite para ser editora científica da revista Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia (*Health Surveillance under Debate: Society, Science & Technology*) - Visa em Debate, tenho direcionado muita atenção para o fortalecimento da revista como potencial veículo de disseminação de conhecimento em Vigilância Sanitária. As áreas de pesquisa e desenvolvimento tecnológico têm caminhado intrinsecamente, porém outras, como a educação e a formação profissional em Vigilância Sanitária, necessitam de muita promoção e projetos que possibilitem essa formação.

Na pandemia, a educação de maneira geral foi prejudicada nos diferentes níveis de formação, desde a educação básica até a universitária, e esse cenário trouxe à tona a grande desigualdade social que existe no país¹. A relação tradicionalmente estabelecida entre os professores e os alunos foi descontinuada abruptamente devido às medidas de distanciamento social na tentativa de contenção da COVID-19. As soluções para esse distanciamento se voltaram para as modalidades de ensino remoto, que demandou adaptação dos professores, dos alunos e dos pais e das mães. Nenhum dos envolvidos dominava amplamente a tecnologia digital necessária para a transmissão do conteúdo curricular. Foram dois anos de instabilidade educacional que ainda terão seus reflexos sentidos por muitos anos².

A princípio, esse problema impactou diretamente a formação profissional e acadêmica em Vigilância Sanitária, porém algumas alternativas foram logo implantadas e ocorreu uma rápida adaptação dos envolvidos em geral. É interessante mencionar que, devido ao uso de tecnologias digitais, alunos de diferentes partes do país puderam realizar sua formação mesmo a distância.

Como sou docente do programa de pós-graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade da Fundação Oswaldo Cruz, aderi prontamente às atividades remotas tendo como objetivo não prejudicar a formação dos alunos do programa. As aulas, os seminários e as defesas estavam desde então sendo remotas, porém atualmente em transição devido às diretrizes da Fundação Oswaldo Cruz.

Aprendemos muito!!! Mas tenho uma certeza: como fez falta o contato entre os alunos e os professores. Acredito que as experiências que obtiveram êxito devem ser incorporadas a nossa prática, porém associadas ao “novo” ensino presencial³.

Quando observamos a produção científica em educação da Visa em Debate, encontramos vários autores que se preocupam em disseminar experiências exitosas ligadas ao tema, apresentando desde estudos observacionais de contexto situacional até a prática educacional implantada em algumas instituições.

As atividades presenciais estão retornando gradativamente, porém, para os nossos profissionais da área de Vigilância Sanitária distribuídos Brasil afora e ávidos por conhecimento, as iniciativas de formação que foram realizadas de forma remota deveriam continuar, pois representam um enorme ganho devido à amplitude e à capilarização de conhecimento.

A revista Visa em Debate sempre estará de braços abertos para receber novas contribuições sobre tema tão caro.

Este número da revista contempla a publicação de 11 artigos, uma revisão, um relato de experiência e 4 cartas.

Boa leitura!

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

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

Como citar: Bôas MHSV. Editorial.
Vigil Sanit Debate, Rio de Janeiro,
10(3):1-2, agosto 2022.
<https://doi.org/10.22239/2317-269X.02113>



REFERÊNCIAS

1. Cavassa FIS. Ensino remoto e inclusão social nos tempos de pandemia: um enfoque sobre o direito à educação. Rev Augustus. 2022;29(56):65-75. <https://doi.org/10.15202/1981896.2022v29n56p65>
2. United Nations Children's Fund - Unicef. The state of the global education crisis. New York: United Nations Children's Fund; 2021[acesso 23 ago 2022]. Disponível em: <https://www.unicef.org/reports/state-global-education-crisis>
3. Vaz D, Fossatti P. Gestão universitária em tempos de pandemia: decisões ágeis adotadas por uma instituição de ensino superior. Rev Human Inov. 2022;8(59):137-48.

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. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

As manifestações de segunda vítima de evento adverso: uma análise dos profissionais de enfermagem de um hospital público de Minas Gerais

The manifestations of the second victim of an adverse event: an analysis of nursing professionals from a public hospital in Minas Gerais

RESUMO

Priscila Portes Almeida* 

Gerusa Gonçalves Moura 

Introdução: A assistência à saúde pode resultar em eventos adversos (EA) que atingem diretamente a saúde do paciente e sua experiência no cuidado à saúde, podendo causar mortes, sequelas definitivas e temporárias, sofrimento psíquico aos pacientes, a seus familiares e aos profissionais de saúde, além de elevar o custo assistencial. Dentre os problemas relacionados à ocorrência dos EA estão os prejuízos sofridos pelos profissionais de saúde que se envolvem em um EA, denominados na literatura como “segunda vítima”. Estes indivíduos experimentam efeitos psicológicos profundos, como raiva, culpa, inadequação, depressão e suicídio, devido a falhas reais ou percebidas. **Objetivo:** Compreender as manifestações dos profissionais de enfermagem de um hospital frente a ocorrência de EA e a relação com o fenômeno da segunda vítima. **Método:** Foi realizado um estudo transversal e explicativo, com métodos quantitativos. O instrumento utilizado foi o questionário *Hospital Survey on Patient Safety Culture* (HSOPSC), acrescido por questões para definição do perfil da população e para caracterização dos EA baseados no sistema de notificação de eventos adversos (Notivisa) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. A população foi composta por 203 profissionais de enfermagem envolvidos na assistência direta aos pacientes de um hospital geral, público, de alta relevância para o atendimento da população da região noroeste de Minas Gerais. **Resultados:** A amostra foi predominante feminina (85%), com idade média de 40,7 anos, sendo 74% técnicos de enfermagem, 25% enfermeiros e 1% auxiliares de enfermagem. Relataram ter se envolvido em pelo menos um EA nos últimos dois anos, 60% dos profissionais entrevistados. Destes, a maioria foi com dano leve (47%) e sem danos (24%). Informaram também que 75% dos eventos foram notificados ao Núcleo de Risco. A maior parte dos profissionais (55%) que se envolveu em um EA apresentou pelo menos um tipo de manifestação física e/ou psicológica. Ansiedade foi a manifestação mais relatada (24%). Se consideramos os casos em que o EA causou dano moderado, grave ou óbito (n = 36), apenas 22% dos profissionais se mostraram indiferentes, os demais apresentaram ansiedade (33%), irritação (25%), insônia (5%), perda de apetite (5%), dificuldade em retornar a rotina (5%) e, dentre outras (28%), preocupação, frustração, medo, indignação e maior atenção no trabalho. Três profissionais (3%) relataram ter sido necessário buscar assistência emocional especializada. **Conclusões:** Os resultados deste estudo, em conformidade com o que a literatura apresenta sobre esta problemática, demonstrou o quão deletéria e impactante para um profissional de saúde pode ser a experiência do fenômeno da segunda vítima. Esses efeitos podem ser agravados se na instituição de saúde predomina uma cultura da punição e repreensão pelas falhas cometidas.

Programa de Pós-graduação em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil

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

Recebido: 16 jul 2021

Aprovado: 24 jun 2022

Como citar: Almeida PP, Moura GG. As manifestações de segunda vítima de evento adverso: uma análise dos profissionais de enfermagem de um hospital público de Minas Gerais. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 10(3):3-12, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01976>

PALAVRAS-CHAVE: Evento Adverso; Segurança Ocupacional; Enfermagem

ABSTRACT

Introduction: Health care can result in adverse events that directly affect patients' health and their experience in health care, and can cause deaths, permanent and temporary



sequelae, psychological distress to patients, their families and health professionals, in addition to raising costs of medical assistance services. Among the ills related to the occurrence of adverse events are the losses suffered by health professionals who are involved in an adverse event, referred to in the literature as “second victim”. These individuals experience profound psychological effects, such as anger, guilt, inadequacy, depression, and suicide, due to real or perceived flaws. **Objective:** to identify the manifestations, in the face of the occurrence of an adverse event, of nursing professionals in a hospital and their relationship with the phenomenon of the second victim. **Method:** a cross-sectional and explanatory study was carried out, using quantitative methods. The instrument used was the Hospital Survey on Patient Safety Culture questionnaire (HSOPSC). Questions to define the population profile and to characterize adverse events based on the Notivisa adverse event notification system of Anvisa (National Health Surveillance Agency) were added. The population consisted of 203 nursing professionals involved in direct assistance to patients at a general, public hospital, of high relevance for the care of the population of the northwest region of Minas Gerais. **Results:** The sample was predominantly female (85%), with an average age of 40.7 years, with 74% nursing technicians, 25% nurses and 1% nursing assistants. 60% (n. 119) of the professionals reported to have been involved in at least 1 adverse event in the last 2 years. Of these, the majority were with slight damage (47%) and without damage (24%). They also reported that 75% of the events were notified to the Risk Center. Most professionals (55%) who were involved in an adverse event presented at least one type of physical and/or psychological manifestation. Anxiety was the most reported manifestation (24%). If we consider the cases in which the adverse event caused moderate, severe or death damage (n. 36), only 22% of the professionals were indifferent; other professionals showed anxiety (33%), irritation (25%), insomnia (5%), loss of appetite (5%), difficulty in returning to routine (5%) and other experiences (28%), worry, frustration, fear, indignation and greater attention at work. Three professionals (3%) reported that they needed to seek specialized emotional assistance. **Conclusions:** The results of this study, in accordance with what the literature on this issue presents, demonstrate how harmful and impactful for a health professional can be the experience of the phenomenon of the second victim. These effects can be aggravated if a culture of punishment and reprimand for failures prevails in the health Institution.

KEYWORDS: Adverse Event; Occupational Safety; Nursing

INTRODUÇÃO

A assistência à saúde pode resultar em eventos adversos (EA) que atingem diretamente a saúde do paciente e a sua experiência no cuidado à saúde, podendo causar mortes, sequelas definitivas e temporárias, sofrimento psíquico aos pacientes, a seus familiares e aos profissionais de saúde, além de elevar o custo assistencial¹.

Com base nas definições da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 36, de 25 de julho de 2013, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o EA é um incidente que resultou em dano à saúde, sendo que se pode considerar dano quando há comprometimento da estrutura, função do corpo e/ou qualquer efeito dele oriundo, incluindo doenças, lesão, sofrimento, morte, incapacidade ou disfunção, podendo, assim, ser físico, social ou psicológico².

A literatura aborda a repercussão dos EA tanto para o paciente quanto para o profissional envolvido na ocorrência, denomina como “primeira vítima” o paciente que sofre o EA e como “segunda vítima” os profissionais que experimentam efeitos psicológicos profundos, como: raiva, culpa, inadequação, depressão e suicídio, desencadeados pela ocorrência do EA. A ameaça de ações disciplinares pode acentuar esses sentimentos de segunda vítima, além de poder levar a uma perda de confiança na sua capacidade laboral³.

No ano 2000, no editorial do *British Medical Journal*, o termo “segunda vítima” surgiu pela primeira vez em um artigo sobre o impacto dos erros sobre os profissionais envolvidos. O termo foi usado por Albert Wu para se referir ao profissional de saúde envolvido em um EA inevitável que é traumatizado por essa experiência ou que não é capaz de lidar emocionalmente com a situação⁴.

Mais tarde, em 2009, uma definição formal para a expressão “segunda vítima” foi dada por Scott et al.⁵ e sendo esta adotada para esta pesquisa:

A second victim is a health care provider involved in an unanticipated adverse patient event, medical error and/or a patient-related injury who become victimized in the sense that the provider is traumatized by the event. Frequently, second victims feel personally responsible for the unexpected patient outcomes and feel as though they have failed their patients, second-guessing their clinical skills and knowledge base⁵.

Uma segunda vítima é um prestador de serviços de saúde envolvido em um evento adverso inesperado com o paciente, erro médico ou uma lesão relacionada ao paciente, que em função do trauma sofrido se torna uma vítima. Frequentemente, as segundas vítimas sentem-se pessoalmente responsáveis pelos resultados inesperados dos pacientes e sentem que falharam, duvidando de suas habilidades clínicas e sua base de conhecimento (tradução livre).

Costa et al.⁶ asseguraram que é predominante nas instituições de saúde a prática de responsabilizar o profissional pela ocorrência de um EA, consolidando assim uma cultura punitiva. Esse clima organizacional propicia para a equipe de trabalho desconhecimento sobre a segurança do paciente e descarta possíveis aprendizados gerados a partir da identificação de um EA. Além do mais, esses indivíduos manifestam sentimentos negativos por medo de sofrerem punição e ainda sentem vergonha, frustração e culpa.



Uma cultura punitiva pode contribuir para a autopercepção de sofrimento psicológico, físico e profissional relacionada com os profissionais envolvidos em EA graves, ou seja, segundas vítimas, o que pode demonstrar a ausência de apoio organizacional⁷. O medo da punição leva os profissionais de saúde a relatar em relatar a ocorrência de EA⁸.

As manifestações apresentadas pelas segundas vítimas podem divergir de indivíduo para indivíduo, no entanto é comum observar: confusão, redução da capacidade de concentração, sonolência, sentimento de culpa, ansiedade, baixa autoestima, dificuldade em desfrutar de um sono reparador, recordação frequente do evento, alterações de humor e insegurança na tomada de decisões clínicas. Tais reações podem perdurar por alguns dias ou semanas, todavia, em alguns casos elas podem persistir por meses ou até mesmo, por toda a vida do indivíduo⁹.

Quillivan et al.⁷ relataram que as experiências das segundas vítimas podem afetar não apenas o bem-estar dos profissionais da saúde, mas também podem comprometer a segurança do paciente. Vários fatores associados à capacidade de um profissional de lidar com o fato de ter estado envolvido em um evento de segurança do paciente também são componentes de uma forte cultura de segurança do paciente. Dessa forma, o apoio gerado pela cultura de segurança do paciente pode reduzir o trauma sofrido pelas segundas vítimas. Nessa pesquisa com 358 enfermeiros de um hospital pediátrico foi demonstrado que a resposta não punitiva aos erros esteve significativamente associada a reduções nas dimensões de sofrimento psicológico, físico e profissional. O estudo chama a atenção para a diferença entre a necessidade de suporte apresentado pela segunda vítima e o auxílio prestado pela instituição. Ela também ratifica a necessidade de uma maior transparência na investigação de EA.

Para Ullstrom et al.¹⁰, em estudo com 21 profissionais de saúde de um hospital universitário sueco que passaram por um EA, os autores demonstraram o sofrimento emocional como consequência direta dos EA e que o impacto desse sofrimento no profissional de saúde estava intimamente relacionado à resposta da instituição ao evento. A maior parte dos entrevistados não recebeu auxílio institucional ou, quando recebeu, este foi desestruturado e não sistematizado. Por sua vez, as tratativas institucionais raramente forneceram *feedback* adequado e oportuno às partes envolvidas. O suporte ineficaz e a falta de *feedback* tornaram ainda mais complexo processar emocionalmente o evento e dá-lo como encerrado.

A intensidade do impacto da experiência da segunda vítima pode estar relacionada à gravidade e ao desfecho do evento, bem como a traços de personalidade do próprio profissional de saúde, crenças e expectativas anteriores e estratégias de enfrentamento após o envolvimento no evento. O tipo de cultura predominante na instituição também pode intensificar ou proteger contra o trauma relacionado à segunda vítima⁷.

Em uma revisão sistemática com 41 estudos, Seys et al.¹¹ apresentaram uma prevalência de segundas vítimas de EA entre 10,4% e 43,3%, sendo as manifestações emocionais, cognitivas e

comportamentais os tipos de reações mais comuns. Na Espanha, cerca de 2% dos indivíduos que vivenciaram a experiência da segunda vítima de um EA, decidiram abandonar definitivamente a profissão⁹.

Assim como a cultura punitiva intensifica os danos da experiência da segunda vítima, percepções positivas da cultura de segurança do paciente de um hospital podem atenuar o sofrimento do profissional que teve envolvimento em um EA. Quillivan et al.⁷ sustentaram que o enfrentamento bem-sucedido do envolvimento em eventos de segurança aumenta à medida que há abertura para discussão dos eventos, sendo assim possível gerar mudanças construtivas nas práticas de prestação de cuidados de saúde. Defenderam também que receber apoio ou incentivo dos colegas de trabalho e supervisores pode contribuir com o afetado, para o enfrentamento emocional após um EA.

No Brasil, ainda são incipientes estudos sobre o fenômeno da segunda vítima de EA. A realização desta pesquisa idealiza contribuir para a construção do conhecimento acerca do tema da segunda vítima no contexto nacional, tendo em vista que a maior parte das publicações sobre esta temática são estrangeiras.

O objetivo da pesquisa foi compreender as manifestações dos profissionais de enfermagem de um hospital frente a ocorrência de EA e a sua relação com o fenômeno da segunda vítima de EA e identificar o perfil da população e os fatores relacionados à ocorrência dos EA. A escolha pela população da enfermagem como objeto de estudo, baseou-se no fato de ser este o maior contingente profissional dentro de um hospital, além de representar a categoria que mais desempenha atividades de assistência direta ao paciente e, por conseguinte, maior probabilidade de participar de um EA.

MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal e explicativo, com métodos quantitativos. Para Hochman et al.¹², um estudo transversal é aquele em que “[...] a exposição ao fator ou causa está presente ao efeito no mesmo momento ou intervalo de tempo analisado [...]”, e um estudo explicativo é aquele em que o pesquisador busca aprofundar o entendimento da realidade explicando os porquês dos fenômenos e suas causas¹³. Nesta perspectiva, este estudo teve como proposta conhecer e explicar com profundidade os impactos envolvidos no fenômeno da segunda vítima na população da enfermagem.

O cenário do estudo é um hospital geral, público, de alta relevância para o atendimento da população da Região Ampliada Noroeste de Minas Gerais. Localizado em Patos de Minas, é referência para o atendimento de média a alta complexidade para os 33 municípios, com 120 leitos operacionais e dispendo de 833 funcionários, sendo 350 profissionais da enfermagem diretamente ligados à assistência ao paciente, conforme informações do dimensionamento de pessoas da instituição.

Este hospital é administrado pela Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), que está vinculada à Secretaria de



Estado de Saúde de Minas Gerais (SES MG) e é prestadora de serviços de complexidade secundária e terciária exclusivamente para o Sistema Único de Saúde (SUS).

A população escolhida para esta pesquisa foi composta por profissionais de enfermagem envolvidos na assistência direta aos pacientes do hospital referido acima. A amostra mínima era de 184 participantes, de acordo com o cálculo estatístico com 95% de confiabilidade e 5% de margem de erro.

A seleção da amostra ocorreu por conveniência durante o horário de trabalho e via digital. A partir da concordância em participar da pesquisa através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou da sinalização de “sim, eu aceito” no TCLE digital, o questionário era disponibilizado na versão impressa ou formulário *online*. A coleta de dados ocorreu de janeiro a junho de 2020, com a participação de 203 profissionais, representando 58% da amostra elegível.

O referencial teórico foi obtido a partir do levantamento bibliográfico de artigos, teses e livros sobre o tema pesquisado, através do Portal de Periódicos da Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Google Acadêmico e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), utilizando os descritores “evento adverso”, “cultura de segurança”, “segunda vítima” e “enfermagem” para a busca. O período de coorte da amostra bibliográfica foi definido com base na publicação do marco referencial em segurança do paciente: *To Err is Human: Building a Safer Health System* no ano 2000, onde os autores Kohn et al.¹⁴ trouxeram à tona o impressionante impacto causado pelos EA decorrentes de falhas na assistência à saúde.

Foram utilizados dois questionários para atender com plenitude os objetivos da pesquisa. Um deles foi elaborado pelos próprios pesquisadores com questões abertas e fechadas que abordavam a participação ou envolvimento com EA, a gravidade desse evento, a ocorrência de manifestações de segunda vítima, bem como a avaliação sobre os fatores que contribuíram para a ocorrência do EA com base na classificação de fatores contribuintes do formulário de notificação de EA do Notivisa, sistema de notificação de EA da Anvisa. O outro instrumento foi o *Hospital Survey on Patient Safety Culture* (HSOPSC) que avalia como a cultura de segurança é percebida pelos participantes. O questionário HSOPSC é amplamente aplicado no seu país de origem, Estados Unidos, e em outros países onde foi adaptado e validado. No Brasil, foi adaptado e validado por Reis et al.¹⁵ e está disponível para domínio público. Esse instrumento de pesquisa que foi elaborado e validado pela *Agency for Health Care Research and Quality* (AHRQ) está estruturado em doze dimensões da cultura de segurança do paciente, onde sete abordam aspectos no âmbito do setor de trabalho, três no âmbito hospitalar e dois com variáveis de resultado¹⁶. A escolha desse instrumento baseou-se na sua livre disponibilidade, no uso extenso em diferentes contextos culturais e nas propriedades psicométricas desse questionário.

O estudo obteve a aprovação dos comitês de ética da instituição de ensino (CAAE: 22595219.3.0000.5152) e da FHEMIG (CAAE:

22595219.3.3002.5119). Todos os participantes da pesquisa tiveram o anonimato garantido.

Os dados obtidos a partir do questionário foram alocados em um banco de dados eletrônico no Microsoft Office Excel® 2016 e analisados em termos de números absolutos, porcentagens, médias e prevalência. Por meio do *software* Past 4.03 foram avaliadas as correlações entre as variáveis com a realização do Teste R de Pearson, onde um coeficiente de 0,8 a 1 indicaria uma forte relação entre as variáveis, como poderá ser visto nos resultados apresentados a seguir.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como exposto na metodologia, dos 350 profissionais de enfermagem que foram convidados a participar da pesquisa, 203 (58%) responderam às questões, sendo que todos em seu cargo/função tinham interação ou contato direto com os pacientes. Observou-se que a extensão do instrumento da pesquisa, que demandava do participante um tempo considerável para respondê-lo, desencorajou alguns profissionais a participar do estudo. Em um estudo muito similar realizado por Burlison et al.¹⁷ com profissionais da saúde e com a aplicação do instrumento HSPSC da AHRQ e da Ferramenta de Apoio e Experiência da Segunda Vítima (SVEST), a taxa de resposta da pesquisa foi de apenas 305 (31%) profissionais, sendo consideravelmente inferior à obtida nesta pesquisa. A maior representatividade da amostra visa estabelecer um panorama mais fidedigno da situação pesquisada.

As características sociodemográficas dos participantes do estudo estão apresentadas na Tabela 1, em que, para o cálculo de porcentagem, apenas as respostas válidas de cada categoria foram consideradas e os campos não informados foram desconsiderados. Assim, é possível verificar que a amostra foi predominante feminina 171 (85%). Esse fato já era esperado, tendo em vista que a Enfermagem é uma profissão culturalmente exercida em sua maioria por mulheres¹⁸. Já em relação à idade, a mediana foi de 40 anos e a média de 40,8 anos. O participante mais jovem tinha 20 anos e o de maior idade, 66 anos. A maior parcela tinha de 31 a 40 anos, 91 (46%), demonstrando a predominância de uma população mais jovem.

Sobre a categoria profissional, 149 (74%) são técnicos de enfermagem, 51 (25%), enfermeiros e um (1%), auxiliar de enfermagem. Perfil idêntico foi encontrado por Costa et al.⁶ em um estudo com a enfermagem de um hospital público do estado do Paraná, Brasil.

Em relação à formação acadêmica, a maioria (75; 38%) possuía Ensino Médio completo, seguido de Ensino Superior, sendo 57 (29%) com pós-graduação *lato sensu* (Especialização). Apesar de 151 (75%) profissionais ocuparem cargos que exigem apenas Nível Médio de escolaridade, muitos apresentavam formação em Ensino Superior. Esse mesmo perfil acadêmico também foi encontrado por Costa et al.⁶ em uma pesquisa semelhante em um hospital público onde a maioria dos técnicos de enfermagem possuíam graduação.



Tabela 1. Patos de Minas (MG): características sociodemográficas dos respondentes, 2019.

Variável	Categoria	n.	%
Sexo	Feminino	171	85
	Masculino	31	15
Idade	20-30 anos	15	7
	31-40 anos	91	46
	41-50 anos	59	30
	> 51 anos	34	17
Categoria profissional	Auxiliar de enfermagem	2	1
	Técnico de enfermagem	149	74
	Enfermeiro	51	25
Formação acadêmica	Primeiro grau (Ensino Básico) incompleto	1	1
	Segundo grau (Ensino Médio) incompleto	1	1
	Segundo grau (Ensino Médio) completo	75	38
	Ensino superior incompleto	30	15
	Ensino superior completo	32	16
	Pós-graduação (Nível Especialização)	57	29
	Pós-graduação (Nível Mestrado ou Doutorado)	2	1
Tipo de contrato	Efetivo	163	81
	Contrato	38	19
Setor de lotação	Ambulatório	5	2
	Cirurgia	58	29
	Clínica (não cirúrgica)	18	89
	Diversas unidades do hospital/Nenhuma unidade específica	9	4
	Obstetrícia	35	17
	Pediatria	8	4
	Setor de emergência	18	9
	Unidade de terapia intensiva	52	26

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.
MG: Minas Gerais.

O tempo médio de atuação na função/especialidade atual foi de 14 anos, sendo o menor de 1 ano e o maior de 47 anos. Esse dado tende a demonstrar a experiência no exercício da profissão. Outro aspecto importante foi que a maioria dos profissionais, 163 (81%), dispunha de vínculo de trabalho efetivo e 149 (82%) trabalhavam exclusivamente nesta Instituição. Demonstrando ainda a perenidade nos vínculos de trabalho, a maioria dos profissionais trabalhava na Instituição de 6 a 10 anos (86; 43%) e atuava de 1 a 5 anos no setor em que estão lotados atualmente (75; 37%).

Essa característica diz respeito ao concurso público realizado, no qual houve renovação da maior parte dos recursos humanos de enfermagem em 2010. O caráter efetivo do regime de trabalho é um fator importante para a baixa rotatividade, estabilidade de rotinas e retenção do conhecimento institucional. O alto índice de profissionais que trabalhavam exclusivamente neste hospital pode representar maior senso de pertencimento e de identificação com aquele lugar e de conhecimento da realidade local¹⁸.

A respeito das horas trabalhadas semanalmente, 102 (51%) participantes executam neste hospital de 40 a 59 h, seguidos por 85 (42%) que executavam de 20 a 39 h. Na instituição são adotados,

para a enfermagem, contratos de 30 e 40 h. A literatura associa extensas jornadas de trabalho com maior incidência de EA, em decorrência da fadiga profissional¹⁹.

Com a intenção de retratar com precisão a percepção da enfermagem sobre o tema em questão, a aplicação da pesquisa buscou atingir o maior índice de participantes, no entanto alguns setores apresentaram menor adesão. Os setores de cirurgia representaram maior número absoluto de participação com 58 respondentes, tendo em vista possuir o maior contingente de profissionais. Nenhum setor ficou sem participação. Já em relação à representatividade, o setor de Terapia Intensiva Neonatal teve destaque, apresentando 99% de participação em comparação ao total de servidores do setor. A representatividade de cada setor pode estar associada ao grau de relevância que os profissionais creditam ao tema da pesquisa, sobrecarga de trabalho dificultando o indivíduo de pausar suas atividades para responder o questionário, extensão do instrumento utilizado, fatores individuais, dentre outros.

A maioria dos profissionais de enfermagem, 119 (60%), relatou ter se envolvido em pelo menos um EA nos últimos 2 anos. Sendo que



81 (68%) destes eventos foram sem dano ou com dano leve; 31 (26%) com dano moderado ou grave; três (2%) levaram ao óbito do paciente e quatro (3%) não informaram a gravidade do evento. De acordo com os resultados, 67 (56%) eventos foram notificados ao Núcleo de Risco, que é a instância responsável pela gestão das ações de segurança do paciente neste hospital e reporte à Anvisa, por meio do Notivisa, de todo EA ocorrido na instituição, 32 (27%) dos profissionais não se informaram se o evento havia sido notificado.

A alta incidência de profissionais envolvidos em EA já era esperada, tendo em vista o grande número de procedimentos realizados diretamente ao paciente. Para Quillivan et al.⁷, a enfermagem fornece a maioria dos cuidados diretos ao paciente em ambientes hospitalares, além de ter os membros mais prevalentes do corpo clínico de um hospital.

À luz da classificação dos fatores contribuintes apresentada no Notivisa, os participantes apontaram a sua avaliação sobre as causas envolvidas com a ocorrência do EA. O principal fator apontado foi o profissional, ou seja, a ocorrência do EA teve relação com as atitudes do profissional que realizou o procedimento, tais como: falta de habilidade técnica, omissão, distração, falha de execução e descumprimento de normas. Esse achado por estar associado a uma cultura de culpabilidade que a própria sociedade sustenta, em que a falha, na maioria das vezes, é associada ao indivíduo envolvido na ocorrência e não ao processo de trabalho. Tartaglia e Matos²¹ demonstraram em seu trabalho o costume tóxico de culpar os profissionais de saúde por erros e falhas identificados e de defender que a segurança do paciente depende de ferramentas e ambiente adequados para executar as tarefas necessárias.

As demais causas apontadas como condições determinantes para a ocorrência do EA foram os fatores envolvendo: o paciente (comportamento de risco, não observação das orientações dadas pela equipe, dificuldade linguística etc.), fatores cognitivos (falha de percepção e/ou compreensão) e fatores envolvendo a comunicação (método de comunicação, ausência ou falha de informação na passagem de plantão, ausência ou erro de registro em prontuário e informações ilegíveis).

É importante considerar que o fato de os “fatores envolvendo a comunicação” terem sido apontados como uma das principais causas para a ocorrência desses EA tem importante relação com a demonstração de fragilidade na dimensão “abertura da comunicação”, visto que essa dimensão da cultura de segurança alcançou apenas 51% de respostas positivas. Esta dimensão apresentou forte correlação positiva com as dimensões “apoio da gestão para a segurança do paciente” (0,99), “trabalho em equipe entre as unidades” (0,93), “resposta não punitiva aos erros” (0,83) e “frequência de relatos de eventos” (0,82), demonstrando assim a forte influência que o apoio da gestão, o trabalho entre os setores, atitudes não punitivas frente às falhas e à frequência das notificações de EA exercem sobre a comunicação da instituição.

A forma como a Instituição tratou o EA (Tabela 2) foi desconhecida para 55 (47%) dos profissionais. Este resultado corrobora

Tabela 2. Patos de Minas (MG): forma como a instituição tratou o evento adverso, 2019.

Ações	%	n.
Não soube informar	47	55
Elaborou ou revisou rotina/protocolo	19	22
Promoveu capacitação	17	20
Não houve ação	15	17
Outro	3	4
Instaurou processo disciplinar	1	1
Comunicou ao conselho de ética	1	1

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.
MG: Minas Gerais.

com o fato de apenas 54% dos profissionais responderem positivamente à dimensão da cultura de segurança “retorno da informação e comunicação sobre o erro”, enfatizando a percepção da equipe sobre as fragilidades da instituição em informar sobre a ocorrência de EA e as mudanças implementadas a partir dos relatórios de EA, bem como em promover discussões sobre medidas de mitigação dessas falhas. Em se tratando daqueles participantes que souberam como a instituição tratou o EA, 22 (19%) informaram que ocorreu a revisão/elaboração de rotina ou protocolo, 20 (17%), que houve realização de capacitação e 17 (15%), que não houve nenhuma ação.

Aprofundado a análise em relação aos 17 (15%) eventos que não geraram nenhuma ação por parte da Instituição, identificamos que em um evento que foi notificado ocorreu dano leve, em quatro não há a informação sobre a realização da notificação ao Núcleo de Risco e 12 eventos não foram notificados. É alto o número de eventos não notificados. Esse dado é ainda mais alarmante se considerarmos que quatro destes 12 eventos causaram danos graves, ou seja, o paciente apresentou sintomas com “[...] necessidade de intervenção para suporte de vida, ou intervenção clínica/cirúrgica de grande porte, causando diminuição da expectativa de vida, com grande dano ou perda de função permanente ou de longo prazo”²⁰. O fato de eventos com desfecho grave não terem sido notificados evidencia a fragilidade na cultura de segurança da instituição e a necessidade de intervenção urgente para a mudança de cenário.

Em se tratando dos eventos com dano grave (n = 13) e óbito (n = 3), identificamos que em duas ocorrências não há a informação se houve notificação ao Núcleo de Risco. Dos nove eventos que foram notificados, quatro profissionais não sabiam informar se havia sido adotada alguma ação pela Instituição; dois desencadearam elaboração ou revisão de rotina/protocolo; em um houve comunicação ao Comitê de Ética; um houve instauração de processo administrativo disciplinar e um informou que participou por meio de entrevista na investigação de EA, mas não sabe se houve instauração de processo administrativo disciplinar.

Em um estudo realizado com a enfermagem comparando a cultura de segurança com a percepção do fenômeno da segunda vítima, foi identificado que as percepções de uma cultura de



segurança do paciente deficiente estão associadas ao aumento do sofrimento clínico, físico e profissional⁷.

Uma abordagem sobre a cultura punitiva no Brasil foi apresentada por meio de pesquisa documental, de 1995 a 2010, com dados coletados a partir de 13 processos ético-disciplinares recebidos pelo Conselho Regional de Enfermagem da Bahia (Coren-BA), onde as organizações de saúde destacaram-se como denunciantes dos EA cometidos por profissionais de enfermagem²¹.

Dos 119 que tiveram envolvimento com EA nos últimos dois anos, a maioria (55%) apresentou pelo menos um tipo de manifestação física e/ou psicológica; 33% dos profissionais se mostraram indiferentes e 11% não responderam essa questão. Ansiedade foi a manifestação mais relatada (24%), como pode ser visto na Figura.

Na revisão sistemática realizada por Seys et al.¹¹, a prevalência de segundas vítimas após um EA variou de 10,4% a 43,3%. Já na pesquisa italiana realizada por Pieretti et al.²² com um grupo de 240 profissionais de saúde, a prevalência de segundas vítimas foi de 35,4%.

Em outra pesquisa semelhante a esta, realizada com 303 profissionais da saúde de um hospital pediátrico sobre os sintomas psicológicos e físicos relacionados à segunda vítima e à qualidade dos recursos de apoio, foi identificado que aproximadamente 30 (10,3%) entrevistados apresentaram manifestações físicas e 22 (7,4%), sintomas psicológicos após envolvimento em um EA¹⁷.

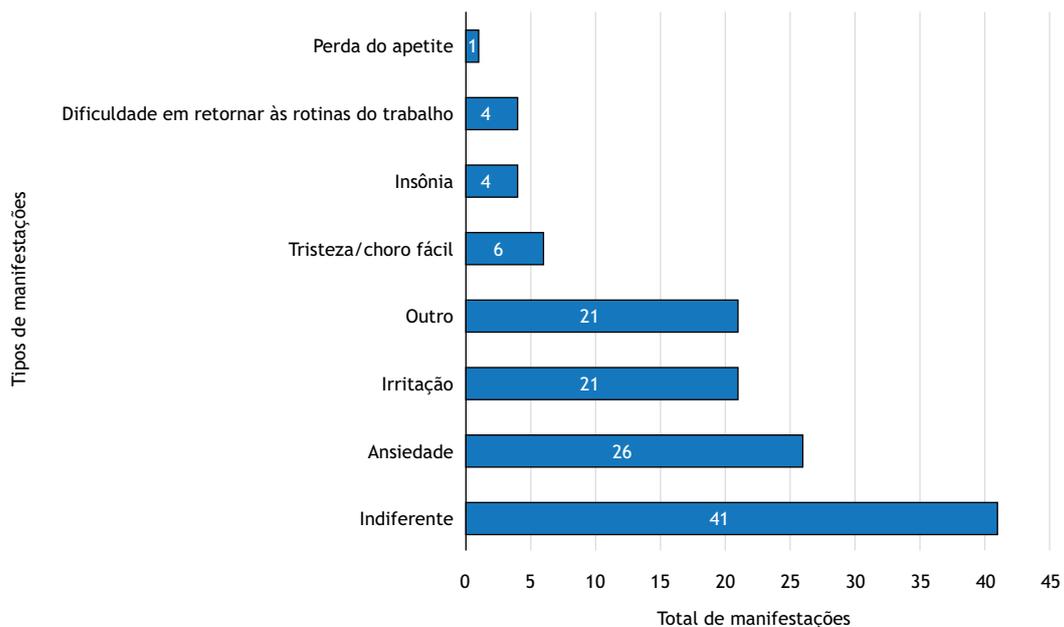
Não identificamos pesquisas nacionais para comparação dos resultados. Infelizmente, na literatura nacional ainda paira uma lacuna sobre a terminologia, a prevalência do fenômeno segunda

vítima nas organizações de saúde, assim como a identificação dos danos e o seu impacto na vida dos profissionais²³.

Analisando os casos em que o EA causou ao paciente dano moderado, grave ou óbito ($n = 36$), os dados demonstraram uma redução para 22% do número de profissionais indiferentes à ocorrência do EA, o que ainda é um índice expressivo e que requer uma investigação mais profunda. Os demais profissionais apresentaram ansiedade (33%), irritação (25%), insônia (5%), perda de apetite (5%), dificuldade em retornar a rotina (5%), dentre outras (28%), como preocupação, frustração, medo, indignação e maior atenção no trabalho. É importante destacar que três profissionais (3%) relataram ter sido necessário buscar assistência emocional especializada.

Em uma pesquisa realizada em 33 hospitais belgas com profissionais da saúde para avaliar os impactos psicológicos após envolvimento em um EA, foi demonstrado que o impacto psicológico é maior quando os danos sofridos pelo paciente são mais graves e quando os profissionais de saúde se sentem responsáveis pelo ocorrido²⁴.

Em se tratando do reporte dos EA ao Núcleo de Risco, a maioria dos participantes desta pesquisa, 99 (51%), informaram não ter feito nenhuma notificação de EA nos últimos 12 meses; 45 (23%) realizaram de uma a duas notificações. Dos 96 (49%) profissionais que realizaram pelo menos uma notificação de EA nos últimos 12 meses, 44 (46%) eram enfermeiros, 50 (52%), técnicos de enfermagem e dois (2%) eram auxiliares de enfermagem. Dos que não notificaram nenhum evento no último ano, sete (7%) eram enfermeiros (todos com mais de 6 anos de trabalho no hospital) e 92 (93%), técnicos de enfermagem.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.
MG: Minas Gerais.

Figura. Patos de Minas (MG): tipos de manifestações apresentadas nos profissionais de enfermagem, 2019.



Essa problemática da subnotificação de EA também foi analisada em uma revisão integrativa de publicações nacionais que retratou como principais causas para a ausência de comunicação: medo ou receio em notificar; notificação focada apenas em eventos mais graves; falta de conhecimento sobre o assunto ou como notificar; e centralização da notificação no profissional enfermeiro²⁵. Em nossos resultados foi identificada uma forte correlação positiva da dimensão “frequência de relatos de eventos” com as dimensões: “retorno da informação e comunicação sobre erro” (0,91), “adequação de profissionais” (0,85), “apoio da gestão para a segurança do paciente” (0,84) e “abertura para comunicação”, fortalecendo o entendimento de que, para uma prática da notificação adequada, o ambiente deve estar alicerçado no apoio da alta gestão, com espaços favoráveis para a escuta e a discussão de falhas e que o dimensionamento de pessoal esteja adequado às demandas de trabalho.

Os resultados de respostas positivas às dimensões da cultura de segurança demonstraram que apenas 22% dos participantes acreditam que seus erros, enganos ou falhas não serão usados contra eles e 27% que, quando ocorre um EA, o foco dado pela Instituição é no problema e não no indivíduo envolvido na ocorrência. Predomina a parcela dos profissionais que mantém a preocupação que seus erros, enganos ou falhas sejam registrados nas suas fichas funcionais (74%). Vale ressaltar que condutas punitivas por parte das instituições de saúde, como resposta à ocorrência de um EA, geram nos profissionais, desconfiança e medo, além de favorecer a ocultação dos erros e falhas cometidas²⁶.

Segundo Quillivan et al.⁷, uma resposta não punitiva aos erros é capaz de mitigar os efeitos negativos do fenômeno da segunda vítima de EA. Intervenções de suporte para as segundas vítimas servem como fatores de proteção que podem aperfeiçoar as habilidades de enfrentamento e otimizar a recuperação dos profissionais de saúde que sofrem o impacto de um EA¹⁷.

Considerando as necessidades de apoio e suporte aos profissionais que se envolvem em EA, os respondentes definiram que a ação prioritária é a promoção de um ambiente seguro (equipamentos/estrutura física) (1). Em segundo lugar, melhorar a comunicação interna (2); em terceiro lugar, promover assistência psicológica/Estabelecer protocolos de segurança do paciente (3). Posteriormente, por prioridade: melhorar a tratativa dos EA (4); eliminar a cultura punitiva (5); disponibilizar atendimento psiquiátrico (6) e otimizar as ferramentas de notificação de EA (7). Foi sugerido também capacitar toda a equipe, estimular trabalho em equipe, incentivar a equipe a notificar eventos e manter escalas de trabalho completas.

Nesse contexto, a literatura internacional apresenta uma gama de programas de apoio para as segundas vítimas, tais como: os programas *forYOU*, desenvolvidos pela *University of Missouri*, o *Resilience in Stressful Events (RISE)* do *Johns Hopkins Hospital*, o *Center for Professional and Peer Support (CPPS)* do *Brigham and Women's Hospital* e o *Medically Induced Trauma Support Services (MITSS)*, além de ações e intervenções individuais e coletivas. Essas estratégias têm em comum a finalidade de atender as necessidades dos profissionais de saúde de maneira sistematizada²³.

Uma pesquisa realizada em 2017 em que foram entrevistados profissionais ligados ao setor de segurança do paciente de hospitais de cuidados intensivos em Maryland, nos Estados Unidos, destacou inúmeras barreiras que impedem médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde de buscar ajuda após a ocorrência de EA. As principais barreiras incluíam o medo de quebra de confidencialidade e o julgamento negativo por seus pares. Por isso, é importante que os programas de apoio às segundas vítimas sejam implementados, buscando transpor essas barreiras e agregar todos os profissionais de saúde²¹.

De acordo com a recente revisão sistemática de 64 artigos, realizada por Quadrado et al.²³, os achados na temática de segunda vítima demonstraram o interesse dos pesquisadores em promover evidências consistentes para esclarecer esse fenômeno. Entretanto, no cenário nacional, pesquisas envolvendo as estratégias de apoio para as segundas vítimas não foram identificadas, revelando um distanciamento importante entre o conhecimento produzido internacionalmente e no Brasil o que, provavelmente, se reflete na prática. Os autores enfatizaram que a escassez de estudos nacionais reflete a urgência no desenvolvimento de pesquisas para identificar a prevalência e a experiência dos profissionais de saúde na condição de segunda vítima, de modo a mapear a realidade do fenômeno nas instituições de saúde brasileiras e estruturar estratégias de apoio exequíveis para nosso contexto.

Embora o cerne desta pesquisa tenha sido apresentar os efeitos negativos vivenciados por profissionais de saúde que se envolvem em EA, evidenciamos que, em algumas situações, a experiência da segunda vítima causou aumento da vigilância para as rotinas de segurança do paciente, o que representa uma consequência positiva deste fenômeno.

Finalmente, os resultados encontrados nesta pesquisa enfatizaram a complexidade do fenômeno da segunda vítima de EA e colocam em pauta a urgente necessidade de ampliar o debate sobre esta temática. A enfermagem tem sofrido severamente os efeitos da falta de sistemática adequada para tratar das segundas vítimas de EA, enfrentando, na maioria das vezes sem o apoio institucional, prejuízos à saúde física e emocional como a ansiedade, irritação, insônia, perda de apetite e dificuldade em retornar a rotina.

Para provocar mudanças na realidade vivenciada pelos profissionais de enfermagem, entidades políticas e acadêmicas, gestores e líderes de instituições de saúde, conselhos de enfermagem e trabalhadores da saúde devem unir esforços a fim de estabelecer práticas e diretrizes de acolhimento e proteção para o profissional que se envolve em um EA.

CONCLUSÕES

Entender com profundidade o fenômeno da segunda vítima e os seus fatores contribuintes é imprescindível para uma mudança de paradigma e a adoção de estratégias efetivas para a transformação dos ambientes de trabalho em ambientes mais saudáveis.



Pesquisas nacionais sobre o fenômeno da segunda vítima ainda são incipientes e não há instrumentos validados no Brasil sobre este problema. A maior parte das produções acadêmicas são internacionais, o que inviabilizou a comparação dos resultados com dados nacionais.

A problemática da segunda vítima de EA é complexa e demanda efetivas medidas interventivas em caráter de urgência. O sofrimento enfrentado pelos profissionais de saúde, decorrente do envolvimento em um EA grave, que em sua maioria é fruto de processos

de trabalho desajustados, não pode mais ser desconsiderado pela sociedade em geral, instituições de saúde e governantes.

Deseja-se que, a partir deste estudo, novas pesquisas sejam realizadas e que líderes e gestores organizacionais possam compreender a necessidade de avaliar em suas organizações a presença de fatores contribuintes para o fenômeno da segunda vítima e a importância de se estabelecer uma cultura de segurança para reduzir e prevenir o adoecimento dos profissionais de saúde e a incidência de EA.

REFERÊNCIAS

1. Couto RC, Pedrosa TMG, Roberto BAD, Daibert PB, Abreu AC, Leão ML. II Anuário da segurança assistencial no Brasil: propondo as prioridades nacionais. Belo Horizonte: Instituto de Estudos de Saúde Suplementar; 2018[acesso 26 ago 2018]. Disponível em: <https://www.iess.org.br/cms/rep/Anuario2018.pdf>
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. Diário Oficial União. 26 jul 2013.
3. Breves I. Proqualis chama atenção para a cultura de segurança do paciente em comemoração ao dia do hospital: conscientização de riscos pode diminuir a ocorrência de eventos adversos. Proqualis. 2 jul 2015[acesso 10 set 2018]. Disponível em: <https://proqualis.net/noticias/proqualis-chama-aten%C3%A7%C3%A3o-para-cultura-de-seguran%C3%A7a-do-paciente-em-comemora%C3%A7%C3%A3o-ao-dia-do>
4. Romero MP, González RB, Calvo MSR, Fachado AA. A segurança do paciente, qualidade do atendimento e ética dos sistemas de saúde. Rev Bioética. 2018;26(3):333-42. <https://doi.org/10.1590/1983-80422018263252>
5. Scott SD, Hirschinger LE, Cox KR, McCoig M, Hahn-Cover K, Epperly KM et al. Caring for our own: deploying a systemwide second victim rapid response team. Joint Comm Res Qual Pat Safety. 2010;36(5):233-40. [https://doi.org/10.1016/S1553-7250\(10\)36038-7](https://doi.org/10.1016/S1553-7250(10)36038-7)
6. Costa TD, Salvador PTCO, Rodrigues CCFM, Alves KYM, Tourinho FSV, Santos VEP. Percepção de profissionais de enfermagem acerca de segurança do paciente em unidades de terapia intensiva. Rev Gaúcha Enferm. 2016;37(3):1-8. <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2016.03.61145>
7. Quillivan RR, Burlison JD, Browne EK, Scott SD, Hoffman JM. Patient safety culture and the second victim phenomenon: connecting culture to staff distress in nurses. Jt Comm J Qual Saf. 2016;42(8):377-86. [https://doi.org/10.1016/S1553-7250\(16\)42053-2](https://doi.org/10.1016/S1553-7250(16)42053-2)
8. Rodziewicz TL, Hipskind JE. Medical error prevention. Treasure Island: StatPearls; 2018[acesso 1 jul 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499956/>
9. Mira JJ, Carrillo I, Lorenzo S, Ferrús L, Silvestre C, Pérez-Pérez P et al. The aftermath of adverse events in Spanish primary care and hospital health professionals. BMC Health Serv Res. 2015;15(151):1-9. <https://doi.org/10.1186/s12913-015-0790-7>
10. Ullstrom S, Sachs MA, Hansson J, Ovretveit J, Brommels M. Suffering in silence: a qualitative study of second victims of adverse events. BMJ Qual Saf. 2014;23(4):325-31. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2013-002035>
11. Seys D, Wu AW, Van Gerver E, Vleugels A, Euwema M, Panella M et al. Health care professionals as second victims after adverse events: a systematic review. Eval Health Prof. 2013;36(2):135-62. <https://doi.org/10.1177/0163278712458918>
12. Hochman B, Nahas FX, Oliveira Filho RS, Ferreira LM. Desenhos de pesquisa. Acta Cir Bras. 2005;20(supl.2):2-9. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502005000800002>
13. Gil AC. Métodos e técnicas de pesquisa social. 6a ed. São Paulo: Atlas; 2008.
14. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editores. To err is human: building a safer health system. Washington: National Academies; 2000[acesso 26 jan 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25077248>
15. Reis CT, Laguardia J, Martins M. Adaptação transcultural da versão brasileira do hospital survey on patient safety culture: etapa inicial. Cad Saúde Pública. 2012;28(11):2199-210. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2012001100019>
16. Mello JF, Barbosa SFF. Cultura de segurança do paciente em terapia intensiva: recomendações da enfermagem. Texto Contexto Enferm. 2013;22(4):1124-33.
17. Burlison, J. D. et al. The second victim experience and support tool: validation of an organizational resource for assessing second victim effects and the quality of support resources. J Patient Saf. 2017;13(2):90-102. <https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000129>
18. Reis CT. A cultura de segurança do paciente: validação de um instrumento de mensuração para o contexto hospitalar brasileiro [tese]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2013.
19. Lima Neto AV, Silva FA, Brito GMOL, Elias TMN, Sena BAC, Oliveira RM. Análise das notificações de eventos adversos em um hospital privado. Enferm Global. 2019;18(3):314-43. <https://doi.org/10.6018/eglobal.18.3.325571>



20. World Health Organization - WHO. The conceptual framework for the international classification for patient safety v1.1: final technical report and technical annexes. Geneva: World Health Organization; 2009[acesso 26 ago 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/en/>.
21. Tartaglia A, Matos MAA. Segunda vítima: afinal, o que é isso? Einstein. 2020;18:1-3. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020ed5619
22. Pieretti ARN, Bastiani L, Bellandi T, Molinaro S, Zoppi P. Second victim experience and support tool: an assessment of psychometric properties of italian version. J Pat Saf. 2022;18(2):111-8. <https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000825>
23. Quadrado ERS, Tronchin DMR, Maia FOM. Estratégias para apoiar profissionais de saúde na condição de segunda vítima: uma revisão de escopo. Rev Esc Enferm USP. 2021;55:1-12. <https://doi.org/10.1590/s1980-220x2019011803669>
24. Gerven EV, Bruyneel L, Panella M, Euwema M, Sermeus W, Vanhaecht K. Psychological impact and recovery after involvement in a patient safety incident: a repeated measures analysis. BMJ Open. 2016;6(8):1-10. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011403>
25. Alves MFT, Carvalho DS, Albuquerque GSC. Motivos para a não notificação de incidentes de segurança do paciente por profissionais de saúde: revisão integrativa. Cienc Saúde Coletiva. 2019;24(8):2895-908. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018248.23912017>
26. Gallotti RMD. Eventos adversos: o que são? Rev Assoc Med Bras. 2004;50(2):1-10. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302004000200008>

Contribuição dos Autores

Almeida PP - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho.
Moura GG - Planejamento (desenho do estudo), análise e interpretação dos dados. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

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



Licença CC BY. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Eventos adversos a medicamentos entre idosos no Brasil antes e após o início da pandemia da COVID-19

Adverse drug events among older adults in Brazil before and after the onset of the COVID-19 pandemic

Bruna Gomes de Souza¹ 

Cristiane de Paula Rezende^{1,*} 

Kirla Barbosa Detoni¹ 

Helaine Carneiro Capucho^{II} 

Mário Borges Rosa^{III} 

Nelson Machado do Carmo Júnior^I 

Mariana Martins Gonzaga do Nascimento^I 

RESUMO

Introdução: Danos decorrentes de eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) estão entre os mais frequentes no mundo. Logo, seu monitoramento é essencial, especialmente entre os idosos que apresentam maior risco de sofrer tais danos. Adicionalmente, a pandemia da COVID-19, a sua elevada incidência entre idosos e o uso frequente de medicamentos *off-label* reforçaram a importância do monitoramento de EAM nessa população. **Objetivo:** Descrever as suspeitas de EAM entre idosos no Brasil antes e após o início da pandemia por COVID-19. **Método:** Foi realizada a descrição das suspeitas de EAM notificadas no sistema VigiMed da Agência Nacional de Vigilância Sanitária envolvendo idosos (idade ≥ 65 anos) no período pré-pandemia (01/2019 a 03/2020) e pós-início da pandemia (04/2020 a 06/2021). A diferença entre a proporção de EAM graves entre os períodos foi avaliada mediante teste qui-quadrado de Pearson. **Resultados:** Foram notificadas 57.167 suspeitas de EAM no período global avaliado; 22,2% envolviam idosos. No período pré-pandemia, 2.924 suspeitas de EAM foram notificadas (44,2% eram EAM graves), destacando-se aquelas envolvendo antineoplásicos, antimicrobianos e anticoagulantes. No período pós-início da pandemia, 9.771 suspeitas de EAM foram notificadas (57,5% graves), destacando-se a hidroxicloroquina e as vacinas contra a COVID-19. A diferença na proporção de suspeitas de EAM graves notificadas para idosos entre os períodos avaliados foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). **Conclusões:** Notificações de EAM e estudos que avaliem EAM entre idosos são essenciais para gerar informações que possam subsidiar a otimização da farmacoterapia e a priorização de redução de danos entre eles, sobretudo no contexto pandêmico que afeta consideravelmente essa população.

PALAVRAS-CHAVE: Idoso; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos; COVID-19

ABSTRACT

Introduction: Harm resulting from adverse drug events (ADE) is among the most frequent in the world. Therefore, its monitoring is essential, especially among older adults, who are at greater risk of suffering such type of harm. Additionally, the COVID-19 pandemic, its high incidence among older adults and frequent use of off-label medications have reinforced the importance of monitoring ADE in this population. **Objective:** To describe the suspected ADE among older adults in Brazil before and after the beginning of the COVID-19 pandemic. **Method:** A description of suspected ADEs reported in the VigiMed system of the National Health Surveillance Agency was carried out, involving older adults (age ≥ 65 years) in the pre- (01/2019 to 03/2020) and post-onset of the pandemic period (04/2020 to 06/2021). The difference between the proportion of severe ADE between the periods was evaluated using Pearson's chi-square test. **Results:** 57,167 suspected ADE were reported in the global period evaluated; 22.2% involved older adults. In the pre-pandemic period, 2,924 suspected ADEs were reported (44.2% were severe ADEs), especially those involving antineoplastic, antimicrobial, and anticoagulant drugs. In the post-pandemic period, 9,771 suspected ADEs were reported (57.5% severe), especially

^I Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^{II} Universidade Federal de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^{III} Fundação Hospitalar de Minas Gerais (FHEMIG), Belo Horizonte, MG, Brasil

* E-mail: cris7paula@gmail.com

Recebido: 17 fev 2022

Aprovado: 5 jul 2022

Como citar: Souza BG, Rezende CP, Detoni KB, Capucho HC, Rosa MB, Carmo Júnior NM, Nascimento MMG. Eventos adversos a medicamentos entre idosos no Brasil antes e após o início da pandemia da COVID-19. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 10(3): 13-21, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02045>



related to hydroxychloroquine and vaccines against COVID-19. The difference in the proportion of severe suspected ADE reported for the older adults between the periods evaluated was statistically significant ($p < 0.001$). **Conclusions:** ADE notifications and studies that evaluate ADE among older adults are essential to generate information that can support drug therapy optimization and prioritization of harm reduction among them, especially in the pandemic context that considerably affects this population.

KEYWORDS: Aged; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Adverse Drug Reaction Reporting Systems; COVID-19

INTRODUÇÃO

Os danos relacionados aos medicamentos estão entre os mais frequentes no mundo, tanto no tocante ao produto em si, quanto ao processo de sua utilização^{1,2}. Desse modo, a identificação de eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) é essencial para a adoção de medidas preventivas e corretivas que possam evitar danos relacionados ao uso de medicamentos, melhorando assim a qualidade do cuidado prestado ao paciente^{3,4}.

É importante definir que EAM compreende qualquer dano ou injúria, advindo de medicamentos, provocado pelo uso ou pela falta deste quando necessário. São classificados como EAM todos os erros de medicação que levam ao dano, além de todas as reações adversas a medicamentos (RAM)⁵. Os EAM constituem um problema de saúde pública por estarem relacionados a danos transitórios ou definitivos ao paciente, maior morbimortalidade, prolongamento do tempo de internação hospitalar e aumento dos custos assistenciais⁶.

Tendo em vista os danos potenciais decorrentes do seu uso, o monitoramento contínuo da segurança dos medicamentos durante todo o ciclo de sua vida, incluindo o período pré e pós-comercialização, é essencial^{7,3}. Neste contexto, as atividades de farmacovigilância relativas à identificação, à avaliação, ao monitoramento e à notificação dos EAM são fundamentais para garantir que os benefícios relacionados aos produtos farmacêuticos superem seus riscos, como verificado no período pré-registro^{8,3,9}.

No Brasil, a partir de dezembro de 2018, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) adotou o VigiMed como sistema nacional para notificações de EAM, substituindo o Notivisa, que hoje é utilizado no país para monitoramento dos demais produtos sujeitos à vigilância sanitária¹⁰. O VigiMed é um sistema de notificação de eventos adversos envolvendo medicamentos ou vacinas, realizada voluntariamente por cidadãos, profissionais e serviços de saúde. Ele é a versão adaptada para o Brasil do sistema VigiFlow, oferecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) aos centros nacionais de farmacovigilância dos países-membros do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos (PIMM). Por iniciativa da Gerência de Farmacovigilância (GFARM), a Anvisa assinou um acordo com o Centro de Monitoramento de Uppsala (do inglês *Uppsala Monitoring Centre* - UMC), localizado na Suécia, que recebe os dados enviados pelo Brasil e diversos países para compor a base de dados mundial denominada VigiBase, permitindo o monitoramento de medicamentos em nível mundial¹¹. As informações contidas nas notificações são disponibilizadas no Painel de Notificações de Farmacovigilância da Anvisa, que apresenta dados abertos

sobre suspeitas de eventos adversos, ou seja, sem avaliação de causalidade.

Em paralelo, é importante evidenciar que os dados nacionais apontam um maior número de notificações de incidentes relacionados à assistência à saúde entre indivíduos com idade superior ou igual a 65 anos¹². Dentre outros fatores, isso pode estar relacionado ao fato de pessoas idosas passarem por mudanças fisiológicas associadas ao envelhecimento que alteram as respostas farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos medicamentos. Estas, associadas à alta carga de comorbidades, polifarmácia e prescrição inadequada, aumentam o risco de danos causados por medicamentos entre idosos¹³. Em março de 2020, após a definição de contexto pandêmico por COVID-19 no Brasil, tais questões farmacoterápicas e relacionadas a comorbidades tornaram-se ainda mais relevantes para o monitoramento de eventos adversos em geriatria¹⁴.

Apesar disso, são escassos os estudos clínicos que contemplam os efeitos dos medicamentos especificamente na população geriátrica, bem como os estudos descritivos sobre a ocorrência de EAM nestes indivíduos¹⁵. Mediante esse cenário, é imperativo desenvolver estudos que forneçam informações a respeito da segurança do uso de medicamentos para a população geriátrica, incluindo o contexto pandêmico. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo descrever as suspeitas de EAM relativas a idosos notificadas à Anvisa antes e após o início da pandemia da COVID-19 no Brasil.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo das suspeitas de EAM notificadas no sistema VigiMed entre 1º de janeiro de 2019 e 30 de junho de 2021 relativas a idosos¹⁶. Foram excluídos os dados do primeiro mês de implantação do sistema (dezembro de 2018), levando em consideração a adaptação dos notificadores e as possíveis instabilidades do sistema.

Na análise do presente estudo, foram incluídas todas as suspeitas de EAM apresentadas no Painel de Notificações de Farmacovigilância da Anvisa do VigiMed, referentes a medicamentos e vacinas, envolvendo indivíduos idosos, ou seja, com 65 anos ou mais, conforme limite de idade fixo proposto nos filtros do próprio sistema. A coleta de dados foi realizada em novembro de 2021.

O total de suspeitas de EAM notificadas envolvendo idosos foi descrito de acordo com categorias propostas no próprio VigiMed, a saber: o sexo do paciente (feminino, masculino ou



não informado/desconhecido), o tipo de notificador (farmacêutico, médico, outro profissional de saúde, consumidor ou outro não profissional de saúde) e a gravidade dos EAM (grave ou não).

As suspeitas EAM também foram descritas conforme o período de notificação de acordo com o contexto pandêmico: antes da pandemia - janeiro de 2019 a março de 2020 - e após o início da pandemia - abril de 2020 a junho de 2021. A diferença entre a proporção de EAM graves no período pré-pandemia e pós-início da pandemia foi avaliada com o teste qui-quadrado de Pearson, sendo considerada uma diferença estatisticamente significativa quando o valor de p foi inferior a 0,05.

Também foi realizada descrição dos princípios ativos suspeitos mais frequentemente envolvidos em EAM graves e não graves notificados até uma frequência cumulativa de cerca de 20% do total de EAM. Para tal descrição, os dados de EAM conforme os princípios ativos foram compilados por trimestre do período analisado. Para descrever os princípios ativos suspeitos, também foram adotadas classificações conforme: 1) a lista de medicamentos potencialmente perigosos (MPP) do Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP) Brasil¹⁷; e 2) a lista de medicamentos potencialmente inadequados (MPI) para idosos independentemente da presença de doenças de acordo com o critério de Beers da *American Geriatric Society* em sua versão de 2019¹⁸.

Toda a coleta de dados foi realizada manualmente e em duplicata, devido à impossibilidade de transferência dos dados do Painel de Notificações de Farmacovigilância da Anvisa para o formato de planilha intermediária de forma automática. Os dados foram digitados em planilha do *software* Microsoft Excel®. Para todas as variáveis, utilizou-se a análise descritiva, sendo determinadas medidas de frequência absoluta e relativa conforme apresentado no Painel de Notificações de Farmacovigilância da Anvisa.

Como o presente estudo tem como base as descrições de dados coletivos no nível nacional apresentados em banco de dados cegado e público da Anvisa, ele não foi submetido à aprovação em comitê de ética em pesquisa.

RESULTADOS

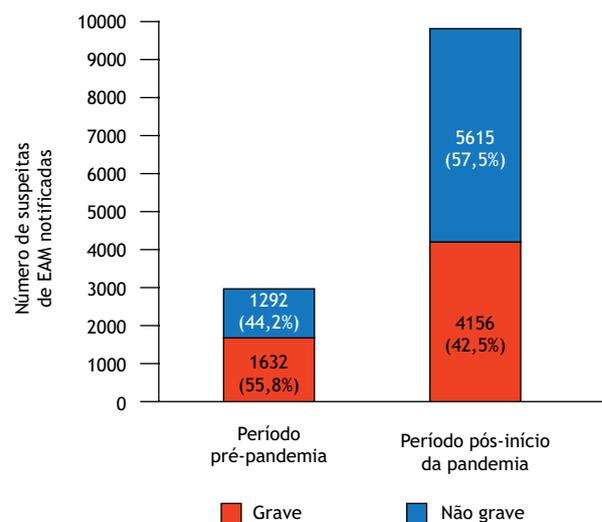
No período avaliado, foi realizado um total de 57.167 notificações de suspeitas de EAM, sendo 12.695 (22,2%) envolvendo idosos e, dessas, 6.907 (54,4%) eram graves. Dentre as notificações abrangendo idosos, a maioria envolvia pessoas do sexo feminino ($n = 6.986$; 55,0%). Cerca da metade dessas notificações foram realizadas por farmacêuticos ($n = 6.449$; 50,8%); 24,3% ($n = 3.080$) delas foram reportadas por consumidores ou outro não profissional da saúde; 5,1% ($n = 647$) por médicos; e 19,8% ($n = 2.520$) por outro profissional de saúde.

No período pré-pandemia, foram identificadas 2.924 notificações de suspeitas de EAM envolvendo idosos (22,4% do total de notificações do período), gerando uma média de 195 notificações por

mês. Já no período pós-início da pandemia, foram identificadas 9.771 notificações de EAM para idosos (22,2% do total de notificações do período), ou 651 notificações por mês. A proporção de EAM graves foi maior no período pós-início da pandemia (57,5%) do que pré-pandemia (44,2%) ($p < 0,001$) (Figura).

Na Tabela, é apresentada a caracterização dos princípios ativos suspeitos envolvidos EAM e EAM graves notificados para idosos. Dentre as classes terapêuticas, os antineoplásicos, antimicrobianos e anticoagulantes estiveram entre as mais frequentemente envolvidas nas notificações de EAM graves e não graves no período pré-pandemia. O paclitaxel esteve presente como princípio ativo suspeito mais frequentemente envolvido em EAM não graves em todos os trimestres avaliados antes da pandemia e a carboplatina, a piperacilina com tazobactam e a oxaliplatina estiveram presentes em quatro dos cinco trimestres avaliados antes da pandemia. Ao avaliar as suspeitas de EAM graves notificadas no período pré-pandemia, foi possível observar que os princípios ativos mais frequentemente envolvidos nos eventos foram: piperacilina com tazobactam e a carboplatina (presentes em quatro dos cinco trimestres avaliados); paclitaxel, varfarina e oxaliplatina (presentes em três dos cinco trimestres avaliados).

No período pós-início da pandemia, os antineoplásicos, antimicrobianos e anticoagulantes continuaram entre as classes terapêuticas mais envolvidas nas suspeitas de EAM graves e não graves em idosos. Adicionalmente, foi observado que a hidroxiquina foi o princípio ativo suspeito mais frequentemente envolvido em EAM ($n = 115$; 11,7%) e EAM graves ($n = 50$; 12,7%) no segundo trimestre de 2020, período que compreende os três primeiros meses da pandemia. Também é importante destacar que, nos últimos dois trimestres avaliados (primeiro e segundo



Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Figura. Notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados a medicamentos para idosos realizadas no VigiMed e sua gravidade conforme o período pré-pandemia (janeiro/2019 a março/2020) e pós-início da pandemia (abril/2020 a junho/2021). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Brasil.



Tabela. Princípios ativos mais frequentemente envolvidos em suspeitas de eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) e EAM graves notificadas (frequência cumulativa de cerca de 20% do total de EAM) envolvendo idosos por trimestre. Brasil, 2019-2021.

Frequência de princípios ativos suspeitos envolvidos em EAM n (%)							
Período	Antes da pandemia			Após o início da pandemia			
	1º/2019	2º/2019	3º/2019	4º/2019	1º/2020	2º/2020	
Trimestre	143 (79,8)	218 (75,4)	498 (77,3)	643 (78,7)	789 (79,4)	773 (78,6)	
Princípios ativos mais frequentes	<ul style="list-style-type: none"> • Pacitaxel* 12 (6,7) • Carboplatina* 7 (3,9) • Não codificado 6 (3,4) • Piperacilina + Tazobactam 6 (3,4) • Vancomicina 5 (2,8) 	<ul style="list-style-type: none"> • Varfarina* 20 (6,9) • Fluorouracil* 11 (3,7) • Morfina* 10 (3,5) • Oxaliplatina* 10 (3,5) • Pacitaxel* 10 (3,5) • Piperacilina + Tazobactam 6 (3,4) • Vancomicina 5 (2,8) 	<ul style="list-style-type: none"> • Piperacilina + Tazobactam 32 (5,0) • Oxaliplatina* 22 (3,4) • Carboplatina* 21 (3,3) • Pacitaxel* 21 (3,3) • Varfarina* 18 (2,7) • Docetaxel* 16 (2,5) • Pembrolizumab* 16 (2,5) 	<ul style="list-style-type: none"> • Piperacilina + Tazobactam 48 (5,9) • Pacitaxel* 35 (4,3) • Carboplatina* 24 (2,9) • Oxaliplatina* 24 (2,9) • Docetaxel* 22 (2,7) • Certinaxona 21 (2,6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Oxaliplatina* 54 (5,4) • Pacitaxel* 37 (3,7) • Docetaxel* 31 (3,1) • Metamizol 29 (2,9) • Rituximab* 28 (2,8) • Carboplatina* 27 (2,7) 	<ul style="list-style-type: none"> • Oxaliplatina* 63 (5,7) • Pacitaxel* 50 (4,5) • Enoxaparina* 38 (3,4) • Carboplatina* 33 (3,0) • Piperacilina + Tazobactam 32 (2,9) • Varfarina* 31 (2,8) 	<ul style="list-style-type: none"> • Oxaliplatina* 87 (3,1) • Secuquinumab 65 (2,3) • Dutasterida + Tansulosina 54 (1,9) • Oxaliplatina* 39 (2,5) • Rituximab* 36 (2,3)
Outros	179 (100,0)	289 (100,0)	644 (100,0)	817 (100,0)	995 (100,0)	983 (100,0)	
Total	105 (77,2)	145 (77,1)	241 (81,7)	269 (78,9)	255 (76,9)	296 (75,3)	
Outros	136 (100,0)	188 (100,0)	295 (100,0)	341 (100,0)	332 (100,0)	393 (100,0)	
Total	105 (77,2)	145 (77,1)	241 (81,7)	269 (78,9)	255 (76,9)	296 (75,3)	
Outros	105 (77,2)	145 (77,1)	241 (81,7)	269 (78,9)	255 (76,9)	296 (75,3)	
Total	105 (77,2)	145 (77,1)	241 (81,7)	269 (78,9)	255 (76,9)	296 (75,3)	

Frequência de princípios ativos suspeitos envolvidos em EAM graves n (%)							
Período	Antes da pandemia			Após o início da pandemia			
	1º/2019	2º/2019	3º/2019	4º/2019	1º/2020	2º/2020	
Trimestre	143 (79,8)	218 (75,4)	498 (77,3)	643 (78,7)	789 (79,4)	773 (78,6)	
Princípios ativos mais frequentes	<ul style="list-style-type: none"> • Pacitaxel* 7 (5,1) • Carboplatina* 5 (3,7) • Não codificado 5 (3,7) • Piperacilina + Tazobactam 5 (3,7) • Vancomicina 5 (3,7) • Rituximab* 4 (2,9) 	<ul style="list-style-type: none"> • Varfarina* 16 (8,5) • Piperacilina + Tazobactam 10 (5,3) • Carboplatina* 9 (4,8) • Oxaliplatina* 8 (4,3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Piperacilina + Tazobactam 17 (5,8) • Oxaliplatina* 11 (3,7) • Varfarina* 11 (3,7) • Metamizol 8 (2,7) • Amiodarona** 7 (2,4) 	<ul style="list-style-type: none"> • Piperacilina + Tazobactam 19 (5,6) • Carboplatina* 15 (4,4) • Pacitaxel* 14 (4,1) • Docetaxel* 12 (3,5) • Varfarina* 12 (3,5) 	<ul style="list-style-type: none"> • Oxaliplatina* 22 (6,6) • Carboplatina* 17 (5,1) • Ciclofosfamida* 13 (3,9) • Docetaxel* 13 (3,9) • Pacitaxel* 12 (3,9) • Pacitaxel* 12 (3,6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Oxaliplatina* 30 (7,0) • Enoxaparina* 19 (4,4) • Varfarina* 18 (4,2) • Pacitaxel* 23 (5,9) 	<ul style="list-style-type: none"> • Oxaliplatina* 45 (7,1) • Enoxaparina* 24 (3,8) • Varfarina* 24 (3,8) • Rituximab* 21 (3,3) • Fluorouracil* 18 (2,8) • Oxaliplatina* 18 (2,8)
Outros	179 (100,0)	289 (100,0)	644 (100,0)	817 (100,0)	995 (100,0)	983 (100,0)	
Total	105 (77,2)	145 (77,1)	241 (81,7)	269 (78,9)	255 (76,9)	296 (75,3)	
Outros	136 (100,0)	188 (100,0)	295 (100,0)	341 (100,0)	332 (100,0)	393 (100,0)	
Total	105 (77,2)	145 (77,1)	241 (81,7)	269 (78,9)	255 (76,9)	296 (75,3)	
Outros	105 (77,2)	145 (77,1)	241 (81,7)	269 (78,9)	255 (76,9)	296 (75,3)	
Total	105 (77,2)	145 (77,1)	241 (81,7)	269 (78,9)	255 (76,9)	296 (75,3)	

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021. Não codificado: medicamento ou vacina não identificados na notificação; Vacina CoronaVac: COVID-19 vaccine/inact (Vero) C202; Vacina AstraZeneca: COVID-19 vaccine NRVV Ad (ChAdOx1 nCoV-19); *MPP: medicamento potencialmente perigoso; **MPI: medicamento potencialmente inapropriado para idosos; EAM: eventos adversos relacionados a medicamentos.



trimestres de 2021), os princípios ativos mais frequentemente envolvidos em EAM graves e não graves foram as vacinas CoronaVac e AstraZeneca.

Ademais, grande parte dos princípios ativos suspeitos mais frequentemente envolvidos nos EAM tanto graves quanto não graves foram os antineoplásicos e anticoagulantes, que são classificados como MPP. Por outro lado, dentre os MPI para idosos, apenas a amiodarona ($n = 7$; 2,4%) esteve envolvida em EAM graves no terceiro trimestre de 2019.

DISCUSSÃO

Das notificações de suspeitas de EAM, um percentual considerável envolvia idosos, independentemente do período avaliado. Esse dado está em consonância com os achados de Mota et al.¹⁹, que indicaram que 19,6% das notificações de EAM analisadas no antigo sistema de farmacovigilância do Brasil (Notivisa) envolviam pessoas com 65 anos ou mais. As suspeitas de EAM envolvendo idosos podem estar associadas às alterações fisiológicas que podem alterar os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos fármacos, além da presença de comorbidades que demandam o uso de diversos medicamentos¹³.

Em relação à maioria das notificações para idosos envolverem pessoas do sexo feminino, esse fator também foi relatado como o mais importante preditor de EAM relacionado ao paciente em diferentes estudos^{20,21,22,23}. Entre as questões que contribuem para o aumento deste risco entre mulheres estão: a maior procura por serviços de saúde, o maior uso de medicamentos e as diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas (por exemplo: diferenças de peso corpóreo, fatores hormonais, depuração hepática reduzida)²¹.

Quanto à significativa participação dos farmacêuticos nas notificações de EAM, esse achado é compatível com o estudo de Melo et al.²⁴, que demonstrou que os farmacêuticos foram os principais notificadores no Brasil, conforme avaliação das notificações feitas no Notivisa, no período de 2009 a 2018. Tal dado é decorrente do maior conhecimento deste profissional acerca das questões de farmacovigilância, bem como ao fato das notificações de EAM no âmbito hospitalar, geralmente, estarem sob responsabilidade dos farmacêuticos²⁵. Por outro lado, apenas um quarto das notificações foi registrado por outros profissionais de saúde. Isso demonstra a necessidade de ampliar os treinamentos em farmacovigilância e estimular as notificações a todos os outros profissionais de saúde, visando um trabalho interdisciplinar na promoção da segurança do paciente.

Também foi constatado que o número de notificações envolvendo a pessoa idosa no período pós-início da pandemia mais que triplicou quando comparado com aquelas registradas no período pré-pandemia, o que pode ser explicado pelo maior interesse da população pelos temas de saúde desde a declaração de emergência para a saúde pública pela COVID-19. A despeito deste aumento, a subnotificação no Brasil ainda é uma limitação, o que compromete a identificação de sinais de segurança e a implementação de medidas para o uso seguro dos

medicamentos^{19,26}. De acordo com a literatura, as principais causas de subnotificação são: a desinformação sobre o processo de notificação (ignorância), a insegurança de notificar casos de suspeitas de EAM (insegurança), a indiferença ou falta de interesse (indiferença), a crença de que somente medicamentos seguros são liberados para comercialização (complacência) e a falta de treinamento em farmacovigilância²⁶. Além disso, a participação de consumidores de medicamentos e outros profissionais que não trabalham na área da saúde na notificação de EAM ainda se mostra historicamente reduzida, apesar de ter aumentado no contexto da pandemia: no período pré-pandemia, esses atores sociais contribuíram com apenas 2,8% das notificações e no período pós-início da pandemia, com 29,8% (resultados não apresentados previamente). Esses dados são relevantes e demonstram maior empoderamento da população sobre sua saúde e a ocorrência de EAM no contexto pandêmico. Por outro lado, é reforçada a necessidade de análise criteriosa dos bancos de dados de EAM nacionais, que agora passa a contar com proporção considerável de notificações realizadas por leigos.

A maioria das suspeitas de EAM envolvendo idosos foi classificada como graves, o que pode ser explicado devido ao risco aumentado que idosos apresentam de sofrer danos em decorrência do uso de medicamentos e outros produtos farmacêuticos²⁷. Entretanto, é importante destacar que foi observado um aumento estatisticamente significativo na proporção de EAM classificados como graves no período pós-início da pandemia, quando comparado com o período pré-pandemia. Isso gera especial preocupação tendo em vista a elevada morbimortalidade, já esperada pela COVID-19 nessa população, que pode ser agravada pela ocorrência de um EAM²⁸. Por outro lado, um estudo que avaliou os fatores associados à ocorrência de RAM grave entre pacientes com COVID-19 identificou que pacientes idosos com COVID-19 tiveram maior chance de apresentar RAM grave²⁹. Por fim, é importante destacar que a legislação brasileira define como obrigatória a notificação de suspeitas de EAM graves, com prazos definidos para a indústria farmacêutica e os serviços de saúde, o que pode interferir na proporção de eventos graves em relação aos demais notificados no VigiMed^{30,31,32}.

No período pré-pandemia, os dados mostraram que três classes farmacológicas foram predominantes em notificações de EAM graves e não graves (antineoplásicos, antimicrobianos e anticoagulantes). Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Mota et al.¹⁹ e Silva et al.³³. Essas classes de medicamentos fazem parte do acrônimo “A PINCH”, proposto pela OMS, que se refere aos medicamentos frequentemente envolvidos em erros de medicação graves no mundo³⁴ e inclui, além dos antimicrobianos, antineoplásicos e anticoagulantes, os seguintes grupos de MPP: cloreto de potássio, insulina e narcóticos. Tais medicamentos são alvo prioritário do terceiro Desafio Global de Segurança do Paciente com o tema “Medicação sem Danos”, que tem como meta reduzir em 50% os danos graves e evitáveis relacionados a medicamentos até 2022^{17,34}.

A utilização de MPP frequentemente está relacionada à ocorrência de EAM, principalmente no âmbito hospitalar, conforme



estudo de Bohomol³⁵. Tal perfil de medicamentos envolvidos nos EAM é decorrente da participação majoritária de hospitais, especialmente os que compõem a rede sentinela, nas notificações de EAM³⁵. Desta forma, o presente estudo corroborou com os achados da literatura, evidenciando a participação deste grupo de medicamentos em EAM graves e não graves em idosos, sobretudo com o envolvimento dos antineoplásicos.

Em relação aos EAM relatados no período pós-pandemia, as três classes farmacológicas (antineoplásicos, antimicrobianos, anticoagulantes) se mantiveram entre as principais suspeitas de envolvimento nos EAM. Entretanto, com a pandemia da COVID-19, vários estudos multicêntricos foram realizados para avaliar potenciais tratamentos para a infecção. Dentre esses, destacou-se o estudo *Solidarity*, coordenado pela OMS, que propunha a avaliação da eficácia em pacientes adultos internados com COVID-19 de um dos quatro tratamentos propostos com potenciais efeitos em estudos *in vitro* (rendesivir, lopinavir+ritonavir, interferon B_{1A}, cloroquina/hidroxicloroquina)³⁶. Os estudos internacionais acabaram por não demonstrar a eficácia desses tratamentos, mas, apesar disto, a população foi exposta à prescrição e à utilização de medicamentos sem evidências de eficácia estabelecida, como a hidroxicloroquina/cloroquina^{37,38}.

Mediante esse contexto, no segundo trimestre de 2020, a hidroxicloroquina apareceu com um importante percentual de EAM graves e não graves. Outro estudo brasileiro também identificou um aumento no número de eventos adversos envolvendo hidroxicloroquina (59,5%) em pacientes internados com COVID-19, segundo dados de notificação da Anvisa entre março e agosto de 2020. Além disso, a cloroquina e a hidroxicloroquina também foram os únicos medicamentos associados à ocorrência de evento adverso grave nesse estudo²⁹. Esses achados ressaltam que a utilização *off-label* de medicamentos para a COVID-19 envolve riscos consideráveis, sobretudo em pacientes idosos. O estímulo de uso de medicamentos, sem eficácia comprovada, em uma população com prática frequente de automedicação pode ter contribuído para o aumento dos EAM envolvendo estes medicamentos²⁴.

No terceiro e quarto trimestres de 2020, a enoxaparina surge como fármaco suspeito nas notificações de EAM tanto graves como não graves, possivelmente, por causa da implementação da anticoagulação e profilaxia em pacientes com COVID-19, devido ao estado de hipercoagulabilidade e alterações hematológicas provocadas pela doença³⁹.

Já no ano de 2021, com o início da vacinação contra a COVID-19 no Brasil, que priorizou os idosos, as vacinas CoronaVac e AstraZeneca, as primeiras aprovadas no país, prevaleceram entre as suspeitas de EAM, sobretudo no segundo trimestre. A vacina CoronaVac esteve mais envolvida em suspeitas de EAM graves em ambos os períodos. Com a pandemia, observou-se um aumento na atenção da população mundial para a ocorrência de eventos adversos envolvendo vacinas, incluindo a atenção advinda de profissionais e não profissionais de saúde, fazendo com que o número de EAM reportados para esses produtos aumentasse independentemente da sua causalidade plausível⁴⁰.

No segundo trimestre de 2021, os medicamentos mais frequentes nas demais notificações, após as vacinas, foram os antineoplásicos, dutasterida+tansulosina, varfarina e teriparatida; e entre as notificações de suspeitas de EAM graves foram os antineoplásicos, dutasterida + tansulosina, teriparatida e os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) (resultado não descrito na Tabela). Não foram encontrados estudos que descreveram EAM envolvendo vacinas contra a COVID-19 especificamente em idosos, mas a análise da base de dados da OMS indica que esta faixa etária esteve mais frequentemente relacionada a EAM graves, especialmente acima de 75 anos⁴¹.

Com relação aos MPI para idosos, neste estudo apenas a amiodarona esteve envolvida em suspeita de EAM no período pré-pandemia, sendo que todos os eventos notificados para tal eram graves. Os MPI são aqueles com potencial de provocar riscos que superam os benefícios em idosos, e correspondem a um dos principais fatores de risco relacionados a medicamentos preditor de EAM nesta população^{42,43,27}. Entretanto, acredita-se que, devido ao perfil histórico de notificadores no Brasil ser composto majoritariamente de profissionais vinculados a hospitais sentinelas, as notificações envolvendo medicamentos utilizados no ambiente hospitalar seja mais frequente, fazendo com que o número de notificações de suspeitas com MPI seja reduzido^{44,24}.

O presente estudo apresenta como limitações a análise de dados a partir de valores agregados do banco de dados do VigimEd. Isso impede a análise de descrição mais detalhadas do perfil dos EAM notificados ou avaliação de fatores associados.

Entretanto, ao nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo a descrever as notificações de suspeitas de EAM para idosos brasileiros após a implementação da notificação pelo VigimEd, bem como o perfil de notificações no contexto pós-início da pandemia.

CONCLUSÕES

O presente estudo descreveu as principais suspeitas de EAM que foram notificadas no sistema de farmacovigilância da Anvisa envolvendo pacientes idosos antes e após o início da pandemia da COVID-19, demonstrando um aumento estatisticamente significativo na proporção de EAM graves no contexto pós-pandêmico. Os produtos mais envolvidos nas notificações no período pré-pandemia foram os antineoplásicos, antimicrobianos e anticoagulantes; e, após o início da pandemia, a hidroxicloroquina e as vacinas contra a COVID-19 foram os mais frequentes. Esses resultados destacam como o uso *off-label* de medicamentos durante a pandemia da COVID-19 foi relevante e reforça a importância das notificações de EAM aos sistemas de farmacovigilância, visando a implementação de práticas que promovam o uso racional de medicamentos e reduzam, sobretudo, a ocorrência de EAM graves. Além disso, estudos que avaliem os EAM na população geriátrica são essenciais para subsidiar informações quanto à farmacoterapia, riscos e priorização de redução de danos entre idosos, considerando a incipiência de estudos clínicos que englobam tal população.



REFERÊNCIAS

1. World Health Organization - WHO. Patient Safety. Geneva: World Health Organization; 2019[acesso 18 abr 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>
2. Chui MA, Pojanoska-Mantyla M, Snyder ME. Improving medication safety in varied health systems. *Res Social Adm Pharm.* 2019;15(7):811-2. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.04.012>
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Alertas de farmacovigilância a partir da detecção de sinais. Boletim de Farmacovigilância n. 13. set 2020[acesso 14 abr 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-13.pdf/view>
4. Oliveira JR, Xavier RMF, Júnior AFS. Eventos adversos notificados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa): Brasil, estudo descritivo no período 2006 a 2011. *Epidemiol Serv Saúde.* 2013;22(4):671-8. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742013000400013>
5. ASHP Reports. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm.* 1998;55(2):165-6. <https://doi.org/10.1093/ajhp/55.2.165>
6. Souza TT, Godoy RR, Rotta I, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F, Correr CJ. Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. *Rev Cienc Farm Básica Apl.* 2014;35(4):519-32.
7. US Food and Drug Administration - FDA. Drugs safety priorities 2015-2016. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2015[acesso 10 maio 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/CDER-Drug-Safety-Priorities-2015-2016.pdf>
8. Pan American Health Organization - PAHO. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Washington: Pan American Health Organization; 2011[acesso 12 abr 2021]. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Red-PARF-5-Port.pdf>
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Farmacovigilância. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021[acesso 14 abr 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia>
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Eventos adversos: Anvisa lançará VigiMed em dezembro. Medicamentos Inovação. 26 nov 2018[acesso 14 abr 2021]. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5136066&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=eventos-adversos-anvisa-lancara-vigimed-em-dezembro&inheritRedirect=true
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Boletim de atendimento n. 5. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2018[acesso 13 abr 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/educacao-e-pesquisa/publicacoes-sobre-educacao-e-pesquisa/boletim-de-atendimento-anvisa-ndeg-05-de-2018.pdf/view>
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Boletim segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde n. 20: incidentes relacionados à assistência à saúde - 2018. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2018[acesso 10 maio 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/boletim-seguranca-do-paciente/boletim-seguranca-do-paciente-e-qualidade-em-servicos-de-saude-n-20-incidentes-relacionados-a-assistencia-a-saude-2018.pdf/view>
13. Lavan PH, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Ther Adv Drug Saf.* 2016;7(1):11-22. <https://doi.org/10.1177/2042098615615472>
14. World Health Organization - WHO. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 25 out 2021]. Disponível em: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>
15. Pretorius RW, Gataric G, Swedlund SK, Miller JR. Reducing the risk of adverse drug events in older adults. *Am Fam Physician.* 2013;87(5):331-6.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Notificações de farmacovigilância. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021[acesso 5 abr 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoinformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia>
17. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos - ISMP. Medicamentos potencialmente perigosos de uso hospitalar: lista atualizada 2019. Brasília: Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos; 2019[acesso 10 maio 2021] Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2019/02/BOLETIM-ISMP-FEVEREIRO-2019.pdf>
18. American Geriatrics Society - AGS. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-94. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
19. Mota DM, Vigo A, Kuchenbecker RS. Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. *Cad Saúde Pública.* 2019;35(8):1-14. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00148818>



20. Mahony D, Connor MN, Eustace J, Byrne S, Petrovic M, Gallagher P. The adverse drug reaction risk in older persons (ADRRPOP) prediction scale: derivation and prospective validation of an ADR risk assessment tool in older multi-morbid patients. *Eur Geriatr Med*. 2018;9(2):191-9. <https://doi.org/10.1007/s41999-018-0030-x>
21. Mudigubba MK, Murthy MK, Swaroop AM, Nayantara M, Dahiya S. A systematic review of risk factors of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Asian J Pharm Clin Res*. 2018;11(10):25-9. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i10.27759>
22. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging*. 2014;1(9):2079-86. <https://doi.org/10.2147/CIA.S71178>
23. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(6):349-51. <https://doi.org/10.2165/00128071-200102060-00001>
24. Melo JRR, Duarte EC, Arrais PSD. Notificação de eventos adversos de medicamentos no Brasil: perfil dos profissionais que notificam ao sistema de farmacovigilância brasileiro. *Cad Saúde Pública*. 2021;37(11):1-3. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00237221>
25. Modesto ACF, Ferreira TXAM, Provin MP, Amaral RG, Lima DM. Reações adversas a medicamentos e farmacovigilância: conhecimentos e condutas de profissionais de saúde de um hospital da rede sentinela. *Rev Bras Educ Med*. 2016;40(3):401-10. <https://doi.org/10.1590/1981-52712015v40n3e01502015>
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Boletim de farmacovigilância n. 7. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019[acesso 15 nov 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-07.pdf>
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Boletim de farmacovigilância n. 7. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019[acesso 15 nov 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/boletins-defarmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-07.pdf>
28. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos - ISMP. Medicamentos potencialmente inadequados para idosos. Brasília: Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos; 2017[acesso 15 nov 2021]. Disponível em: https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2017/09/is_0006_17a_boletim_agosto_ismp_210x276mm_v2.pdf
29. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. COVID-19 risks and vaccine information for older adults. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2021[acesso 5 abr 2021]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/aging/covid19/covid19-older-adults.html>
30. Melo JRR, Duarte EC, Moraes MV, Fleck K, Silva ASN, Arrais PSD. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. *Cad Saúde Pública*. 2021;37(1):1-17. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00245820>
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. *Diário Oficial União*. 26 jul 2013.
32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as boas práticas de farmacovigilância para detentores de registro de medicamento de uso humano, e dá outras providências. *Diário Oficial União*. 23 jul 2020.
33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 475, de 10 de março de 2021. Estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamentos e vacinas para COVID-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2). *Diário Oficial União*. 11 mar 2021.
34. Silva AEBC, Reis AMM, Miasso AI, Santos JO, Cassiani SHB. Eventos adversos a medicamentos em um hospital sentinela do estado de Goiás, Brasil. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2011;19(2):1-9. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692011000200021>
35. World Health Organization - WHO. Medication safety in high-risk situations. Geneva: World Health Organization; 2019[acesso 1 fev 2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325131>
36. Bohomol E. Erros de medicação: estudo descritivo das classes dos medicamentos e medicamentos de alta vigilância. *Esc Anna Nery Rev Enferm*. 2014;18(2):311-6. <https://doi.org/10.5935/1414-8145.20140045>
37. World Health Organization - WHO. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 2 fev 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
38. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos - ISMP. Tratamentos potenciais para COVID-19: promoção do uso seguro durante a pandemia. Brasília: Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos; 2020[acesso 15 nov 2021]. Disponível em: https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2020/04/BOLETIM-ISMP-BRASIL_COVID-19.pdf
39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Boletim de farmacovigilância n. 14. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021[acesso 15 nov 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-14.pdf>



40. Ramos RP, Ota-Arakaki JS. Trombose e anticoagulação na COVID-19. *J Bras Pneumol.* 2020;46(4):1-2.
41. Haas JW, Bender FL, Ballou S, Kelley JM, Wilhelm M, Miller FG et al. Frequency of adverse events in the placebo arms of COVID-19 vaccine trials a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(1):1-15. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.43955>
42. Kaur RJ, Dutta S, Charan J, Bhardwaj P, Tandon A, Yadav D et al. Cardiovascular adverse events reported from COVID-19 vaccines: a study based on who database. *Int J Gen Med.* 2021;14:3909-27. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S324349>.
43. Yadesa TM, Kitutu FE, Deyno S, Ogwang PE, Tamukong R, Alele PE. Prevalence, characteristics and predicting risk factors of adverse drug reactions among hospitalized older adults: a systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med.* 2021;9:1-14. <https://doi.org/10.1177/20503121211039099>
44. Oliveira MG, Amorim WW, Oliveira CRB, Coqueiro HL, Gusmão LC, Passos LC. Consenso brasileiro de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. *Geriatr Gerontol Aging.* 2016;10(4):1-14. <https://doi.org/10.5327/Z2447-211520161600054>
45. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Boletim de farmacovigilância n. 1. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2012[acesso 2 fev 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-01.pdf>

Contribuição dos Autores

Souza BG, Rezende CP, Nascimento MMG - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Detoni KB, Capucho HC, Rosa MB, Carmo Júnior NM - 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. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Nefrotoxicidade em notificações de suspeita de eventos adversos a medicamento: estudo descritivo de dados reportados ao sistema VigiMed em 2019

Nephrotoxicity in reports of suspected adverse drug events: Descriptive study of data reported to the VigiMed system in 2019

Jader Fernando Ribeiro dos Santos* 

Rosa Malena Fagundes Xavier 

RESUMO

Introdução: A nefrotoxicidade é um evento adverso frequente durante o uso de medicamentos, principalmente no ambiente hospitalar. Sua ocorrência pode decorrer por razões inerentes ao fármaco e/ou ao indivíduo. Os principais medicamentos associados a essa complicação são: anti-inflamatórios não esteroidais, antimicrobianos, antineoplásicos, lítio, imunossupressores e antivirais. No Brasil, a notificação da ocorrência de eventos adversos é feita pelo sistema VigiMed. Por meio das notificações, é possível acompanhar o uso dos medicamentos e planejar ações de saúde. **Objetivo:** Descrever os grupamentos terapêuticos notificados como suspeita de evento adverso relacionado a medicamento recebidos em 2019 pelo sistema nacional de farmacovigilância do Brasil. **Método:** Estudo transversal, descritivo, retrospectivo feito por meio das informações das notificações de evento adverso a medicamento relacionadas à nefrotoxicidade feitas ao VigiMed no período de 01/01/2019 a 31/12/2019. Os medicamentos foram classificados pelo sistema de classificação anatômico químico terapêutico (ATC) até o quinto nível. **Resultados:** Houve 146 notificações com relato de nefrotoxicidade, com 79 medicamentos diferentes relatados. Houve prevalência dos agentes anti-infecciosos sistêmicos (grupo J), 97 (51,05%), principalmente os antibacterianos de uso sistêmico (J01), 70 (36,80%); os antimicóticos para uso sistêmico (J02), 18 (9,97%); seguido dos agentes antineoplásicos e imunomoduladores (grupo L), 30 (16,31%), principalmente os agentes antineoplásicos (L01), 23 (12,10%) e o grupo Vários, com contraste (V08), 19 (10,00%). Os medicamentos mais frequentes foram: vancomicina (19), seguido de anfotericina B (16) e piperacilina + tazobactam e loexol. **Conclusões:** Os grupos terapêuticos mais frequentes nas notificações de suspeita de evento adverso relacionados a medicamentos foram os antibacterianos de uso sistêmico, os agentes antineoplásicos, os antimicóticos de uso sistêmico e os contrastes.

Universidade do Estado da Bahia,
Salvador, BA, Brasil

PALAVRAS-CHAVE: Farmacovigilância; Evento Adverso; Lesão Renal Aguda

* E-mail: jaderfernando8@gmail.com

Recebido: 27 jan 2022
Aprovado: 04 ago 2022

Como citar: Santos JFR, Xavier RMF. Nefrotoxicidade em notificações de suspeita de eventos adversos a medicamento: estudo descritivo de dados reportados ao sistema VigiMed em 2019. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 10(3):22-28, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02018>

ABSTRACT

Introduction: Nephrotoxicity is a frequent adverse event during medication use, especially in the hospital environment. Its occurrence may occur for reasons inherent to the drug and/or the individual. The main drugs associated with this complication are non-steroidal anti-inflammatory drugs, antimicrobials, antineoplastics, lithium, immunosuppressants, antivirals. In Brazil, the notification of the occurrence of adverse events is reported to the VigiMed system; through notifications it is possible to both monitor the use of medicines and plan health actions. **Objective:** To describe the therapeutic groups reported as suspected drug-related adverse events received in 2019 by the national pharmacovigilance system in Brazil. **Method:** Cross-sectional, descriptive, retrospective study made through information from adverse drug event notifications related to nephrotoxicity reported to VigiMed in the period from 01/01/2019 to 12/31/2019. Drugs were classified by the



Anatomical Therapeutic Chemical classification system up to the fifth level. **Results:** 146 notifications reporting nephrotoxicity, with 79 different drugs reported. There was a prevalence of systemic anti-infective agents (group J), 97 (51.05%), mainly antibacterials for systemic use (J01), 70 (36.80%) and antimycotics for systemic use (J02), 18 (9.97%). They were followed by antineoplastic agents and immunomodulators (group L), 30 (16.31%), mainly antineoplastic agents (L01), 23 (12.10%), and the group Various, with contrast (V08), 19 (10.00%). The most frequent medications were Vancomycin, 19, followed by Amphotericin B, 16, and Piperacillin + Tazobactam and loexol. **Conclusions:** The most frequent therapeutic groups in notifications of suspected drug-related adverse events were antibacterials for systemic use, anticancer agents, antimycotics for systemic use and contrast agents.

KEYWORDS: Pharmacovigilance; Adverse Event; Acute Kidney Injury

INTRODUÇÃO

A nefrotoxicidade caracteriza-se como um evento adverso (EA) frequente em consequência do uso de medicamentos, principalmente em pacientes críticos hospitalizados¹. Essa reação adversa a medicamento pode ocorrer por razões inerentes ao fármaco e/ou ao indivíduo; na primeira, alguns fármacos podem ser nefrotóxicos e apresentarem alto risco de ocasionar lesão renal devido a sua estrutura química, sua farmacocinética, dose utilizada, erros de medicação ou efeito sinérgico entre os medicamentos^{2,3}.

Diferentes medicamentos utilizados rotineiramente de diversos grupos terapêuticos, sejam os vendidos sob receita médica ou isentos de prescrição, são descritos com o potencial nefrotóxico. Dentre esses destacam-se os anti-inflamatórios não esteroidais, antimicrobianos (principalmente os aminoglicosídeos, a vancomicina, e a anfotericina B), antineoplásicos, lítio, imunossuppressores e antivirais^{4,5}.

Nesse cenário, devido à exposição constante a medicamentos, a farmacovigilância se evidencia como importante contraponto para detectar, avaliar e prevenir EA relacionados a medicamento, como a nefrotoxicidade induzida por medicamentos⁶. Para tanto, é necessária a notificação dos EA a um sistema de farmacovigilância. No Brasil, o VigiMed, sistema de notificação de EA relacionados a medicamentos, instituído em 2018, é responsável pela recepção, análise e divulgação dos dados das notificações⁷.

Quando as notificações são recebidas pelo VigiMed, os termos descritos no EA são classificados segundo o dicionário Médico para Atividades Regulatórias (do inglês, *Dictionary for Regulatory Activities - MedDRA*), que é utilizado para padronizar os termos médicos no âmbito regulatório⁸. As notificações podem ser classificadas em cinco níveis hierárquicos. O mais alto é a classe de sistemas e órgãos (do inglês, *System Organ Classes - SOC*), o qual fornece o conceito mais amplo para a recuperação dos dados. O quarto nível, o termo preferido (do inglês, *preferred term - PT*), é um descritor distinto (conceito médico único) para classificar os dados descritos na notificação do EA⁸.

Portanto, com o sistema recém-instituído pouco se conhece sobre as notificações recebidas. Ao analisá-las e compreendê-las, o sistema de saúde adquire subsídio para suas ações por

meio do estímulo às ações de farmacovigilância. Nesse sentido, esse estudo objetivou descrever os medicamentos e seus grupos terapêuticos notificados como suspeita de EA relacionado a medicamento recebidos em 2019 pelo sistema nacional de farmacovigilância do Brasil (VigiMed).

MÉTODO

Trata-se de estudo transversal, descritivo, retrospectivo das notificações de EA a medicamento relacionadas com nefrotoxicidade realizadas no sistema VigiMed. As informações coletadas foram referentes ao período de 1º de janeiro de 2019 a 31 de dezembro de 2019, com coleta por meio dos dados disponíveis na seção de notificações de farmacovigilância do *site*: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoesanaliticas/notificacoes-defarmacovigilancia>.

Como critério de inclusão, foram selecionados os termos que denotassem nefrotoxicidade e, como critério de exclusão, foram eliminados aqueles que denotassem lesão renal crônica, assim como aqueles em que o medicamento não estivesse identificado. Com isso os termos selecionados no filtro foram: “comprometimento renal”, “depuração de creatinina aumentada”, “distúrbio tubular renal”, “hemorragia renal”, “insuficiência renal”, “lesão renal”, “lesão renal aguda”, “necrose tubular renal”, “creatininemia aumentada”, “creatininemia anormal”, “creatinina no sangue aumentada”, “nefrite”, “nefrite túbulo intersticial”, “nefropatia”, “nefropatia tóxica”, “proteinúria”, “taxa de filtração glomerular diminuída”, “distúrbio renal”, “teste de função renal anormal”.

Além de informações gerais das notificações, foram coletadas informações dos EA a medicamento segundo MedDRA.

Tratamento dos dados

Os medicamentos listados foram classificados segundo a classificação anatômico químico terapêutico (do inglês, *Anatomical Chemical Therapeutic - ATC*), até o quinto nível, disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

Em seguida os dados foram tabulados no *software* Microsoft Excel e analisados no *software* SPSS, versão 25, com descrição de frequência absoluta e relativa.



RESULTADOS

Foram encontradas 146 notificações com relato de nefrotoxicidade, com 79 medicamentos diferentes relatados. Um medicamento foi excluído por não conter o nome na lista. Foram observados, na análise de frequência, 190 medicamentos no total de notificações.

Notificações classificadas segundo o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA)

As notificações encontradas associadas à nefrotoxicidade, quando classificadas segundo o MedDRA, apresentaram em sua maioria, no primeiro nível, SOC, distúrbios renais e urinários, com 108 casos. Segundo o PT, as notificações mais frequentes foram creatinina no sangue aumentada, com 31 casos, e insuficiência renal e nefropatia tóxica, com 26 casos (Tabela 1).

Medicamentos notificados segundo a classificação anatômico químico terapêutico (ATC)

Os medicamentos que agem como anti-infecciosos sistêmicos (grupo J) foram relatados 97 vezes (51,05%), principalmente

os antibacterianos de uso sistêmico (J01), 70 vezes (36,80%) e os antimicóticos para uso sistêmico (J02), 18 vezes (9,97%). Somado a esses, é destacada a notificação de agentes antineoplásicos e imunomoduladores (grupo L), 30 vezes (16,31%), nesse grupo, principalmente os agentes antineoplásicos (L01), 23 vezes (12,10%). Outro grupo terapêutico frequente foi o presente no grupo “vários” contraste (V08) presente 19 vezes (10,00%) (Tabela 2).

Medicamentos nas notificações

Os medicamentos mais frequentes nas notificações no VigiMed com suspeita de EA de nefrotoxicidade foram: vancomicina, 19 casos; seguido de anfotericina B, 16 casos; e piperacilina + tazobactam e loexol, ambos com nove casos cada (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Dentre os grupamentos terapêuticos, os antibacterianos são descritos como potenciais agentes nefrotóxicos. Estudos associam seu uso com esse efeito adverso, isso se justifica por sua interação com os tecidos renais⁹. Nesse grupo de medicamentos, se destaca a vancomina, medicamento antibacteriano da classe dos glicopeptídeos utilizado em hospitais para tratamento de infecções por bactérias Gram-positivas², com destaque para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).

A nefrotoxicidade dá-se principalmente quando as doses administradas são superiores às necessárias, isso se acentua quando não há o controle das concentrações séricas, por meio da monitorização terapêutica¹⁰. Em apoio a esses dados, em uma meta-análise feita com 15 estudos, foi observada a prevalência de lesão renal aguda associada à vancomicina, com variação de 5% a 43%¹¹.

O desenvolvimento desse efeito adverso associado à vancomicina pode ser explicado pelo seu *clearance*, que é uma fase da farmacocinética na qual ocorre o processo de eliminação do fármaco e seus metabólitos, uma vez que acontece principalmente por via renal¹². Quanto aos mecanismos efetores nesse processo de injúria tecidual, as informações disponíveis ainda são inconclusivas, no entanto, em estudos experimentais foram observadas evidências de apoptose induzida pelo acúmulo do fármaco nas células epiteliais tubulares proximais e de isquemia tubular devido ao estresse oxidativo¹³.

Ademais, indivíduos com alterações na função renal estão mais susceptíveis aos danos decorrentes do uso de vancomicina, em especial aqueles com doença crítica, os acometidos por queimaduras, assim como aqueles em terapia renal substitutiva e os idosos^{10,14,15}. Isso se deve, principalmente, à diminuição da excreção do fármaco e ao acúmulo nos tecidos, com conseqüente aumento da probabilidade da ocorrência da nefrotoxicidade³.

O segundo medicamento mais frequente nas notificações foi a anfotericina B. Esse medicamento é utilizado em várias infecções sistêmicas por fungos, e também no tratamento de alguns

Tabela 1. Frequência de suspeita de evento adverso segundo classificação do dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA) em notificações no VigiMed. Brasil, 2019.

Evento adverso segundo classificação MedDRA	n
Grupo sistêmico (SOC)	
Distúrbios renais e urinários	108
Investigações	39
Termo preferido (PT)	
Creatinina no sangue aumentada	31
Insuficiência renal	26
Nefropatia tóxica	26
Comprometimento renal	20
Lesão renal aguda	11
Creatinemia aumentada	9
Lesão renal	4
Nefropatia tóxica	3
Proteinúria	3
Distúrbio tubular renal	3
Nefrite	2
Creatininemia anormal	1
Depuração de creatinina rena	1
Depuração de creatinina renal	1
Hemorragia renal	1
Necrose tubular renal	1
Oligúria	1
Taxa de filtração glomerular	1

Fonte: Notificações de farmacovigilância (Agência Nacional de Vigilância Sanitária/VigiMed). MedDRA: Dicionário Médico para Atividades Regulatórias; SOC: grupo sistêmico; PT: termo preferido.



Tabela 2. Frequência de medicamentos em notificações de suspeitas de eventos adversos no sistema VigiMed, classificado segundo a classificação anatômico químico terapêutico (ATC), em dois níveis. Brasil, 2019.

Nível 1	n (%)	Nível 2	n (%)
J	97 (51,05)	J01 - Antibacterianos para uso sistêmico	70 (36,80)
		J02 - Antimicóticos para uso sistêmico	18 (9,47)
		J04 - Antimicobacterianos	1 (0,53)
		J05 - Antivirais para uso sistêmico	8 (4,21)
		L01 - Agentes antineoplásicos	23 (12,10)
L	31 (16,31)	L02 - Terapia endócrina	1 (0,53)
		L04 - Imunossuppressores	7 (3,68)
		V03 - Todos os outros produtos terapêuticos	2 (1,05)
V	22 (11,57)	V06 - Nutrientes em geral	1 (0,53)
		V08 - Contraste	19 (10,00)
		C01 - Terapia cardíaca	1 (0,53)
C	18 (9,47)	C02 - Anti-hipertensivos	1 (0,53)
		C03 - Diuréticos	8 (4,21)
		C07 - Agentes beta bloqueadores	2 (1,05)
		C09 - Agentes atuantes no sistema renina-angiotensina	6 (3,15)
		B01 - Agentes antitrombóticos	4 (2,10)
B	6 (3,16)	B05 - Substitutos de sangue e soluções de perfusão	2 (1,05)
		P011 - Antiprotozoário	5 (2,63)
P	5 (2,63)	N01 - Anestésicos	1 (0,53)
		N02 - Analgésicos	2 (1,05)
		N03 - Antiepilépticos	1 (0,53)
		N05 - Psicodélicos	1 (0,53)
		A06 - Medicamentos para constipação	1 (0,53)
A	2 (1,06)	A11 - Vitaminas	1 (0,53)
		M01 - Produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos	1 (0,53)
M	3 (1,58)	M04 - Preparações antigota	1 (0,53)
		M05 - Fármacos para tratamento de doença óssea	1 (0,53)
		R06 - Anti-histamínico para uso sistêmico	1 (0,53)
R	1 (0,53)		
Total	190 (100,00)		190 (100,00)

Fonte: Notificações de farmacovigilância (Agência Nacional de Vigilância Sanitária/VigiMed).

Notas: nível 1: Grupo anatômico principal; nível 2: Grupo terapêutico. J: Anti-infecciosos para uso sistêmico; L: Agentes antineoplásicos e imunomoduladores; V: Vários; C: Sistema cardiovascular; B: Sangue e órgãos formadores de sangue; P: Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes; N: Sistema nervoso; A: Trato alimentar e metabolismo; M: Sistema musculoesquelético; R: Sistema respiratório.

casos de leishmaniose¹⁶. Há três tipos de formulações disponíveis no mercado: a desoxicolato (também denominada convencional), a lipossomal e o complexo lipídico; com principal diferença entre si no perfil de nefrotoxicidade, com a primeira formulação sendo a mais associada a esse efeito adverso¹⁷.

Nessa conjuntura, o mecanismo de nefrotoxicidade não é completamente esclarecido, todavia foi proposto que há um papel importante na associação entre a lesão tubular e a vasoconstrição renal quando a anfotericina B está sendo utilizada¹⁷.

Outro subgrupo terapêutico dos anti-infecciosos de uso sistêmico também presente nos resultados, os aminoglicosídeos, são conhecidos por seu efeito nefrotóxico¹⁸. A lesão renal aguda

ocorre devido à necrose tubular aguda, com um aumento na concentração de creatinina sérica, com os principais representantes a neomicina, seguido da tobramicina e a gentamicina, depois a amicacina e, por fim, a estreptomina, em escala de maior risco de nefrotoxicidade para a menor. Isso se deve ao perfil de afinidade com as células do túbulo proximal¹⁸.

De forma semelhante aos anti-infecciosos, o grupo dos antineoplásicos, segundo grupo terapêutico com maior número de notificações de EA, também são medicamentos com conhecido perfil de nefrotoxicidade¹⁹. O efeito sob o sistema renal é justificado pelo contato constante durante sua utilização, haja vista que os rins realizam a maior parte do processo de eliminação de muitos desses fármacos e seus metabólitos¹⁹.



Tabela 3. Medicamentos mais frequentes nas notificações de suspeita de evento adverso de nefrotoxicidade no VigiMed. Brasil, 2019.

Medicamento (código ATC)	n
Vancomicina (J01XA01)	19
Anfotericina B (J02AA01)	16
Piperacilina + Tazobactam (J01CR05)	9
loexol (V08AB02)	9
Polimixina B (J01XB02)	8
Tacrolimus (L04AD02)	7
Furosemida (C03CA01)	6
Amicacina (J01GB06)	6
Aciclovir (J05AB01)	6
Ceftriaxona (J01DD04)	4
Cisplatina (L01XA01)	4
Meglumina antimoniato (P01CB01)	4
lobitridol (V08AB11)	4
Iopromida (V08AB05)	4
Total	106

Fonte: Notificações de farmacovigilância (Agência Nacional de Vigilância Sanitária/VigiMed).

Nota: Foram listados 14 medicamentos, aqueles que apresentaram frequência igual ou superior a 4. ATC: anatômico químico terapêutico.

Assim, o comprometimento renal pode resultar em retardamento do metabolismo dos agentes antineoplásicos, em consequência, a excreção é diminuída e há aumento da toxicidade¹⁹. A cisplatina, um dos medicamentos desse grupo presente no estudo, é usada em diversos protocolos em combinação com outros fármacos, os quais também apresentam perfil nefrotóxico²⁰.

Em sequência, os contrastes, medicamentos utilizados para diagnóstico, também apresentam perfil nefrotóxico conhecido. Os dados relativos à compreensão desse efeito adverso advêm de evidências de necrose tubular aguda em experimentos em modelos animais^{21,22}.

Contudo, embora as notificações estejam com informações de medicamentos relacionados a EA, não é possível e nem aconselhável realizar inferências quanto à segurança desses medicamentos⁷. Isso se deve à necessidade da análise dessas informações pelo serviço nacional de farmacovigilância, por meio de validação, para assim ser possível planejar e efetivar ações de prevenção²⁷. Por isso, mesmo que muitos dos grupos terapêuticos e medicamentos presentes nesse estudo sejam conhecidos agentes com potencial nefrotóxico, não se pode afirmar que não devem ser utilizados, tampouco que sejam inseguros.

Em comparação a estudos similares realizados em outros países, em que há busca das informações das notificações de EA relacionados a medicamento, em estudo realizado na França²³, foram apresentados com maior frequência os grupos anatômicos (nível 1 da ATC): C (sistema cardiovascular), seguido do J (anti-infecciosos de uso sistêmico), V (vários) e L (agentes antineoplásicos e imunomoduladores). O estudo

realizado por Pierson-Marchandise et al.²⁴, também na França, observou que, quando separado pelo grupo terapêutico (nível 2 ATC), houve maior frequência dos antibacterianos de uso sistêmico (J01), seguido de diuréticos (C03), inibidores do sistema renina-angiotensina (C09) e agentes antineoplásicos (L01). Essas informações são similares às desse estudo, com o grupo J01 apresentando o maior número de notificações com informações de nefrotoxicidade.

No entanto, os dados desses estudos diferem no tamanho do universo dos dados, ou seja, das notificações, já que foram realizados com maiores recortes temporais. Essa diferença pode fazer com que haja o maior número de notificações e consequentemente diferença entre seus números, o que os difere quando comparados. Outro ponto que pode justificar essa semelhança se relaciona com a diferença do perfil de consumo de medicamentos entre os países, assim como o perfil socioeconômico dos usuários desses medicamentos.

Além disso, outro ponto que justifica essa diferença entre os resultados dos estudos de diferentes países pode ser a magnitude das notificações de EA recebidas pelos seus sistemas de farmacovigilância.

No Brasil, o sistema de farmacovigilância, é ainda pouco conhecido e utilizado pela população, e sua alimentação está ancorada na atuação dos serviços hospitalares e no profissional farmacêutico. Como justificativas para a baixa notificação de farmacovigilância, elenca-se: o baixo conhecimento dos profissionais relativos a essa temática, o retorno ineficiente do serviço ao indivíduo que realizou a notificação, assim como o receio, por parte dos profissionais dos serviços de saúde, de represálias por parte dos gestores²⁵. Oladipo e Renz²⁶ propõem, a fim de melhorar atuação desse serviço, ações de divulgação nos serviços de saúde e sensibilização dos profissionais para a realização das ações de farmacovigilância.

CONCLUSÕES

Os grupos terapêuticos mais frequentes nas notificações de suspeita de nefrotoxicidade como EA relacionados a medicamentos foram os antibacterianos de uso sistêmico, os agentes antineoplásicos, os antimicóticos de uso sistêmico e os contrastes, grupos já observados, em estudos clínicos, como nefrotóxicos. Os medicamentos mais notificados foram vancomicina e anfotericina B, medicamentos frequentemente associados a esse EA. Além desses, houve presença significativa de diuréticos, de agentes do sistema renina-angiotensina e de imunossuppressores, fármacos descritos na literatura científica com potencial nefrotoxicidade.

No entanto, estabelecer uma relação de causalidade entre os fármacos presentes nas notificações e os EA não é a proposta, nem a finalidade do estudo. Isso se deve à quantidade das notificações e aos EA descritos em seu escopo que não são suficientes para a relação de causa e efeito. Tal processo pressupõe a realização da avaliação e validação dos EA pelo sistema de farmacovigilância.



A notificação dos EA a medicamentos por meio do VigiMed é de suma importância para que sejam estimuladas as ações de farmacovigilância no Brasil, por meio da identificação dos sinais de segurança. Com seu recebimento é possível detectar e avaliar os

efeitos adversos mais frequentes durante o uso dos medicamentos e, conseqüentemente, as notificações podem ser usadas para a prevenção, como na suspensão de venda e distribuição dos medicamentos, ou para a criação de orientações para seu uso.

REFERÊNCIAS

1. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411-23. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>
2. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 18a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2018.
3. Wu H, Huang J. Drug-induced nephrotoxicity: pathogenic mechanisms, biomarkers and prevention strategies. *Current Drug Metabol.* 2018;19(7):559-67. <https://doi.org/10.2174/1389200218666171108154419>
4. Mody H, Ramakrishnan V, Chaar M, Lezeau J, Rump A, Taha K et al. A review on drug-induced nephrotoxicity: pathophysiological mechanisms, drug classes, clinical management, and recent advances in mathematical modeling and simulation approaches. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9(8):896-909. <https://doi.org/10.1002/cpdd.879>
5. Petejova N, Martinek A, Zadrazil J, Teplan V. Acute toxic kidney injury. *Renal Fail.* 2019;41(1):576-94. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1628780>
6. World Health Organization - WHO. What is pharmacovigilance? Geneva: World Health Organization; 2021[acesso 3 jun 2021]. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. VigiMed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021[acesso 1 jun 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed>
8. International Council for Harmonisation - ICH. Guia introdutório MedDRA Versão 23.1. Geneva: International Council for Harmonisation; 2020[acesso 25 jun 2022]. Disponível em: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_23_1_Portuguese.pdf
9. Carreno JJ, Kenney RM, Lomaestro B. Vancomycin-associated renal dysfunction: where are we now? *Pharmacotherapy.* 2014;34(12):1259-68. <https://doi.org/10.1002/phar.1488>
10. Drew RH, Sakoulas G. Vancomycin: parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults. *UptoDate.* 2021[acesso 10 jun 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/vancomycin-parenteral-dosing-monitoring-and-adverse-effects-in-adults?search=vancomicina&source=search_result&selectedTitle=3-148&usage_type=default&display_rank=1
11. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(2):734-44. <https://doi.org/10.1128/AAC.01568-12>
12. Sinha Ray A, Haikal A, Hammoud KA, Yu ASL. Vancomycin and the risk of aki: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(12):2132-40. <https://doi.org/10.2215/CJN.05920616>
13. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(suppl.1):s82-90. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.82>
14. Khan S, Loi V, Rosner MH. Drug-induced kidney injury in the elderly. *Drugs Aging.* 2017;34(10):729-41. <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0484-4>
15. Li Q, Zhao M, Du J, Wang X. Outcomes of renal function in elderly patients with acute kidney injury. *Clin Interv Aging.* 2017;12:153-60. <https://doi.org/10.2147/CIA.S121823>
16. Drew RH. Pharmacology of amphotericin B. *UptoDate.* 2021[acesso 5 jun 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-amphotericin-b?search=anfotericina%20b%20&source=search_result&selectedTitle=2-139&usage_type=default&display_rank=1
17. Sterns RH. Amphotericin B nephrotoxicity. *UptoDate.* 2021[acesso 10 jun 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-amphotericin-b?search=anfotericina&source=search_result&selectedTitle=2-139&usage_type=default&display_rank=1
18. Molitoris BA. Manifestations of and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity. *UptoDate.* 2021[acesso 5 jun 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/manifestations-of-and-risk-factors-for-aminoglycoside-nephrotoxicity?search=aminoglicosideos%20nefrototoxicidade&source=search_result&selectedTitle=1-53&usage_type=default&display_rank=1
19. Merchan JR, Jhaveri KD. Chemotherapy nephrotoxicity and dose modification in patients with kidney impairment: molecularly targeted agents and immunotherapies. *UptoDate.* 2021[acesso 10 jun. 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-nephrotoxicity-and-dose-modification-in-patients-with-kidney-impairment-molecularly-targeted-agents-and-immunotherapies?search=antineoplasicos%20nefrototoxicidade&source=search_result&selectedTitle=2-150&usage_type=default&display_rank=2



20. Perazella MA, Portilla D, Safar AM. Cisplatin nephrotoxicity. UptoDate. 2021[acesso 10 jun 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cisplatin-nephrotoxicity?search=antineoplasticos%20nefrotoxicidade&source=search_result&selectedTitle=4-150&usage_type=default&display_rank=4
21. Rudnick MR. Contrast-associated and contrast-induced acute kidney injury: clinical features, diagnosis, and management. UptoDate. 2021[acesso 1 jun 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/contrast-associated-and-contrast-induced-acute-kidney-injury-clinical-features-diagnosis-and-management?search=contraste%20nefrotoxicidade&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=
22. Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(12):1897-908. <https://doi.org/10.2215/CJN.00150118>
23. Rolland A-L, Garnier A-S, Meunier K, Drablier G, Briet M. Drug-induced acute kidney injury: a study from the french medical administrative and the french national pharmacovigilance databases using capture-recapture method. J Clin Med. 2021;10(2):1-12. <https://doi.org/10.3390/jcm10020168>
24. Pierson-Marchandise M, Gras V, Moragny J, Micallef J, Gaboriau L, Picard S, et al. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case: noncase study of a pharmacovigilance database. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(6):1341-9 <https://doi.org/10.1111/bcp.13216>
25. Siman AG, Cunha SGS, Brito MJM. The practice of reporting adverse events in a teaching hospital. Rev Esc Enferm USP. 2017;51:1-8. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2016045503243>
26. Oladipo AG, Renz C. Pharmacovigilance in special populations: elderly. In: Doan T, Renz C, Lievano F, Bhattacharya M, Scarazzini L, editors. Pharmacovigilance: a practical approach. St. Louis: Elsevier; 2019. p. 137-44.
27. Uppsala Monitoring Centre - UMC. What is a signal? Uppsala: Uppsala Monitoring Center; 2021[acesso 6 jun 2021]. Disponível em: <https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal>

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB/Brasil).

Contribuição dos Autores

Santos JFR - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Xavier RMF - 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. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Farmacovigilância de medicamentos manipulados - Parte 1: perfil das notificações no Brasil

Pharmacovigilance of compounded drugs - Part 1: profile of Brazilian notifications

RESUMO

Márcia Maria Barros dos Passos* 

Thamires Lemos Pimenta 

Danilo Ribeiro de Oliveira 

Zaida Maria Faria de Freitas 

Mariana Sato de Souza Bustamante
Monteiro 

Introdução: Medicamentos manipulados são preparações farmacêuticas extemporâneas, em sua maioria utilizadas para viabilizar a farmacoterapia de populações especiais por meio de formulações personalizadas. Desta forma, não são submetidos a testes clínicos anteriores a sua utilização, sendo as ações de farmacovigilância fundamentais para a garantia de sua segurança. **Objetivo:** Descrever o perfil dos medicamentos manipulados registrados nas notificações de queixas técnicas reportadas ao Sistema Nacional de Notificação em Vigilância Sanitária (Notivisa). **Método:** Estudo exploratório descritivo, retrospectivo ao período de 2006-2016 das notificações de medicamentos manipulados reportadas ao Notivisa. **Resultados:** Foram analisadas 303 notificações de queixas técnicas referentes a 26 medicamentos oficinais, 268 magistrais e nove não classificadas. Foram identificados 107 diferentes ativos. Os de ação no aparelho digestivo e metabolismo foram os mais frequentes (42,00%), seguidos daqueles com ação no sangue e órgãos hematopoiéticos (10,00%), dermatológicos (10,00%) e aparelho cardiovascular (9,70%). Os principais desvios de qualidade notificados foram relacionados às formas farmacêuticas líquidas, sendo a presença de corpo estranho, partículas ou precipitados, a mais frequente (22,40%), seguida de alterações na embalagem e rotulagem (18,60%). **Conclusões:** Foi possível descrever os principais medicamentos manipulados notificados ao Notivisa, suas características e substâncias ativas veiculadas nas formulações, o que pode contribuir para as ações de vigilância sanitária no âmbito magistral, tão incipiente ainda no Brasil.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacovigilância; Vigilância Sanitária; Medicamento Manipulado; Farmácia com Manipulação; Notivisa

ABSTRACT

Introduction: Compounded drugs are extemporaneous pharmaceutical preparations, mostly used to enable the pharmacotherapy of special populations through personalized formulations. In this way, they are not subjected to clinical tests prior to their use, and pharmacovigilance actions are fundamental to guarantee their safety. **Objective:** to describe the profile of compounded drugs registered in the notifications of technical complaints reported to the National Health Surveillance Notification System (NOTIVISA). **Method:** Descriptive exploratory study, retrospective to the period 2006-2016, of the notifications of compounded drugs reported to Notivisa. **Results:** 303 notifications of technical complaints regarding 26 officinal, 268 magistral and 09 unclassified medicines were analyzed. 107 different assets were identified. Those with action on the Digestive System and Metabolism were the most frequent (42.00%), followed by those with action on the Blood and Hematopoietic Organs (10.00%), Dermatological (10.00%) and Cardiovascular System (9.70%). The main quality deviations reported were related to liquid dosage forms, with the presence of foreign bodies, particles or precipitates being the most frequent (22.40%), followed by changes in packaging and labeling (18.60%). **Conclusions:** It was possible to describe the main compounded drugs notified to Notivisa, their characteristics and active substances conveyed in the formulations, which can contribute to the actions of Health Surveillance in the masterful scope, which is still incipient in Brazil.

KEYWORDS: Pharmacovigilance; Health Surveillance; Compounded Drugs; Pharmacy compounding; Notivisa

Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal do Rio de
Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* E-mail: marciapassos@pharma.ufrj.br

Recebido: 20 set 2021
Aprovado: 11 jul 2022

Como citar: Passos MMB, Pimenta TL,
Oliveira DR, Freitas ZMF, Monteiro
MSSB. Farmacovigilância de
medicamentos manipulados - Parte 1:
perfil das notificações no Brasil.
Vigil Sanit Debate, Rio de Janeiro,
10(3):29-37, agosto 2022.
<https://doi.org/10.22239/2317-269X.01999>



INTRODUÇÃO

Os medicamentos manipulados podem ser classificados como fórmulas magistrais, quando são preparados segundo uma receita médica que especifica o paciente a quem o medicamento se destina; ou preparações oficinais, quando o medicamento é preparado segundo indicações compendiais, de uma farmacopeia ou formulário¹. Desta maneira, os medicamentos manipulados são preparações farmacêuticas fundamentais para viabilizar a farmacoterapia de populações especiais, e negligenciadas pela indústria farmacêutica, como a pediatria e a neonatologia, pois são estas formulações que contemplam, na atualidade, a carência de formulações adequadas para esses grupos etários^{2,3,4}. Essas formulações também são necessárias para atender à demanda de um paciente que precisa de um medicamento personalizado, não disponível, ou em situações de formulações extemporâneas, devido à dificuldade de estabilização do fármaco em uma forma farmacêutica por períodos prolongados⁵.

Porém, apesar de sua imprescindibilidade, os medicamentos manipulados trazem consigo um risco associado à formulação, que é a incerteza sobre a biodisponibilidade e a estabilidade⁶. A produção de qualquer medicamento necessariamente implica um grau de risco. Desta forma, existem diversos riscos inerentes à manipulação deste tipo de medicamento, começando na etapa de aquisição e o recebimento de matéria-prima e material de embalagem, passando pelo processo de manipulação, como pesagens, misturas, contaminação cruzada, entre outras, os quais podem gerar problemas de desvio de qualidade nesses medicamentos. Além disso, podem ocorrer problemas com a avaliação incorreta das prescrições, que afeta diretamente o processo de manipulação e a segurança do paciente⁶.

O desvio de qualidade dos medicamentos é o afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo, e deve ser continuamente monitorado⁷. Ele podem estar relacionado com alterações organolépticas (mudança de coloração, odor, sabor, turbidez), físico-químicas (precipitação, dificuldade de dissolução, homogeneização, fotossensibilidade e termolabilidade), ou ainda, gerais, como: partículas estranhas, falta de informação no rótulo, problemas de registro, troca de rótulo ou de conteúdo, rachaduras e bolhas no material de acondicionamento⁸.

Portanto, a vigilância contínua destes problemas pode gerar informações acerca de um padrão de ocorrências, contribuindo para o conhecimento e planejamento de ações sanitárias e aumentando a segurança dos pacientes e usuários de medicamentos. Neste contexto, a farmacovigilância é a ação em saúde que aborda um conjunto de atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos (EA) ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos⁷. No caso dos medicamentos manipulados, as farmácias são responsáveis pelo monitoramento de seus produtos, tendo que realizar a farmacovigilância como conduta rotineira. Merece destaque a vigilância relacionada a novas preparações, especialmente aquelas que veiculam associações de fármacos não descritas e tem que informar às autoridades sanitárias a ocorrência de EA, com ênfase nas reações adversas e/ou interações medicamentosas

não previstas¹. Além disso, o farmacêutico, no exercício de suas atividades, deve notificar os profissionais de saúde e os órgãos sanitários competentes dos EA sobre as intoxicações, voluntárias ou não, e a dependência farmacológica observada e registrada na prática da farmacovigilância⁹.

O Sistema Nacional de Notificação em Vigilância Sanitária (Notivisa) é uma plataforma *online* no Brasil que sistematiza, investiga e gerencia os relatos de EA e queixas técnicas (QT) fornecidos por serviços de saúde, profissionais liberais e instituições detentoras de registro de produtos. A referida plataforma recebe informações de materiais em vigilância sanitária nas seguintes categorias: tecnovigilância, farmacovigilância, hemovigilância e biovigilância. As QT de desvios de qualidade dos produtos têm um importante impacto no Sistema Único de Saúde (SUS), pois podem levar ao crescimento da morbidade, da mortalidade, do tempo de tratamento e da assistência dos pacientes¹⁰.

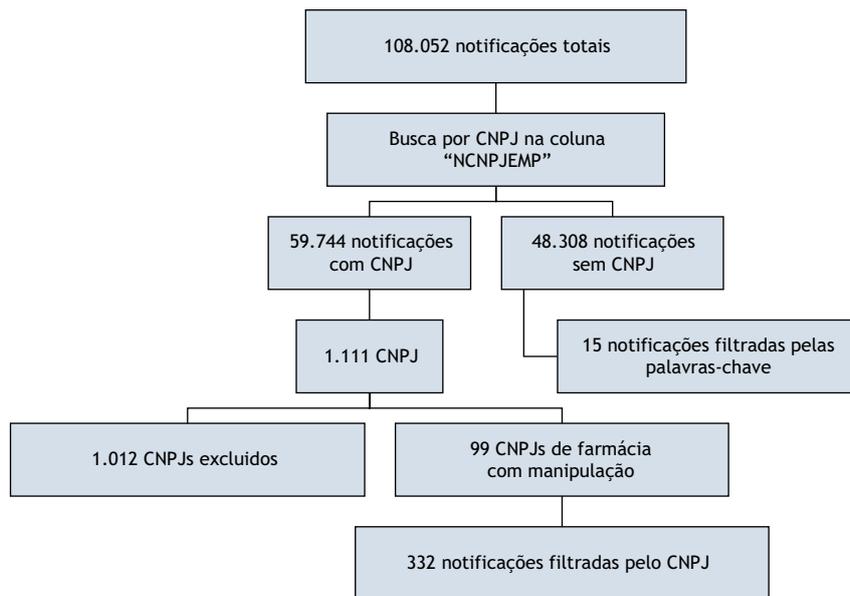
O presente trabalho teve por objetivo identificar e caracterizar os medicamentos manipulados presentes nos registros relativos às QT reportadas à farmacovigilância, no Notivisa, no período de 2006 a 2016.

MÉTODO

Foi realizado um estudo exploratório descritivo, com abordagem quantitativa, no qual foram levantadas as notificações de QT de medicamentos manipulados registradas no banco de dados do Notivisa, com lapso temporal de janeiro de 2006 a junho de 2016.

Para obtenção dos dados, inicialmente, foram registrados os dados de todas as 108.052 notificações do banco de dados do Notivisa levantadas para o respectivo período, em um banco de dados criado no programa Excel[®] para o gerenciamento das informações. Para extração dos dados relativos aos medicamentos manipulados foi realizado um levantamento de todos os cadastros nacionais da pessoa jurídica (CNPJ) registrados. Em seguida, foram consultadas as situações cadastrais disponíveis no *site* da receita federal¹¹, buscando-se pelo código da atividade econômica número 47.71-7-02, que faz referência ao “Comércio varejista de produtos farmacêuticos, com manipulação de fórmulas”. Dos 1.111 CNPJ registrados, foram encontrados 99 com a descrição de farmácia com manipulação, totalizando 332 notificações. Além disso, foi realizada a busca, nas notificações sem CNPJ, na coluna de nome fantasia da empresa pelas seguintes palavras: manipulação(ões), manipulada(s), manipulado(s), magistral(is) e oficial(is), nas quais foram encontradas mais 15 notificações. Pela soma das pesquisas realizadas, foram encontradas 347 notificações que serão o objeto de estudo deste trabalho, como descrito na Figura 1.

As notificações levantadas foram caracterizadas e avaliadas de acordo com: as substâncias ativas; as formas farmacêuticas, a descrição detalhada da notificação, o nome técnico do produto notificado, a instituição notificadora e o CNPJ da empresa notificada. Para analisar os dados, foram criadas as variáveis: motivo da ocorrência e forma física do medicamento. Os medicamentos



Fonte: Elaborada pelos autores a partir dos dados do Notivisa, 2021.
CNPJ: cadastro nacional da pessoa jurídica.

Figura 1. Fluxo de extração das notificações relacionadas a medicamentos manipulados do Notivisa.

foram classificados como: magistrais ou officinais, quanto à natureza do ativo em vegetal, biológico ou sintético. Os medicamentos foram ainda ordenados de acordo com a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATC), considerando o primeiro nível em grupos anatômicos/farmacológicos.

Para obtenção da variável forma física do medicamento, a descrição das embalagens, as formas farmacêuticas e as vias de administração foram reagrupadas e classificadas como: líquido, sólido, semissólido e gás e não informado.

De acordo com Ansel e Allen⁵, as preparações com a forma física sólida correspondem aos pós, granulados, comprimidos, drágeas, cápsulas, supositórios e óvulos; as preparações com a forma física líquida correspondem aos xaropes, elixires, suspensões, emulsões, injetáveis, tinturas e extratos; as semissólidas são os géis, loções, unguentos, linimentos, ceratos, pastas, cremes e pomadas; e as gasosas são os aerossóis (*sprays*).

Análise dos dados

Foram analisadas as frequências absolutas e relativas das notificações para as variáveis apresentadas. Para se obter maior detalhamento das informações, foram realizados os cruzamentos de dados entre as variáveis “motivo da notificação” e “forma física da preparação farmacêutica dos produtos notificados”.

Os resultados encontrados foram organizados em tabelas e gráficos para melhor apresentação e análise dos resultados.

Aspectos éticos

O estudo foi baseado na análise dos dados secundários do banco do Notivisa, não envolvendo diretamente seres humanos. A avaliação restringiu-se à análise agregada das variáveis,

mantendo-se anônimos os sujeitos relacionados às notificações, a identificação do notificador, empresa ou usuário do medicamento, situação na qual é dispensada a apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sendo observadas as recomendações do Conselho Nacional de Saúde (CNS) em sua Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016.

Limitações do estudo

A principal limitação desta pesquisa diz respeito a informações incompletas na base de dados do Notivisa, o que impacta na qualidade da análise dos dados levantados.

RESULTADOS

Foram verificadas 347 notificações relacionadas a medicamentos manipulados reportados ao Notivisa, dentre as quais 303 registros relativos a QT. A amplitude variou de 0 a 82 notificações no período, com média anual de 31,54 notificações e desvio padrão de 23,34. Dentre as 303 notificações, 22 não descreveram a substância ativa, 13 foram referentes à nutrição parenteral e 268 notificações foram relativas a 107 diferentes ativos. Dentre os ativos, sete são de natureza vegetal, quatro de natureza biológica e 96 de natureza químico-sintética. Quanto ao tipo de preparação, 26 notificações foram relativas a medicamentos officinais e 268 de medicamentos magistrais, não sendo possível classificar os nove produtos restantes. As 15 substâncias ativas mais frequentes nas preparações farmacêuticas notificadas foram: gluconato de cálcio (20), nutrição parenteral (13), nitrato de prata (10), papaína (10), hidrato de cloral (10), tintura de benjoim (10), neomicina (nove), colecalciferol (oito), cloreto de potássio (oito), omeprazol (sete), carbonato de cálcio (seis), citrato de cafeína (seis), dexametasona (seis), gluconato de clorexidina



(cinco), bicarbonato de sódio (cinco), captopril (cinco) e furose-mida (cinco). Quanto aos fármacos de baixo índice terapêutico, foi observado neste estudo ocorrência de Minoxidil (um). Considerando os medicamentos sob controle especial da vigilância sanitária, foi observada a ocorrência de dez ativos: hidrato de cloral (10), codeína (três), citalopram (dois), locaserina (dois), risperidona (dois), sertralina (um), anfepramona (um), cloxazolam (um), sibutramina (um) e venlafaxina (um), que pertencem as classes terapêuticas anorexígenos, anfetamínicos, sedativos e antidepressivos. Houve apenas uma associação de fármacos na

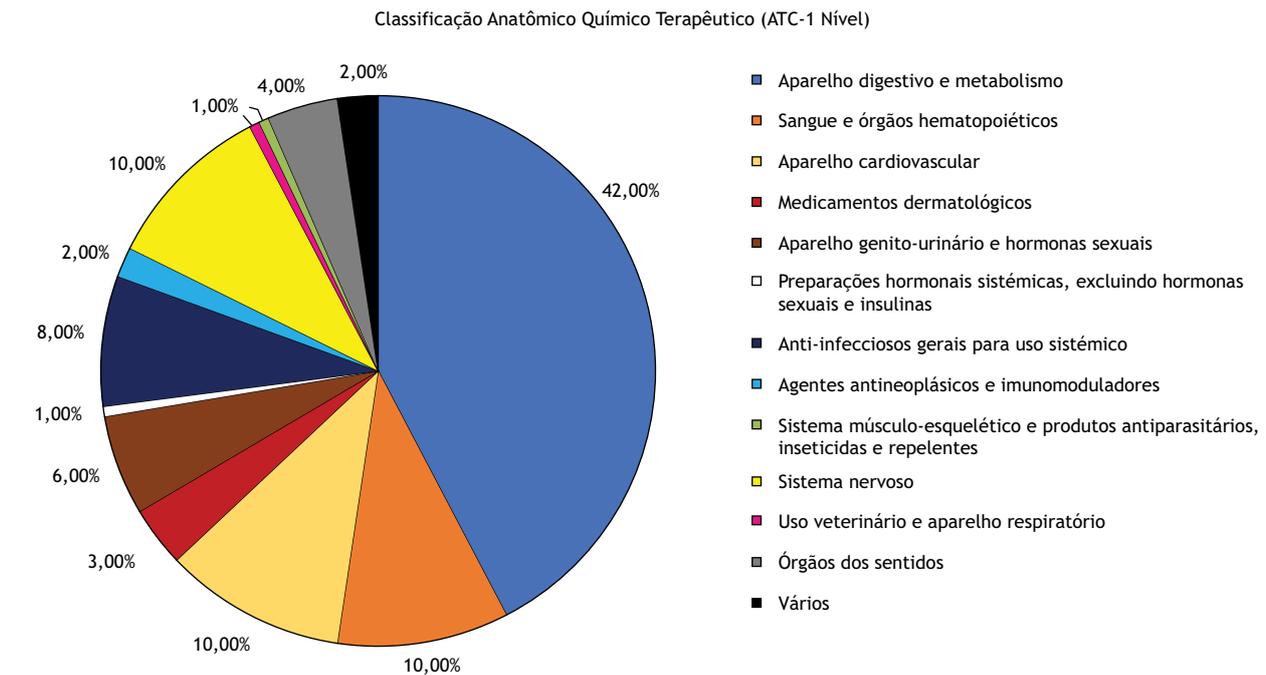
mesma forma farmacêutica, que refere a forma farmacêutica cápsula contendo na mesma formulação os ativos piroxicam, prednisona e sulfadiazina, como descritos na Tabela 1.

Os ativos foram classificados de acordo com o primeiro nível da classificação ATC, consoante ao órgão ou sistema sobre o qual atuam, considerando suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. Nesta classificação, o número total de medicamentos incluídos foi 170, visto que, para 128 produtos, não foi possível classificar a substância ativa (Figura 2).

Tabela 1. Frequência das substâncias ativas presentes nas preparações farmacêuticas registradas nas notificações de queixa técnica reportadas ao Sistema de Notificação para Vigilância Sanitária (Notivisa), Brasil, no período de 2006-2016.

ATIVO	N	ATIVO	N	ATIVO	N	ATIVO	N
Gluconato de cálcio	20	Adenosina	2	Anfepramona	1	Iodeto de potássio	1
Nutrição parenteral	13	Água bicarbonatada	2	Aquasept	1	Iodo	1
Nitrato de prata	10	Alprostadil	2	Bálsamo de peru	1	Iodopovidona	1
Hidrato de cloral	10	Citalopram	2	Ácido acético	1	Lidocaína	1
Papaína	10	Citrato de sildenafil	2	Cálcio	1	Losartana	1
Tintura de benjoim	10	Cloreto de cálcio	2	<i>Caramulla fimbriata</i>	1	Minoxidil	1
Neomicina	9	Cloreto de sódio	2	Carbachol	1	Mitomicina	1
Colocalciferol	8	Cloreto férrico	2	Carvão ativado	1	Óleo de alho	1
Cloreto de potássio	8	<i>Cold cream</i>	2	Cefalotina sódica	1	Óleo de coco	1
Omeprazol	7	Crema lanette	2	Chá emagrecedor	1	Oxido de zinco	1
Carbonato de cálcio	6	Fenilefrina	2	Cisplatina	1	Poli(etileno)glicol	1
Citrato de cafeína	6	Fluconazol	2	Citrato de potássio	1	Pirimetamina	1
Dexametazona	6	Fosfato de potássio	2	Citrato de potássio	1	Piroxicam/Prednisona/ Sulfadiazina	1
Gluconato de clorexidina	5	Heparina	2	Cisplatina	1	Prostaglandina	1
Bicarbonato de sódio	5	Hipossulfito de sódio	2	Citrato de sódio	1	Resveratrol	1
Captopril	5	L-carnitina	2	Cloridrato de papaverina	1	Salicilato de nicotina	1
Furose-mida	4	Lorcaserina	2	Cloxazolam	1	Sibutramina	1
Vitamina B1	4	Lugol	2	Desodorante antiperspirante para pés	1	Solução de Mansell	1
Glicose	4	Manitol	2	Dinitrato de isossorbida	1	Sulfadiazina	1
Solução cardioplégica	1	Ranitidina	2	Ervas	1	Sulfato de condroitina	1
Tacrolimus	4	Risperidona	2	Escopolamina	1	Sulfato de magnésio	1
Lactulose	4	Saliva artificial	2	Espiro lactona	1	Talco	1
Azul de metileno	4	Solução eletrolítica	2	Finistro forte plus	1	Tiratricol	1
Percloroeto férrico	3	Sulfato de Mg monohidratado	2	Fluoresceína	1	Triancinolona	1
Solução de Sholl	3	Sulfato de zinco	2	Fosfatase de cálcio	1	Venlafaxina e Sertralina	1
Fosfato tri cálcico	3	Sulfato ferroso	2	Guaco e mel	1	Verapamil	1
Vaselina estéril	3	Tadalafila	2	Imunoestimulante	1	Vitamina B6	1
Codeína	3	Vitamina D	2	Hemogin	1	Vitamina e minerais	1
L-tiroxina sódica	3	Ácido tricloroacético	1	Hidroxizine	1	Vitamina k	1
Álcool absoluto	2	Ácido acético	1	Hormônio do crescimento	1	Solução de mansell	1
Hialuronidase	2	Ácido azelaico	1	<i>Hypericum perforatum</i>	1		
TOTAL							303

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Figura 2. Distribuição percentual dos insumos farmacêuticos ativos de acordo com o primeiro nível da classificação anatômico químico terapêutico, Brasil, no período de 2006-2016 (n = 170).

Tabela 2. Características das queixas técnicas segundo as formas físicas das preparações farmacêuticas manipuladas reportadas ao Sistema de Notificação para Vigilância Sanitária (Notivisa), Brasil, no período de 2006-2016.

Motivo da notificação	Forma física da formulação farmacêutica					Total
	Líquido	Sólido	Semissólido	Gasoso	NI	
Alterações na cor, manchas e odor	15	3	6	0	0	24
Alterações no rótulo, embalagem	39	13	3	0	2	57
Aspecto diferente do escrito ou usual	12	5	2	0	0	19
AFE irregular	0	1	0	0	4	5
Corpo estranho/Partículas/Precipitado	47	5	5	0	0	57
Embalagem irregular	22	3	2	0	0	27
Erro de manipulação ou falha de BPF	7	2	0	0	0	9
Matéria-prima com suspeita de estar sem registro	4	2	0	0	6	12
Produção irregular em lote	3	3	0	1	4	11
Propaganda irregular	1	1	0	0	1	3
Quantidade inferior ao rotulado ou ausência de medicamento	23	4	0	0	0	27
Suspeita de outras práticas irregulares	5	5	0	0	1	11
Suspeita de produto falsificado	1	1	0	0	0	2
Vazamento	31	6	2	0	0	39
Total	210	54	20	1	18	303

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

AFE: Autorização de Funcionamento de Empresa; BPF: boas práticas de fabricação; NI: não informado.

Os medicamentos de ação no aparelho digestivo e metabolismo foram os mais frequentes (42,00%) e incluem as vitaminas, a glicose e os eletrólitos. Em seguida, o sangue e órgãos hematopoiéticos (10,00%), dermatológicos (10,00%) e aparelho cardiovascular (9,70%).

Dentre os ativos de ação no aparelho digestivo e metabolismo, o mais frequente foi o gluconato de cálcio injetável. Além deste, destacam-se dois ativos que são para reposição de cálcio: o colecalciferol e o carbonato de cálcio.



Os motivos que descrevem as características das QT estão apresentados na Tabela 2, tendo sido os produtos agrupados em cinco categorias de forma física (líquido, sólido, semissólido, gasoso e não informado) após análise de cada notificação individualmente.

Esta análise incluiu 285 produtos, sendo que 18 foram excluídos por não haver informações sobre a forma física. Desta forma, não foi possível classificar as formas físicas, em todas as notificações. Foi observada a ausência ou a descrição equivocada destes itens e, em vários casos, se observou apenas a descrição do tipo de recipiente do medicamento ou embalagem primária, quando a QT estava relacionada ao rótulo, embalagem, vazamento, entre outros.

Os resultados indicaram que 69,40% dos medicamentos presentes nas notificações eram de natureza física líquida, 17,80% sólidos e 6,60% semissólidos. Dentre os medicamentos de forma farmacêutica líquida, a presença de corpo estranho, partículas ou precipitados foram os principais desvios notificados (22,40%), sendo as alterações na embalagem e rotulagem o segundo motivo mais frequente (18,60%). Dentre as formas físicas sólidas, a alteração no rótulo e embalagem foi predominante (24,00%), dentre os semissólidos foram às alterações na cor, mancha e odor (6,60%), enquanto para as formulações na forma gasosa, houve apenas uma ocorrência, e para o restante (6,00%) não foi possível realizar a classificação.

DISCUSSÃO

A produção de medicamentos tem suas raízes na manipulação de preparações farmacêuticas desde os primórdios, sendo fundamental a regulação sanitária que orienta as condutas relacionadas à sua qualidade. Recentemente essas normas farmacêuticas vêm contemplando também aspectos relacionados à segurança e à eficácia dos medicamentos manipulados¹.

Os resultados deste estudo indicam que no período de dez anos (2006 a 2016) foram registradas apenas 303 notificações de QT por medicamentos manipulados, o que representa em termos percentuais 0,32% do total das notificações de todos os medicamentos reportadas ao Notivisa. Resguardadas as devidas diferenças entre medicamentos manipulados e industrializados, tal resultado poderia ser considerado coerente, visto que os industrializados são comercializados em volume de apresentações farmacêuticas muito maiores. Ademais, a notificação de desvio de qualidade e de EA é obrigatória para detentores de registro de medicamentos industrializados no Brasil há muito mais tempo do que para as farmácias com manipulação.

Na ausência de estudos específicos sobre a notificação de medicamentos manipulados, os resultados obtidos foram comparados com aqueles que avaliaram QT reportadas ao Notivisa, destacando-se em geral, medicamentos industrializados e produtos para a saúde. Lima et al.¹¹ analisaram 50.824 notificações referentes a medicamentos no período de 2012 a 2015, das quais 399 (0,79%) corresponderam a notificações de produtos à base de espécies vegetais, sendo 389 relativos a QT, resultado que corrobora com o resultado encontrado no presente estudo. Entretanto,

no estudo realizado por Lima et al.¹², em um hospital de grande porte, verificou-se que, no período de dois anos, ocorreram 199 notificações de medicamentos, sendo 70% relativas a QT. Já no estudo realizado no setor de tecnovigilância por Oliveira et al.¹⁰, verificou-se 5.353 notificações no período de 2007 a 2016 relativas às QT relacionadas a cateter vascular recebido pelo Notivisa.

Tal resultado indica claramente a inferioridade do número de notificações de medicamentos manipulados quando comparados aos registros de outros produtos, mesmo em diferentes ambientes, sugerindo a ocorrência de subnotificação. Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde⁷ a subnotificação é um fenômeno comum em todos os países sendo difícil corrigi-la já que a sua extensão é desconhecida e muito variável. No Brasil, estudos recentes^{13,14} identificaram deficiências de conhecimento, atitudes e práticas em farmacovigilância dentre os profissionais de saúde¹³. Estes estudos incluíram principalmente farmacêuticos (76%), verificando que a maioria dos profissionais entrevistados se enquadrava como subnotificadores. Foi ainda apontada como a principal razão para a subnotificação a falta de acesso aos dados vitais do paciente para a notificação dos casos e dificuldade com a tecnologia de informação¹⁴.

Já o estudo de revisão sistemática da literatura realizado por Varallo et al.¹⁵ descreveu como as principais causas de subnotificação por profissionais de saúde: a ignorância, a insegurança e a indiferença. Segundo estes autores, a subnotificação ocorre devido: à complacência pela crença de que apenas medicamentos seguros são liberados para a comercialização, ao medo de ser envolvido em processos litigiosos, à culpa por se sentir responsável pelo dano observado no paciente, a ignorância em como descrever uma notificação, à crença de que somente casos graves e inesperados devem ser notificados, à insegurança em notificar casos de suspeitas de reação adversa a medicamento (RAM) pela crença de que a notificação deve ocorrer apenas “na certeza” de que o dano foi provocado pelo uso de medicamento específico, à falta de tempo e, ainda, à falta de treinamento em farmacovigilância.

Através da classificação ATC, pode-se verificar, pelas características das notificações, a presença de diferentes substâncias ativas/medicamentos com ação no Aparelho Digestivo e Metabolismo (ADM). Tal resultado pode ser explicado, pela alta frequência do gluconato de cálcio injetável, que deve estar relacionado a preparações de nutrição parenteral (NTP), uma vez que a NTP é uma formulação extemporânea obtida por meio da preparação magistral.

O colírio de nitrato de prata foi o segundo medicamento mais frequente. Este medicamento é para uso oftálmico em recém-nascidos e deve ser utilizado imediatamente após o nascimento para limpeza dos olhos¹⁶. O principal desvio de qualidade entre os colírios manipulados foi o vazamento de produto ou alteração na cor da solução. Esses problemas podem ser causados devido à falta ou não cumprimento das boas práticas de manipulação, como, por exemplo: contaminação da preparação, problemas no processo de manipulação, falta de parâmetros de qualidade da água para colírio, problemas no processo de esterilização e falta de qualidade do frasco-gota¹⁷.



A papaina e tintura de benjoim são preparações utilizadas para desbridamento de feridas, cicatrização e assepsia¹⁸. A papaina foi notificada como forma farmacêutica gel, e houve a descrição de diferentes motivos do desvio de qualidade, como: mudança na viscosidade da forma farmacêutica para uma consistência mais líquida, falta de eficácia terapêutica, vazamento da formulação e alteração de cor. Esse medicamento deve ser armazenado em geladeira ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) e, por isso, caso não seja seguida a condição ideal de armazenamento, a estabilidade do gel é comprometida, assim como a eficácia do medicamento¹⁹. No caso da tintura de benjoim, a maior frequência de QT se deu por vazamento ou defeito na embalagem, o que pode favorecer a contaminação do produto.

Com relação aos ativos citrato de cafeína e aqueles com ação cardiovascular, como captopril e furosemida, poderia ser explicado pela elevada demanda de manipulação destes medicamentos em formas farmacêuticas líquidas de administração oral, o uso em pediatria e neonatologia, visto que não existem preparações industrializadas adequadas para esta população no Brasil^{3,4}.

Também, foi verificada a notificação de medicamentos contendo fármacos para: sedação - hidrato de cloral (3,28%); antimicrobianos - neomicina; anti-inflamatórios - dexametasona; e desconforto gástrico e esofágico, como o omeprazol. Estes dados mostram uma grande variedade de ativos que foram manipulados principalmente em preparações magistrais. Diante disso, ressalta-se que a farmácia pode transformar especialidade farmacêutica, em caráter excepcional quando da indisponibilidade da matéria-prima no mercado e ausência da especialidade na dose e concentração e/ou forma farmacêutica compatível com as condições clínicas do paciente, de forma a adequá-la à prescrição¹. Dessa forma, os medicamentos manipulados deveriam ser uma alternativa para individualização dos regimes posológicos, e não substituição de medicamentos já disponíveis¹⁸. Contudo, Pontes e Zamith²⁰ verificaram uma baixa frequência de medicamentos manipulados em doses individualizadas em farmácias de manipulação comunitárias. No estudo realizado por esses autores, verificou-se que somente 34% dos medicamentos manipulados possuíam doses diferentes das padronizadas nas especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado brasileiro, o que os descaracterizava como medicamentos magistrais, personalizados, indicando a necessidade de uma avaliação de risco criteriosa que justifique a manipulação de medicamentos realmente magistrais.

O presente estudo indicou a notificação de dez substâncias ativas com ação no sistema nervoso central (SNC), que são integrantes da lista de medicamentos controlados²⁰ por causarem dependência química ou psíquica e/ou produzirem alterações nervosas graves. Dentre estes estão: anfepramona, citalopram, cloxazolam, codeína, hidrato de cloral, locarserina, risperidona, sertralina, sibutramina e venlafaxina, que pertencem às classes terapêuticas anorexígenos, anfetamínicos, antidepressivos e sedativos.

Este resultado corrobora com Pontes e Zamith²¹, que realizaram um estudo sobre farmácias de manipulação com autorização especial, localizadas no município de Nova Friburgo (RJ), onde foi verificado que de um total de 12.253 fórmulas, menos de 1,0% de medicamentos manipulados foram considerados oficiais

(farmacopeicos), sendo a maior frequência de preparações magistrais na forma farmacêutica em cápsula (83%), que incluíram 15 fármacos de classes terapêuticas de grande importância clínica, tais como: antidepressivos, anorexígenos e antipsicóticos. Este perfil dos medicamentos manipulados avaliados pode representar, em termos de saúde pública, um potencial risco sanitário quanto à segurança e à eficácia, visto que as reações adversas causadas pelos psicotrópicos anorexígenos incluem: convulsões (epilépticas), alterações no eletroencefalograma, psicoses, ansiedade, euforia, depressão, disфонia, irritabilidade, tensão, insônia, tremor, midríase, dor de cabeça, hipertensão ou hipotensão, angina, colapso circulatório, entre outras²².

Foi verificado ainda o registro de desvio de qualidade por solução de Minoxidil a 0,5%, que é um medicamento que integra a lista de ativos de baixo índice terapêutico. Cabe salientar outros casos já conhecidos que demonstraram o risco relacionado a substâncias ativas de baixo índice terapêutico, como no caso de oito pacientes que foram a óbito devido a erro na dosagem de colchicina, manipulado para tratamento de gota^{23,24}.

Com relação aos motivos das notificações de QT, no presente estudo, verificou-se de maneira geral, independente da forma física do medicamento, que ocorreu uma maior predominância de alterações no rótulo e na embalagem dos medicamentos, presença de corpo estranho, partícula ou precipitado nos medicamentos, quantidade de medicamento inferior ao rotulado e alterações na cor e odor dos medicamentos. O estudo de Caon et al.²⁵ corrobora os nossos resultados, pois também relatou que o motivo mais recorrente registrado nas QT de medicamentos em um hospital de grande porte estava relacionado a problemas na embalagem (54,1%), seguidos de alteração de cor/cristalização/corpo estranho dentro da embalagem (21,1%); bem como verificado no estudo de Lima et al.¹², que levantaram dentre os principais motivos das QT de medicamentos em ambiente hospitalar problemas de vazamento (17%), coloração diferente do habitual (10,8%) e ausência de produto no frasco.

Já considerando a natureza física das formas farmacêuticas, as preparações líquidas de uso oral foram predominantes, com mais de dois terços das notificações. Tal resultado se deve provavelmente à escassez de medicamentos líquidos para uso em crianças, já que essas preparações são as mais adequadas para pediatria, devido à facilidade de ajuste das doses e das características organolépticas, bem como pela facilidade na deglutição e administração. Por isso, médicos frequentemente prescrevem adaptações de formas farmacêuticas sólidas em formulações líquidas e se utilizam de preparações magistrais, para lidar com essas limitações²⁴. Quanto às características do motivo da notificação, para formas farmacêuticas líquidas, pode-se verificar que a maioria está relacionada ao aspecto da formulação, em que o motivo é a alteração por corpo estranho, partículas e precipitados.

Segundo Costa et al.²⁶, a adaptação de uma forma farmacêutica sólida em formulação líquida pode oferecer riscos, como a inexistência da dose, contaminação durante a manipulação, perda de estabilidade, incompatibilidades e interações e, por isso, pode-se verificar maior frequência de queixas relatadas ao Notivisa.



Outro risco da forma farmacêutica líquida é a ocorrência de vazamento do medicamento. Tal desvio requer atenção, uma vez que poderá comprometer o tratamento, pois o vazamento poderá levar à falta do medicamento no interior do frasco, que pode gerar um custo excedente para o paciente, caso venha precisar adquirir um novo medicamento para finalizar o tratamento.

Além disso, o vazamento dos medicamentos manipulados na forma líquida pode ainda dificultar a leitura do rótulo e das informações contidas nele, pois pode apagar as informações ou manchá-las, resultando em uma difícil visualização, prejudicando ou inviabilizando o tratamento²⁴. De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67, de 8 de outubro de 2007¹, todas as informações de posologia e armazenamento deverão ser descritas no rótulo⁷, contudo, problemas no rótulo e na embalagem das formas farmacêuticas líquidas foram registrados em 39 notificações, e contribuíram para 17,30% das notificações. Já para medicamentos sólidos, quatro das 61 notificações ocorreram pela falta de medicação. Quando comparadas às formas farmacêuticas líquidas e semissólidas, que precisam de equipamentos de precisão para medir o volume, as formas sólidas são mais fáceis de identificar a falta de medicação. A falta de comprimido ou cápsula também traz um risco, pois o paciente não poderá concluir o tratamento.

Foi verificado ainda desvio de qualidade na embalagem e/ou rotulagem de medicamentos sólidos, mostrando a importância da fiscalização sanitária para melhorar o controle de qualidade dos produtos manipulados. Em 21 notificações não foi possível verificar qual a forma física do medicamento, visto que não é uma categoria do formulário do Notivisa, portanto, os notificadores não incluem esse campo no corpo da descrição do motivo da QT, resultando na omissão dessa informação. Dessa forma, o notificador precisa descrever a forma farmacêutica conforme julgamento próprio, o que torna o estudo da variável subjetiva, já que, por falta de conhecimento, o notificador pode indicar ou classificar de maneira incorreta, dificultando o trabalho da

farmacovigilância para entendimento de quais formas farmacêuticas têm maior frequência de desvios de qualidade e EA.

No estudo realizado por Mota et al.²⁷ verificou-se que o Notivisa foi considerado complexo e com baixo potencial de aceitabilidade, visto que foram identificadas 95 variáveis necessárias para um completo preenchimento do formulário destinado aos profissionais da saúde, quando o valor de referência máximo deveria ser em 60 variáveis. Ou seja, o preenchimento de algumas variáveis do formulário torna o processo de notificação ainda mais demorado e complexo. Segundo os autores, o desempenho do Notivisa no que tange a farmacovigilância foi considerado satisfatório para o atributo validade, porém deficiente para simplicidade, aceitabilidade, representatividade, completude, consistência e oportunidade da notificação, contribuindo para a subnotificação.

CONCLUSÕES

O presente estudo permitiu conhecer os principais medicamentos manipulados notificados ao Notivisa, suas características e substâncias ativas veiculadas nas formulações, o que pode contribuir para as ações de vigilância sanitária no âmbito magistral, tão incipiente ainda no Brasil. Contudo, embora a farmácia de manipulação tenha um grande impacto no cenário farmacêutico nos últimos anos, demonstrou-se um reduzido número de notificações, o que pode dificultar que as atividades de farmacovigilância sejam efetivas, retardando a promoção da segurança e o gerenciamento de risco em saúde relacionado a estes produtos.

Desta maneira, o monitoramento permanente da qualidade deste tipo de medicamento é necessário, principalmente das formulações magistrais, dado o seu impacto na saúde pública, ressaltando-se que a farmacovigilância magistral deve ser uma responsabilidade comum entre usuários, profissionais notificadores e no âmbito regulatório, para que de fato possa ser disseminada como uma prática em saúde.

REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 67, de 8 de outubro de 2007. Regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácia e seus anexos. Diário Oficial União. 9 out 2007.
2. Bonfilio R, Emerick GL, Netto Junior A, Salgado HRN. Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. Rev Baiana Saúde Pública. 2010;34(3):653-64. <https://doi.org/10.22278/2318-2660.2010.v34.n3.a63>
3. Pereira ACDS, Miranda ES, Castilho SR, Futuro DO, Teixeira LA, Paula GR. Magistral drugs in hospitalized newborns and children. Rev Pauli Pedi. 2016;34(4):403-7. <https://doi.org/10.1016/j.rppede.2016.02.012>
4. Passos MMB, Andrade ACS, Villa ALV, Fonseca R, Monteiro MSSB. Medicamentos manipulados para neonatos. Rev Ped Soperj. 2020;20(2):37-43. <http://doi.org/10.31365/issn.2595-1769.v20i2p37-43>
5. Ansel HC, Popovich NG, Allen Junior LV. Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 6a ed. São Paulo: Premier; 2013.
6. Braga GK. Identificação dos riscos sanitários na manipulação de medicamentos alopáticos não estéreis em farmácia comunitária e o papel das boas práticas de manipulação no controle desses riscos [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2009.
7. Pan American Health Organization - PAHO. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Washington: Pan American Health Organization; 2005.
8. Gudeman J, Joswiakowisk M, Chollet J, Randell M. Potential risks of pharmacy compounding. Drugs R D. 2013;13(1):1-8. <https://doi.org/10.1007/s40268-013-0005-9>
9. Brasil. Lei Nº 13.021, de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Diário Oficial União. 11 ago 2014.



10. Oliveira CG, Rodas ACD. Tecnovigilância no Brasil: panorama das notificações de eventos adversos e queixas técnicas de cateteres vasculares. *Cienc Saúde Colet*. 2017;22(10):3247-57. <https://doi.org/10.1590/1413-12320172210.17612017>
11. Lima LO, Vosgerau MZS, Games EC. Farmacovigilância no Brasil: perfil das notificações de produtos à base de espécies vegetais. *Vigil Sanit Debate*. 2015;3(1):105-15. <https://doi.org/10.3395/2317-269x.00248>
12. Lima PF, Cavassini ACM, Silva FAT, Kron NR, Gonçalves SF, Spadotto A, Lima SAM. Queixas técnicas e eventos adversos a medicamentos notificados em um hospital sentinela do interior de São Paulo, 2009-2010. *Epidemiol Serv Saúde*. 2013;22(4):679-86. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742013000400014>
13. Melo JRR, Duarte EC, Ferreira KA, Gonçalves YS, Moraes MV, Arrais PSD. Assessment of knowledge, attitude and practice of pharmacovigilance among healthcare professionals in Brazil. *J Young Pharm*. 2020;12(3):255-60. <https://doi.org/10.5530/jyp.2020.12.71>
14. Melo JRR, Duarte EC, Ferreira KA, Gonçalves YS, Moraes MV, Arrais PSD. Under-reporting of adverse drug reactions among healthcare professionals in Brazil: an estimate based on national pharmacovigilance survey. *J Young Pharm*. 2020;12(4):360-5. <https://doi.org/10.5530/jyp.2020.12.92>
15. Varallo FR, Guimaraes SOP, Abjaude SAR, Mastroianni PC. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review. *Rev Esc Enferm USP*. 2014;48(4):739-47. <https://doi.org/10.1590/S0080-623420140000400023>
16. Passos AF, Agostini FS. Conjuntivite neonatal com ênfase na sua prevenção. *Rev Bras Oftalmol*. 2011;70(1):57-67. <https://doi.org/10.1590/S0034-72802011000100012>
17. Andrade FRO, Souza AA, Arantes MCB, Paula JR, Bara MTF. Análise microbiológica de matérias primas e formulações farmacêuticas magistrais. *Rev Eletr Farm*. 2005;2(2):38-44. <https://doi.org/10.5216/ref.v2i2.1948>
18. Miura DY. Desenvolvimento farmacotécnico e estudo de estabilidade de géis de papaína destinados ao tratamento de feridas [dissertação]. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2012.
19. Rumel D, Nishioka SA, Santos AAM. Intercambialidade dos medicamentos: abordagem clínica e ponto de vista do consumidor. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(5):921-7. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000600024>
20. 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*. 15 maio 1998.
21. Pontes FE, Zamith HPS. Avaliação da característica de personalização dos medicamentos magistrais manipulados pelas farmácias comunitárias com Autorização Especial quanto à individualização da dose. *Vigil Sanit Debate*. 2016;4(1):100-3. <https://doi.org/10.3395/2317-269x.00572>
22. Mancini MC, Halpern A. Tratamento farmacológico da obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(5):497-513. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000500003>
23. Yano HM, Bugno A, Auricchio MT. Intoxicação por colchicina em formulação manipulada. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2008;67(3):234-6.
24. Yano HM. Problematização de rotulagem em produtos farmacêuticos manipulados de acordo com a legislação vigente. *BEPA Bol Epidemiol Paul*. 2011;8(88):23-6.
25. Caon S, Feiden IR, Santos MA. Desvios de qualidade de medicamentos em ambiente hospitalar: identificação e avaliação das ocorrências. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2012;3(1):23-6.
26. Costa P, Lima JES, Coelho HLL. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. *Braz J Pharm Sci*. 2009;45(1):57-66. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502009000100007>
27. Mota DM, Vigo A, Kuchenbecker RS. Avaliação do desempenho do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária: uma ferramenta do sistema de farmacovigilância no Brasil. *Cienc Saúde Colet*. 2020;25(5):1955-66. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020255.19522018>

Contribuição dos Autores

Passos MMB, Pimenta TL - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Monteiro MSSB - Aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Oliveira DR, Freitas ZMF - 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. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Farmacovigilância de medicamentos manipulados - Parte 2: notificações de eventos adversos e queixas técnicas no Brasil

Pharmacovigilance of compounded drugs - Part 2: Adverse event notifications and technical complaints in Brazil

RESUMO

Márcia Maria Barros dos Passos* 

Thamires Lemos Pimenta 

Danilo Ribeiro de Oliveira 

Zaida Maria Faria de Freitas 

Mariana Sato de Souza

Bustamante Monteiro 

Introdução: Medicamento manipulado é a preparação farmacêutica obtido por procedimento farmacotécnico a partir de uma prescrição de profissional habilitado destinada a um paciente individualizado ou cuja fórmula esteja inscrita no Formulário Nacional ou Internacional. **Objetivo:** Descrever o perfil das notificações relacionadas aos medicamentos manipulados, reportadas ao Sistema Nacional de Notificação em Vigilância Sanitária (Notivisa). **Método:** Estudo exploratório descritivo, retrospectivo ao período de 2006-2016 das notificações de medicamentos manipulados reportadas ao Notivisa. Os dados foram registrados e analisados no programa Excel versão para Windows 3.5.4. **Resultados:** De um total de 108.400 notificações referentes a medicamentos no período estudado, 335 (0,32%) foram relacionadas a notificações de medicamentos manipulados. As queixas técnicas (QT) obtiveram 90,40% das notificações, enquanto os eventos adversos (EA) obtiveram 9,60%. A Região Sudeste foi a principal notificadora (66,00%) e o estado de São Paulo, responsável por 54,00% do total das notificações. Os hospitais foram as instituições com maior frequência de notificação (81,00%). Foi possível avaliar os motivos que geraram as notificações, das quais as alterações relacionadas ao aspecto da preparação farmacêutica foram as predominantes dentre as QT, enquanto para os EA destacaram-se as reações adversas a medicamentos. **Conclusões:** As ocorrências observadas na farmacovigilância de medicamentos manipulados são próprias de cada produto com suas particularidades, embora o que se busque seja um padrão. Desta forma, tal observação poderá prevenir a ocorrência de danos à população exposta a situações semelhantes, se for devidamente notificada e amplamente divulgada.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacovigilância; Medicamento Manipulado; Farmácia de Manipulação

Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal do Rio de
Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* E-mail: marciapassos@pharma.ufrj.br

Recebido: 04 set 2021

Aprovado: 11 jul 2022

Como citar: Passos MMB, Pimenta TL, Oliveira DR, Freitas ZMF, Monteiro MSSB. Farmacovigilância de medicamentos manipulados - Parte 2: notificações de eventos adversos e queixas técnicas no Brasil. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 10(3):38-45, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01996>

ABSTRACT

Introduction: Compounded drug is a pharmaceutical preparation obtained by a pharmacotechnical procedure from a prescription of a qualified professional intended for an individualized patient, or whose formula is registered in the National or International Form. **Objective:** To describe the profile of notifications related to compounded drugs, reported to the National Health Surveillance Notification System (Notivisa). **Method:** Descriptive exploratory study, retrospective to the period 2006-2016, of the notifications of compounded drugs reported to Notivisa. Data were recorded and analyzed using the Excel program, version for Windows 3.5.4. **Results:** Of a total of 108,400 notifications referring to medicines in the studied period, 335 (0.32%) were related to reports of compounded drugs. Technical complaints (QT) obtained 90.40% of the notifications, while adverse events (AE) obtained 9.60%. The Southeast region was the main notifier (66.00%), and the state of São Paulo was responsible for 54.00% of the total notifications. Hospitals were the institutions with the highest frequency of notification (81.00%). It was possible to evaluate the reasons that generated the notifications, of which the changes related



to the aspect of the pharmaceutical preparation were the predominant among the QT, while for the AEs, the adverse drug reactions stood out. **Conclusions:** The occurrences observed in the pharmacovigilance of compounded drugs are specific to each product with its particularities, although, what is sought is a pattern. In this way, such observation can prevent the occurrence of damages to the population exposed to similar situations, if it is duly notified and widely disseminated.

KEYWORDS: Pharmacovigilance; Compounded Drug; Pharmaceutical Compounding Service

INTRODUÇÃO

Os medicamentos manipulados são preparações farmacêuticas obtidas a partir de uma prescrição de profissional habilitado, destinada a um paciente individualizado, e que estabeleçam em detalhes sua composição, forma farmacêutica, posologia e modo de usar^{1,2,3}. É denominado de preparação oficial quando é preparado a partir de fórmula descrita no Formulário Nacional ou em Formulários Internacionais reconhecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Esse tipo de medicamento pode também compreender um produto obtido da transformação de uma especialidade farmacêutica, em caráter excepcional quando da indisponibilidade da matéria-prima no mercado e pela ausência da especialidade na dose, concentração ou forma farmacêutica compatível com as condições clínicas do paciente, de forma a adequá-la à prescrição⁴.

O medicamento manipulado, assim como todos os medicamentos, deve oferecer qualidade e segurança no seu uso. Desta forma, a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 67, de 8 de outubro de 2007, da Anvisa^{3,5}, estabelece as boas práticas de fabricação (BPF) e orienta as ações de monitoramento sanitário destes produtos no mercado, desde sua produção, comercialização e utilização por meio do controle sanitário e farmacovigilância.

As atividades relativas à detecção, à avaliação, à compreensão e à prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados a medicamentos consistem na farmacovigilância. Esta possibilita reconhecer o padrão de ocorrências por meio das notificações e, assim, prevenir danos e agravos que possam ocorrer. Dentre as ocorrências de interesse da farmacovigilância, encontram-se os eventos adversos (EA) e as queixas técnicas (QT), que podem ser provocadas por todo medicamento⁶.

O desvio de qualidade é o afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo. Estes podem estar relacionados com alterações físicas, químicas, físico-químicas ou microbiológicas. Estão incluídas ainda alterações gerais como: presença de partículas estranhas, falta de informação no rótulo, problemas de registro, troca de rótulo ou de conteúdo, rachaduras e bolhas no material de acondicionamento^{7,8}.

Já o EA é definido como a ocorrência de qualquer efeito não desejado em seres humanos, decorrente da utilização de produtos sob vigilância sanitária, podendo ser evitável ou não^{7,8}.

Para o trâmite das notificações de EA e QT é utilizado o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), implantado na plataforma *web* desde 2006.

As informações geradas pela farmacovigilância auxiliam nas ações de regulação sanitária visando à minimização de riscos e problemas relacionados aos produtos, que, muitas vezes, só são identificados apenas no momento da utilização. Assim, conhecer o perfil de notificações relacionadas a medicamentos manipulados contribui para reconhecer o padrão de problemas relacionados para então elaborar políticas preventivas de controle, desde a obtenção do produto até a sua utilização^{9,10}.

O objetivo deste trabalho foi identificar, quantificar e categorizar as ocorrências de notificações de EA e QT relacionadas aos medicamentos manipulados recebidas pelo Notivisa.

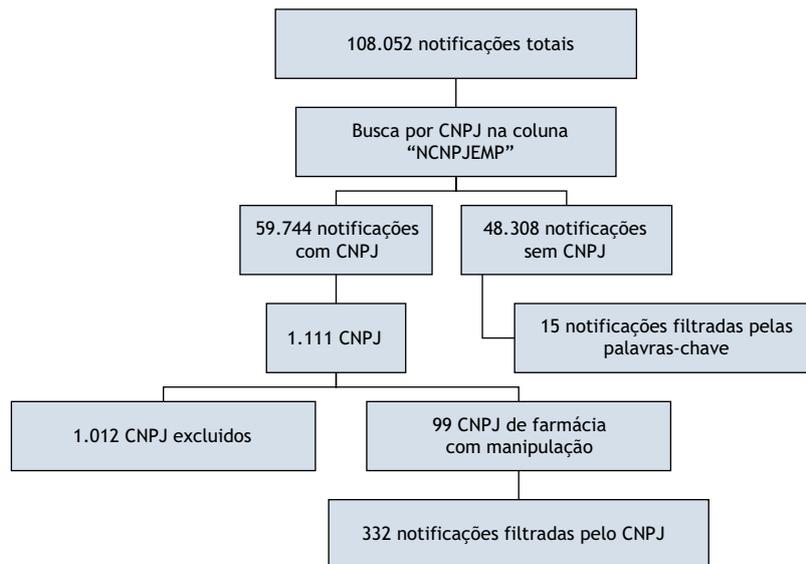
MÉTODO

Foi realizado um estudo observacional exploratório descritivo no período de janeiro de 2006 a agosto de 2016, com abordagem quantitativa. As informações foram obtidas das notificações de medicamentos manipulados registrados no banco de dados do Notivisa.

Para o presente estudo, foram extraídas as notificações relativas a produtos manipulados. Inicialmente foi realizado o levantamento dos cadastros nacionais das pessoas jurídicas (CNPJ) registrados, buscando pelo código da atividade econômica número 47.71-7-02, que faz referência ao “Comércio varejista de produtos farmacêuticos, com manipulação de fórmulas”. Dos 1.111 CNPJ registrados, foram encontrados 99 CNPJ com a descrição de farmácia com manipulação, totalizando 332 notificações. Além disso, foi realizada a busca, nas notificações sem CNPJ, na coluna de nome fantasia da empresa pelas seguintes palavras: manipulação(ões), manipulada(s), manipulado(s), magistral(is) e oficial(is) e foram encontradas mais 15 notificações. Pela soma das pesquisas realizadas, foram encontradas 347 notificações, que se tornaram o objeto de estudo deste trabalho (Figura 1).

As variáveis selecionadas para realização do presente estudo foram: ano da notificação (2006-2016); unidade da federação (UF) da notificação; descrição detalhada das notificações e dos produtos notificados; nome técnico do produto notificado; instituição notificadora e CNPJ da empresa notificada. Para uma análise mais detalhada dos dados foram criadas as variáveis: região, categoria da notificação, motivo da ocorrência e forma física do medicamento.

Foram incluídas no estudo todas as notificações relativas a medicamentos manipulados no período do estudo. Foram excluídas as notificações de produtos não relacionados a medicamentos manipulados.



Fonte: Elaborada pelos autores a partir dos dados do Notivisa, 2021.
CNPJ: cadastro nacional da pessoa jurídica.

Figura 1. Fluxograma que representa a busca de notificações relacionadas a medicamentos manipulados.

Os dados foram processados por meio do programa Excel versão para Windows 3.5.4, tratados por meio de estatística descritiva e apresentados como frequências absolutas e relativas, média e desvio-padrão. Para um maior detalhamento dos dados, foram realizadas análises por cruzamento de variáveis, sendo os resultados encontrados organizados em tabelas e gráficos.

Aspectos éticos

O estudo foi baseado na análise dos dados secundários do banco do Notivisa, não envolvendo diretamente seres humanos. A avaliação restringiu-se à análise agregada das variáveis mantendo anônimos os sujeitos relacionados às notificações e à identificação do notificador, do paciente e/ou da empresa, situação na qual é dispensada a apreciação por comitê de ética em pesquisa. Foram observadas as recomendações do Conselho Nacional de Saúde (CNS) em sua resolução nº 510, de 07 de abril de 2016.

Limitações do estudo

A base de dados do Notivisa apresenta grandes limitações, visto que é notória a carência de informações específicas para caracterização dos medicamentos manipulados. Outrossim, nem toda notificação ou empresa de medicamentos manipulados apresentou em sua descrição as palavras buscadas. Além disso, houve uma restrição em relação à procura de descritores em ciências da saúde nas bases eletrônicas utilizadas, uma vez que não há descritores específicos para farmácia com manipulação, apenas para farmacovigilância, os quais estão bem descritos.

RESULTADOS

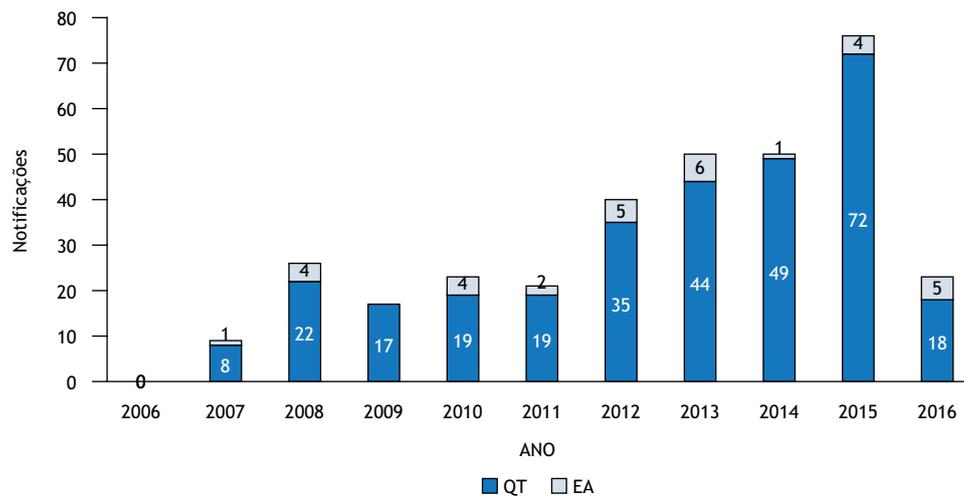
Foi recebido pelo Notivisa, no período de janeiro de 2006 a junho de 2016, o total de 108.052 notificações de medicamentos, das

quais 335 eram referentes a medicamentos manipulados, o que corresponde a 0,31% do total de notificações. De acordo com o critério de inclusão empregado, 335 notificações fizeram parte do estudo. Dentre elas, foram obtidos 32 EA e 303 QT. A amplitude variou de 0 a 82 notificações no período, com média anual de 31,54 notificações e desvio-padrão de 23,34.

A Figura 2 apresenta a distribuição anual das notificações estratificadas pelo tipo de notificação. Os dados indicaram que as QT para medicamentos manipulados tiveram um crescimento gradativo, passando de nove, em 2007, para 76 em 2015, com uma média de 27,55 notificações anuais. Em 2016, não houve uma frequência considerável, uma vez que o Notivisa foi descontinuado para sua adequação ao *World Health Organization* (WHO), no *Uppsala Monitoring Centre* (UPP), para a criação de um novo sistema chamado *VigiMed*. Já os EA não seguiram o crescimento semelhante ao verificado nas QT e variaram entre uma notificação, em 2007, até seis notificações, em 2013, com uma média de 2,91 notificações anuais.

Na distribuição das notificações por regiões do Brasil, observou-se que o Sudeste apresentou a maior frequência (66,00%) das notificações, seguida das regiões Nordeste (14,00%), Sul (14,00%) e Centro-oeste (6,00%). A Região Norte não apresentou notificações para o período estudado (Tabela 1).

Foi possível analisar a natureza das instituições notificadoras (Tabela 2) e verificou-se que os hospitais realizaram 271 (81,00%) notificações; a Anvisa realizou 30 (9,00%); as Vigilâncias Sanitárias municipais e estaduais fizeram 16 (5,00%); as farmácias de manipulação realizaram cinco notificações (3,00%); as universidades notificaram seis eventos (2,00%); outros com quatro notificações (1,00%) e secretarias de saúde, três notificações (1,00%).



Fonte: Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa), Anvisa/Ministério da Saúde.

Figura 2. Distribuição de frequência das notificações de eventos adversos e queixas técnicas de medicamentos manipulados, segundo os anos do período de 2006-2016, Brasil.

Tabela 1. Distribuição de frequência das notificações de eventos adversos e queixas técnicas de medicamentos manipulados, segundo as Regiões no período de 2006-2016, Brasil.

Região	Tipo de notificação			
	EA	QT	n	%
Norte	0	0	0	0,00
Nordeste	4	44	48	14,30
Centro-Oeste	2	18	20	6,00
Sudeste	18	204	222	66,30
Sul	8	37	45	13,40
Total	32	303	335	100,00

Fonte: Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa), Anvisa/Ministério da Saúde.
EA: evento adverso; QT: queixa técnica.

Quanto às características das ocorrências relacionadas aos tipos de notificação (QT e EA), foi utilizado o manual do usuário do Notivisa, classificando as QT em quatro categorias: alterações no aspecto, embalagem, funcionalidade e registro. Já os EA foram divididos em duas categorias: ausência/redução do efeito e reações adversas a medicamentos (EAM) (Tabela 3).

Das 303 notificações correspondentes às QT, 109 (36,00%) estavam relacionadas a alterações no aspecto do produto, sendo 19,00% causados por presença de partículas ou corpo estranho no produto. Em seguida, as QT mais frequentes foram de problemas relacionados à embalagem em 84 (27,80%), à funcionalidade em 66 (21,80%) e ao registro em 44 (14,50%). Quanto aos EA (32), a ineficácia foi descrita em 81,00% das notificações e as EAM em 19,00%.

DISCUSSÃO

Os dados obtidos mostraram que as notificações de medicamentos manipulados contribuíram com menos de 0,50% de todas as notificações registradas no Notivisa. Resultado semelhante foi

Tabela 2. Distribuição de frequência das notificações de eventos adversos e queixas técnicas de medicamentos manipulados, segundo a natureza da instituição notificadora de 2006-2016, Brasil.

Tipo de instituição notificadora	Tipo de notificação			
	EA	QT	n	%
Anvisa	9	21	30	8,90
Farmácia de manipulação	0	5	5	1,50
Hospital	20	251	271	80,90
Secretaria de Saúde	0	3	3	0,90
Universidade	1	5	6	1,80
Vigilâncias Sanitárias municipais e estaduais	1	15	16	4,80
Outros	1	3	4	1,20
Total	32	303	335	100,00

Fonte: Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa), Anvisa/Ministério da Saúde.
EA: evento adverso; QT: queixa técnica.

encontrado por Lima et al.¹², que analisaram o perfil das notificações de produtos à base de espécies vegetais e encontraram uma frequência menor que 1,00% para estes produtos. Não foi possível comparar este resultado com dados internacionais, entretanto indicaram um baixo número de notificações, comparado aos outros perfis de notificações de medicamentos encontrados em estudos brasileiros^{11,12}.

A distribuição histórica demonstrou grandes diferenças entre os números de notificações nos anos estudados, não reproduzindo um padrão de distribuição homogêneo, cuja dispersão se verifica pela proximidade do desvio-padrão em relação à média de notificações no período. Entretanto, foi possível notar um crescimento gradativo do número de notificações no período, com exceção do ano de 2016, que contribuiu com apenas metade do ano para a análise.



Tabela 3. Distribuição de frequência das notificações de medicamentos manipulados segundo as características das queixas técnicas.

Característica das queixas técnicas	FA (n)	FR (%)
Aspecto	109	
Corpo estranho/Partículas/Precipitado	57	18,81
Alterações na cor, mancha, cheiro	24	7,92
Aspecto diferente do descrito ou usual	19	6,27
Erro de manipulação ou falha de BPF	9	2,97
Embalagem	84	
Alterações no rótulo, embalagem	57	18,81
Embalagem irregular	27	8,91
Funcionalidade	66	
Vazamento	39	12,87
Quantidade inferior ao rotulado ausência de medicamento na embalagem	27	8,91
Registro	44	
Matéria-prima com suspeita de estar sem registro	12	3,96
Suspeita de outras práticas irregulares	11	3,63
Produção irregular em lote	11	3,63
Autorização de Funcionamento de Empresa irregular	5	1,65
Propaganda irregular	3	0,10
Suspeita de produto falsificado	2	0,66
Total	303	100,00
Característica dos eventos adversos	FA (n)	FR (%)
Ausência ou redução do efeito	26	81,00
Reações adversas ao medicamento	6	19,00
Total	32	100,00

Fonte: Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa), Anvisa/Ministério da Saúde.
FA: frequência absoluta; FR: frequência relativa; BPF: boas práticas de fabricação.

Este resultado corrobora com outros estudos que analisaram o perfil de notificações de medicamentos fitoterápicos¹², de medicamentos em ambiente hospitalar¹¹ e de produtos para saúde, sob o escopo da tecnovigilância¹³ e da cosmetovigilância¹⁴. O aumento do número de notificações enviadas para o Notivisa pode denotar maior organização do sistema nacional, assim como maior sensibilização do notificador para a necessidade de comunicar à vigilância sanitária tais ocorrências. Há também a possibilidade de que algumas ocorrências tenham sido investigadas e concluídas por órgãos de Vigilância Sanitária estaduais ou municipais para serem incluídas no sistema Notivisa¹⁵.

Foi verificado neste trabalho, uma predominância da QT em detrimento dos EA. Este resultado é muito semelhante ao obtido no trabalho realizado por Lima et al.¹⁶, que desenvolveram um estudo em um hospital sentinela, cuja maioria das notificações (70,00%) estavam relacionadas às QT relativas a desvios de qualidade e 9,00% aos EA. Estes dados também estão de acordo com o estudo realizado por Bezerra et al.¹⁷, no qual se observou que 55,00% das

notificações foram relacionadas às QT a medicamentos e 8,00% aos EA. É provável que a facilidade de visualização do desvio de qualidade antes da utilização do medicamento pelo paciente favoreça a detecção e, por conseguinte, a notificação. Já os EA são de difícil identificação, seja por fatores relacionados somente ao paciente, ou pelo fármaco, e sua interferência no organismo¹⁶.

Quanto à distribuição das notificações por regiões, foi verificado que a Região Sudeste concentrou a maior quantidade de notificações de QT e EA, sendo que esta também é a região onde estão acumulados 48,90% dos hospitais associados à Rede Sentinela. Além disso, no estado de São Paulo estão situados 28,20% dos hospitais da rede, o que mostra a importância da participação ativa dos hospitais não só em farmacovigilância como também na tecnovigilância¹³.

Os hospitais sentinela foram criados como uma estratégia para a implantação da farmacovigilância no âmbito hospitalar. Desta forma, estas instituições possuem infraestrutura organizada e profissional responsável pela gerência de risco de tecnologias em saúde utilizadas no ambiente do hospital¹¹. Tal fato poderia explicar o maior número de registros de QT oriundas destes hospitais, visto que estes precisam realizar a notificação para que o medicamento seja trocado pela farmácia de manipulação, com objetivo de não comprometer o orçamento hospitalar, e que o emprego de produtos com desvio de qualidade reflete também no ônus hospitalar impactando no orçamento geral da instituição¹⁸.

Por outro lado, as farmácias com manipulação foram as instituições notificadoras com menor frequência observada. Tal resultado indica uma participação muito tímida desse segmento profissional, sendo necessária provavelmente a sensibilização dos profissionais notificadores com vistas a melhorar o monitoramento destes produtos. Ressalta-se que a RDC n° 67/2007³ estabelece a competência e obrigação do farmacêutico que atua na farmácia de manipulação para a realização de farmacovigilância no ambiente magistral.

Com relação às causas que motivaram as notificações, cerca de 70,00% das QT foram relativas a alterações detectadas visualmente, do aspecto, da embalagem e da funcionalidade, que poderiam prejudicar o desempenho correto do medicamento manipulado. Visto que, em geral, tais alterações não refletem negativamente a competência do profissional ou da instituição notificadora, tal fato pode ter favorecido o maior envio das notificações, especialmente por remeter à responsabilidade diretamente para a farmácia de manipulação que produziu o medicamento^{16,17,18}.

Considerando os motivos atribuídos aos aspectos dos medicamentos, foram reportados: presença de corpo estranho, partículas ou precipitados, materiais insolúveis em solução, precipitados de texturas diferentes e indícios de crescimento microbiológico. Nesse grupo, foram observados aspectos sensoriais, como: odores que não eram característicos dos produtos, manchas de cores variadas, alterações de cor do produto, como escurecimento, ou clareamento da cor do medicamento, ou até cores não inerentes.

Segundo Andrade et al.¹⁹, as notificações sobre alterações de cor, manchas e cheiros podem ocorrer devido a alterações



microbiológicas. Por isso, deve-se ressaltar que a carga microbiana elevada pode comprometer a estabilidade, levando à perda de eficácia devido à degradação do princípio ativo ou por alteração de parâmetros físico-químicos dos medicamentos, o que pode comprometer a aceitação pelo consumidor e até mesmo acarretar problemas de biodisponibilidade das preparações magistrais.

Nessa categoria ainda foram verificadas notificações relativas à alteração da textura ou da forma farmacêutica, somadas àquelas atribuídas a erros de manipulação ou ausência de BPF (9,10%), dentre as quais: manipulação de volume maior do que o prescrito, manipulação de concentração diferente do prescrito pela equipe médica, falta de insumo no produto por falha na manipulação.

Destaca-se que o erro de concentração do ativo pode exacerbar efeitos adversos, assim como ausência de ativo produzir a inefetividade do produto, no qual em ambas as situações significam prejuízos terapêuticos ao paciente^{20,21,22}. Um exemplo de desfecho fatal ilustrativo deste tipo de situação, foi descrita por Yano et al.²⁰, que relataram a superdosagem, cerca de 20 vezes maior que a dose máxima recomendada do fármaco colchicina em cápsulas manipuladas por farmácias com manipulação na cidade de São Paulo. Neste episódio, os pacientes, após a utilização dos medicamentos, apresentaram hemorragia digestiva aguda provocada pela superdosagem deste ativo, culminando em óbito, uma vez que este possui estreito índice terapêutico, sendo a dose terapêutica muito próxima da dose tóxica.

Já as notificações relativas às alterações nas embalagens e nos rótulos contribuíram para 18,80% do total das QT, dentre as quais foram verificadas: falta de informação no rótulo (validade, lote, nome do paciente, princípio ativo, concentração, posologia e indicação de uso) ou informação errada no rótulo/embalagem (forma farmacêutica, nome do paciente, indicação de uso).

Yano et al.²² analisaram seis rótulos de medicamentos manipulados e verificaram que em 100% deles havia pelo menos um item em desacordo com as legislações quanto aos dizeres, verificando-se: dois endereços, falta do nome do paciente, falta do nome do prescritor, falta da via de administração, frases inapropriadas para posologia, nome de fármacos abreviados, nome comum de planta sem o nome científico, falta do CNPJ da empresa, entre outros.

Tanto os defeitos nas embalagens quanto às alterações descritas para a rotulagem dos medicamentos afetam indiretamente a qualidade do medicamento, podendo comprometer o tratamento do paciente, devido à falta de informações bem como pela falta de funcionalidade da embalagem.

Com relação à funcionalidade, foi verificada uma grande porcentagem (12,90%) de relatos de vazamento na embalagem primária, expondo o medicamento com o meio externo, alterando sua função parcial, pela perda do volume ou quantidade do produto. Em alguns casos, a perda de função do medicamento pode ser atribuída à degradação do ativo pelo contato com meio exterior

(temperatura, umidade, luminosidade, oxigênio) ou à contaminação microbiológica.

As QT de funcionalidade foram demonstradas em outro estudo semelhante. Pissatto et al.²³ verificaram grande variação na qualidade de cápsulas de fluoxetina manipuladas quanto ao peso médio, ao teor e à uniformidade de conteúdo, sendo que todas as amostras se apresentaram fora dos limites farmacopeicos para uniformidade de conteúdo. O presente estudo identificou ainda relatos de suspeita de irregularidade no registro em 14,50% das notificações arroladas. Dentre estas, houve notificações de substâncias proibidas no país, dispensação de medicamentos controlados sem receita especial e de medicamentos sem comprovação de eficácia.

Enfatiza-se aqui a importância de garantir que todas as matérias-primas, assim como os produtos industrializados que entram no processo de produção de medicamento manipulados, tenham autorização de registro junto ao órgão sanitário do Brasil, assim como do laudo de análise de qualidade do laboratório fabricante, com vistas a garantir a adequada rastreabilidade do produto final manipulado³. À Anvisa compete monitorar o perfil de segurança do uso dos medicamentos, intervir e aplicar medidas sanitárias como suspensão, proibição, interdição, e o recolhimento dos medicamentos com irregularidades que estão disponíveis no mercado³.

Os EA também foram observados no total de notificações estudadas, com representação de aproximadamente 10,00% dos registros de medicamentos manipulados, dentre os quais destacam-se: a inefetividade terapêutica ou redução do efeito farmacológico e as reações adversas ao medicamento (RAM).

A inefetividade pode ocorrer por redução ou por ausência do efeito farmacológico esperado, causada por problemas com a qualidade do medicamento ou também por interações medicamentosas, uso inadequado, resistência ou tolerância do paciente ao medicamento⁷. Já as RAM são definidas como efeitos prejudiciais ou indesejados que ocorrem após a administração de doses dos medicamentos normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de enfermidade⁷.

No presente estudo as inefetividades terapêuticas foram mais frequentes que as RAM. Tal resultado difere dos achados de outros estudos semelhantes que verificaram dentre os EA, que foram as RAM mais prevalentes em ambiente hospitalar^{12,13,24}. É importante ressaltar que as RAM são inerentes ao uso terapêutico dos medicamentos⁷. Desta forma, é esperado que estas reações adversas ocorram em maior volume que os outros problemas relacionados aos medicamentos, o que não foi observado neste estudo, fato que também pode denotar subnotificação deste tipo de EAM.

CONCLUSÕES

Os dados sobre medicamentos manipulados apresentaram-se escassos e difíceis de serem extraídos, contudo, foi possível identificar, categorizar e quantificar os registros das notificações de QT e de EA desses produtos, a partir de registros do Notivisa.



O número de notificações foi se elevando gradativamente no período estudado, sendo a Região Sudeste do Brasil a que mais contribuiu com notificações ao Sistema, destacando-se o hospital sentinela como principal instituição notificadora.

Dentre os principais motivos que geraram as notificações foram predominantes as alterações relacionadas ao aspecto da preparação farmacêutica para as QT, enquanto para as reações adversas destacaram-se os EAM.

Considerando que os medicamentos manipulados podem ser em sua maioria preparações farmacotécnicas personalizadas,

a regulação sanitária tem sido duramente estabelecida, uma vez que tais medicamentos não passam por testes clínicos e biofarmacêuticos. Desta forma, embora cada preparação seja única, diferindo de outras em sua composição, o padrão de resposta que se busca na farmacovigilância está relacionada não apenas aos ativos individuais, mas, a sua associação a outros fármacos e veículos utilizados, assim como seus excipientes, que podem alterar em cada formulação e gerar um EA inesperado, não descrito e importante do ponto de vista clínico. Tal observação, se notificada e amplamente divulgada, poderá prevenir a ocorrência de danos à população exposta a situações semelhantes.

REFERÊNCIAS

1. Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais - Anfarmag. Panorama setorial 2020: dados socioeconômicos das farmácias de manipulação. São Paulo: Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais; 2020 [acesso 12 maio 2021]. Disponível em: https://d335luupugsy2.cloudfront.net/cms/files/50472/1601907611Anfarmag_PANORAMA_SETORIAL_2020.pdf
2. Bonfilio R, Emerick GL, Junior NA, Salgado HRN. Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. *Rev Baiana Saúde Pública*. 2010;34(3):653-64. <https://doi.org/10.22278/2318-2660.2010.v34.n3.a63>.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 67, de 8 de outubro de 2007. Regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácia e seus anexos. *Diário Oficial União*. 9 out 2007.
4. Gudeman J, Jozwiakowski M, Randell M. Potential risks of pharmacy compounding. *Drugs R D*. 2013;13(1):1-8. <https://doi.org/10.1007/s40268-013-0005-9>.
5. Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial - ABDI. Manual de registro e cadastramento de materiais de uso em saúde. Brasília: Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial; 2011.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. VigiMed: notificação fácil de eventos adversos. Anvisa Medicamentos e Vacinas. 12 dez 2018 [acesso 12 maio 2021]. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/noticias/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/vigimed-notificacao-facil-de-eventos-adversos/219201/pop_up?inheritRedirect=false
7. World Health Organization - WHO. The importance of pharmacovigilance. Geneva: World Health Organization; 2002 [acesso 16 jun 2020]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42493>
8. Pan American Health Organization - PAHO. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Washington: Pan American Health Organization; 2005.
9. Alves CS, Silva MF, Leandro KC, Gemal AL. Perfil de queixas técnicas relacionadas a seringas hipodérmicas de uso único comercializadas no Brasil após certificação compulsória. *Saúde Debate*. 2018;42(116):214-24. <https://doi.org/10.1590/0103-1104201811617>
10. Oliveira JR, Xavier RM, Santos Junior AD. Eventos adversos notificados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa): Brasil, estudo descritivo no período 2006 a 2011. *Epidemiol Serv Saúde*. 2013;22(4):671-8. <http://doi.org/10.5123/S1679-49742013000400013>
11. Caon S, Feiden IS, Santos MA. Desvios de qualidade de medicamentos em ambiente hospitalar: identificação e avaliação das ocorrências. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2012;3(1):23-6.
12. Lima LO, Vosgerau MZS, Gomes EC. Farmacovigilância no Brasil: perfil das notificações de produtos à base de espécies vegetais. *Vigil Sanit Debate*. 2015;3(1):105-15. <https://doi.org/10.3395/2317-269x.00248>
13. Oliveira CG, Rodas ACD. Tecnovigilância no Brasil: panorama das notificações de eventos adversos e queixas técnicas de cateteres vasculares. *Cienc Saúde Colet*. 2017;22(10):3247-57. <https://doi.org/10.1590/1413-812320172210.17612017>
14. Teixeira APCP, Almeida AC, Melo DF, Leitão LO, Silva LHC. Análise descritiva das notificações de eventos adversos de produtos cosméticos registradas no Notivisa, no período de 2006 a 2018. *Vigil Sanit Debate*. 2019;7(4):17-25. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01384>
15. Torres AS, Mota ELA. Notificação de eventos adversos em vigilância sanitária: incompletude das variáveis do Notivisa em 2007 e 2008. *Cad Saúde Colet*. 2010;18(1):133-43.
16. Lima PF, Cavassini ACM, Silva FAT, Kron MR, Gonçalves SF, Spadotto A et al. Queixas técnicas e eventos adversos a medicamentos notificados em um hospital sentinela do interior de São Paulo, 2009-2010. *Epidemiol Serv Saúde*. 2013;22(4):679-86. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742013000400014>.
17. Bezerra ALQ, Silva A, Branquinho NCS, Paranaguá T. Análise de queixas técnicas e eventos adversos notificados em um hospital sentinela. *Rev Enferm UERJ*. 2009;17(4):467-72.



18. Belicanta M, Rossaneis MA, Matsuda LM, Dias AO, Haddad MCL. Queixas técnicas submetidas ao Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária. *Rev Eletr Enferm.* 2018;20:1-20. <https://doi.org/10.5216/ree.v20.49337>
19. Andrade FRO. Análise microbiológica de matérias primas e formulações farmacêuticas magistrais. *Rev Eletr Farm.* 2007;2(2):38-44. <https://doi.org/10.5216/ref.v2i2.1948>
20. Yano HM, Bugno A, Auricchio MT. Intoxicação por colchicina em formulação manipulada. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2008;67(3):234-6.
21. Yano HM, Guardia RCA, Farias FF, Del Bianco MB, Auricchio MT. Problematização de rotulagem em produtos farmacêuticos manipulados de acordo com a legislação vigente. *BEPA Bol Epidemiol Paul.* 2011;8(88):23-6.
22. Yano HM, Santos AP, Bugno A, Auricchio MT. Pesquisa de anorexígenos e benzodiazepínicos em formulações emagrecedoras e avaliação de rotulagem, em análises da seção de farmacognosia do Instituto Adolfo Lutz no período de junho de 2004 a março de 2007. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2008;67(1):78-82.
23. Pissato S, Prado JN, Moraes EC, Foppa T, Murakami FS, Silva MAS. Avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de Fluoxetina. *Acta Farm Bonaerense.* 2006;25(4):550-4. <https://doi.org/10.21527/2176-7114.2007.13.7-14>
24. Melo JRR, Duarte EC, Moraes MV, Fleck K, Silva ASN, Arrais PSD. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. *Cad Saúde Pública.* 2021;7(1):1-17. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00245820>

Contribuição dos Autores

Pimenta TL, Passos MMB - Concepção e planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Monteiro MSSB - Aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Oliveira DR, Freitas ZMF - 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. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Fitovigilância: avaliação das interações e reações adversas de fitoterápicos no mercado

Phytosurveillance: evaluation of interactions and adverse reactions of herbal medicines on the market

RESUMO

Ana Paula da Silva Roxo^{1,*} 

Elizabeth Valverde Macedo^{II} 

Samanta Cardozo Mourão^{III} 

Thalita Gonçalves Barros^{III} 

Emeli Moura de Araújo^I 

Carlos Augusto de Freitas
Peregrino^{III} 

Marcela Miranda Salles^{IV} 

Introdução: O uso de plantas medicinais como insumos farmacêuticos ativos vegetais (IFAV), bem como o uso de fitoterápicos e suas associações com outros medicamentos fitoterápicos e os insumos farmacêuticos ativos (IFA) sintéticos, pode resultar em interações que afetem a eficácia e o uso seguro desses. O principal meio de notificações de reação adversa a medicamento (RAM) é a voluntária, o que dificulta a identificação e o monitoramento dessas RAM e retrata a importância da farmacovigilância em nosso país, realçando a necessidade de fortalecimento da cultura de notificação de eventos adversos a medicamentos (EAM). **Objetivo:** Analisar a ocorrência de RAM relacionada ao uso simultâneo de cinco fitoterápicos e outros sintéticos, descrevendo as possíveis interações IFAV-IFA sintéticos. **Método:** Foi realizada pesquisa bibliográfica sobre as interações IFAV-IFA sintéticos e suas notificações de RAM pelos principais sistemas de farmacovigilância do mundo. **Resultados:** Os principais mecanismos de interação entre IFAV-IFA sintéticos envolvem a metabolização pelas enzimas da família CYP450 ou a ação de transportadores de efluxo como a gp-P. Além disso, grande parte dos EAM fitoterápicos podem não estar sendo notificados, gerando possível subnotificação dessas informações no mundo. **Conclusões:** Sobre RAM contendo IFAV de *Ginkgo biloba*, *Hypericum perforatum*, *Matricaria recutita*, *Allium sativum* e *Zingiber officinale*, foram relatados 7.571 no mundo, classificados por continente, no período de 1971 a agosto de 2021, bem como lista de espécies vegetais da lista do Rénisus que apresentam efeitos relatados nas enzimas CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4), níveis de GSH, UGT e atividade da gp-P.

PALAVRAS-CHAVE: Vigilância Sanitária; Fitovigilância; Reações Adversas; Fitoterápicos

ABSTRACT

Introduction: The use of medicinal plants as active plant pharmaceutical ingredients (APPIs) as well as the use of herbal medicines and their associations with other herbal medicines and synthetic active pharmaceutical ingredients (API) can result in interactions that affect the efficacy and safe use of these. The main means of reporting adverse drug reactions (ADR) is voluntary, which makes the identification and monitoring of these ADRs difficult and portrays the importance of pharmacovigilance in our country, highlighting the need to strengthen the culture of reporting adverse drug events (ADE). **Objective:** To analyze the occurrence of ADR related to the simultaneous use of five herbal medicines with other synthetics, describing possible synthetic APPI-API interactions. **Method:** A literature search was carried out on synthetic APPI-API interactions and their notifications of ADR by the main pharmacovigilance systems in the world. **Results:** The main interaction mechanisms between synthetic APPI-API involve the metabolism by enzymes of the CYP450 family or the action of efflux transporters such as P-gp. In addition, a large part of phytotherapeutic AEM may not be being notified, generating possible underreporting of this information in the world. **Conclusions:** On ADR containing APPI from *Ginkgo biloba*, *Hypericum perforatum*, *Matricaria recutita*, *Allium sativum* and *Zingiber officinale*, 7,571 were reported worldwide, classified by continent, in the period 1971 to August 2021, as well as the list of plant species on the list of RENISUS that have reported effects on CYP enzymes (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4), levels of GSH, UGT and P-gp activity.

KEYWORDS: Health Surveillance; Phytosurveillance; Adverse Reactions; Herbal Medicines

^I Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^{II} Laboratório Universitário Rodolpho Albino, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^{III} Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^{IV} Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

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

Recebido: 22 out 2021

Aprovado: 07 jul 2022

Como citar: Roxo APS, Macedo EV, Mourão SC, Barros TG, Araújo EM, Peregrino CAF, Salles MM. Fitovigilância: avaliação das interações e reações adversas de fitoterápicos no mercado. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro. 10(3):46-57, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02008>



INTRODUÇÃO

O aumento do consumo de fitoterápicos é um fenômeno global. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (do inglês *World Health Organization*, WHO), o mercado mundial de matérias-primas vegetais gira em torno de bilhões de dólares por ano e, em 2050, estima-se que deva chegar a 5 trilhões de dólares¹.

Os fitoterápicos contêm insumos farmacêuticos ativos de origem vegetal (IFAV) e, quando ingeridos, sofrem metabolização pelo organismo e, se usados com outros medicamentos de origem sintética, podem ocorrer algumas interações entre eles que ocasionem reações adversas a medicamentos (RAM), com diferentes graus de gravidade².

A denominação “fitoterápicos” é uma grande categoria subdividida em duas classes regulatórias, denominadas medicamentos fitoterápicos (MF) e produto tradicional fitoterápico (PTF). A primeira tem sua segurança e eficácia baseadas em evidências clínicas. Já os PTF têm sua segurança e efetividade baseadas em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica³.

Os fitoterápicos compõem o componente básico da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) no Brasil e são 12 fitoterápicos financiados com recursos do Sistema Único de Saúde (SUS)⁴. O Ministério da Saúde apontou que mais medicamentos à base de plantas fossem disponibilizados à população pelo SUS, como parte dos objetivos da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), o que levou, em 2008, à criação da lista de plantas medicinais de interesse do SUS (Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS, Renisus), que contém 71 espécies vegetais^{5,6}.

Interações dos fitoterápicos

As enzimas da família citocromo P450 (CYP) são responsáveis por metabolizar quase 80% dos fármacos e pela ação da glicoproteína-P (gp-P)^{1,7}.

Os fitoterápicos e os insumos farmacêuticos ativos (IFA), que são sintéticos, podem interagir, e as interações farmacocinéticas têm maior importância clínica quando alteram parâmetros como a concentração plasmática máxima ($C_{Máx}$), a área sob a curva (ASC) que mostra a taxa de absorção do fármaco após a primeira dose administrada ou a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$)⁸.

As principais enzimas CYP são: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 e, quando ocorrem suas inibições, há prolongamento da concentração do fármaco no organismo⁹.

A gp-P é um transportador de efluxo que atua no transporte e excreção de xenobióticos e tem um papel significativo na absorção de medicamentos orais e na diminuição da biodisponibilidade dos fármacos. Se houver inibição deste transportador, podem ocorrer concentrações sanguíneas tóxicas dos fármacos. Mas, se for por indução, resultaria em diminuição da eficácia dos fármacos sintéticos, levando à falha terapêutica¹.

Alguns fitoterápicos muito utilizados interagem com fármacos sintéticos, como, por exemplo, os que contêm droga ou derivados de: *Hypericum perforatum* L. (erva-de-são-jão), *Ginkgo biloba* L. (ginkgo), *Zingiber officinale* Rosc (gengibre), *Panax ginseng* CA Meyer (ginseng) e *Allium sativum* L. (alho)¹⁰.

Um estudo *in vitro* analisou as interações das enzimas CYP3A4 e CYP2D6, com o extrato padronizado de nove plantas medicinais e seus marcadores químicos: *Bauhinia forficata* (quercetina 2%), *Cecropia glaziovii* (ácido clorogênico 0,11%), *Cimicifuga racemosa* (glicosídeos triterpênicos de cohosh preto 0,77%), *Cynara scolymus* (ácido clorogênico 0,5%), *Echinacea* sp. (taninos 1,62%), *Ginkgo biloba* (flavonoides glicosídeos 25,82%), *Glycine max* (isoflavona 40,5%), *Ilex paraguariensis* (ácido clorogênico 6,75%) e *Matricaria recutita* (flavonoides 0,16%). Foram utilizados os fármacos midazolam e metoprolol, que são substratos das enzimas CYP3A4 e CYP2D6. Todos os extratos inibiram a atividade CYP3A4, com exceção da espécie *Glycine max*. O extrato de *Cecropia glaziovii* apresentou os efeitos inibitórios mais relevantes da atividade CYP3A4 e CYP2D6, já o de *Ilex paraguariensis* inibiu a atividade CYP3A4¹¹.

Farmacovigilância dos fitoterápicos

Em 2003, a OMS propôs a inclusão de plantas medicinais, produtos do sangue e biológicos, dispositivos medicinais e vacinas ao Sistema Internacional de Farmacovigilância no documento denominado de “Orientações sobre Monitorização e Farmacovigilância de Plantas Medicinais”¹².

A farmacovigilância é a ciência e as atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos¹³, enquanto a fitovigilância é a farmacovigilância de produtos que contenham matéria-prima de origem vegetal¹².

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) utiliza dois sistemas informatizados para a notificação de EA, o Notivisa e o VigiMed. O primeiro recebe notificações de incidentes de evento adverso (EA) e queixa técnica (QT) relacionadas ao uso de produtos e de serviços sob vigilância sanitária e o VigiMed recebe notificações relacionadas a eventos adversos a medicamentos (EAM) e vacinas¹⁴.

O principal meio de notificações de reação adversa a medicamento (RAM) é a voluntária, com isso, a subnotificação se torna uma limitação na geração de dados de taxa e frequências das RAM. Segundo a Anvisa, estima-se que somente 5% a 10% das RAM sejam notificadas¹⁵.

A OMS define RAM como qualquer reação nociva e não desejada que ocorra após a administração de um medicamento, em doses comumente usadas pelo homem, para prevenir, diagnosticar e tratar uma doença ou para modificar alguma função biológica¹⁶. Já o EAM tem um sentido mais amplo sobre a exposição ao medicamento e é, portanto, qualquer ocorrência médica indesejável



em paciente em quem haja sido administrado medicamento, sem que necessariamente exista relação causal com o tratamento, podendo ser qualquer sinal desfavorável e não intencional, sintoma ou doença temporalmente associados ao uso do medicamento¹⁷.

Em abril de 2015, a OMS lançou o aplicativo VigiAccess, uma ferramenta eletrônica que permite o acesso e a consulta à base de dados mundial de notificações de suspeitas de RAM - o VigiBase, desenvolvido e administrado pela *Uppsalla Monitoring Center* (UMC), que faz o monitoramento internacional de notificações de EAM pelos setores de farmacovigilância dos seus estados membros¹⁸.

Os países desenvolvidos são responsáveis pela maior parte das notificações de suspeitas de RAM, por consumirem mais medicamentos e por possuírem melhor infraestrutura para monitorar sua segurança. O número de relatos recebidos pelo VigiBase, de junho de 2019 a junho de 2020, foi de quase 23 milhões no final do ano. O número de relatos de casos individuais de países de baixa e média renda foi de 3.156.136¹⁹.

O presente trabalho teve o objetivo de analisar a ocorrência de RAM relacionada ao uso simultâneo de cinco MF: *Ginkgo biloba*, *Hypericum perforatum*, *Matricaria recutita*, *Allium sativum* e *Zingiber officinale*, com outros medicamentos sintéticos, descrevendo as possíveis interações entre IFAV-IFA sintéticos.

MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa que foi realizada em duas etapas.

Primeira etapa da pesquisa

Para a coleta de dados, foram utilizadas as plataformas eletrônicas: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Center for Biotechnology Information* (NCBI/PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Embase (Elsevier). Os descritores em ciências da saúde (DeCS) escolhidos foram: farmacovigilância (*pharmacovigilance*); medicamentos fitoterápicos (*herbal medicine*); interações ervas-drogas (*herb-drug interactions*); efeitos adversos (*adverse effects*). A busca foi conduzida utilizando-se a combinação das palavras-chave, com o operador booleano AND, para combinar os termos. Na Embase, no campo de pesquisa rápida, os termos foram colados e buscados individualmente. Em seguida, foi adicionado AND e, depois, COMBINE para a busca dos termos em conjunto. A combinação dos termos foi: *Herbal Medicine AND Pharmacovigilance; Herb-Drug Interactions AND Adverse effects*.

Outras fontes utilizadas foram: Revista Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia (Visa em Debate), com o objetivo de pesquisar artigos que relataram a taxa de notificação no país, já que, ao se procurar no site da Anvisa, especificamente no Banco de Dados de Alertas (<http://antigo.anvisa.gov.br/alertas>), não foi possível encontrar dados das notificações efetuadas por meio do Notivisa e VigiMed. No sítio

eletrônico da Agência também foram pesquisadas normas relacionadas à farmacovigilância.

Os critérios de inclusão de referências para o desenvolvimento deste trabalho foram: artigos publicados no formato de artigos científicos; artigos publicados na língua inglesa e portuguesa; artigos que abordaram os fitoterápicos, interação medicamentosa e EAM como assunto principal. Já os critérios de exclusão foram: artigos com resumos que não abordassem o tema pretendido; teses, resumos de conferências e trabalhos apresentados em congresso.

Segunda etapa da pesquisa

Após a leitura dos artigos obtidos na primeira etapa, foram selecionadas as espécies vegetais: *Ginkgo biloba*; *Hypericum perforatum*, *Matricaria recutita*, *Allium sativum* e *Zingiber officinale*, por estarem presentes na maioria dos artigos selecionados. A base de dados da SciELO não foi utilizada na segunda etapa da pesquisa devido ao baixo número de artigos encontrados na primeira. A combinação das palavras-chave foi: *Allium sativum AND Herb-Drug Interactions; Hypericum perforatum AND Herb-Drug Interactions; Zingiber officinale AND Herb-Drug Interactions; Ginkgo biloba AND Herb-Drug Interactions; Matricaria recutita AND Herb-Drug Interactions*

O sítio eletrônico da OMS também foi utilizado para a obtenção de materiais informativos sobre farmacovigilância, além de pesquisas no aplicativo VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org>)¹⁸, para obtenção de relatos de RAM no mundo, das referidas espécies vegetais, para posterior análise dessas notificações. No sítio eletrônico da *European Medicines Agency* (EMA - <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-medicinal-products>), foram buscadas monografias das espécies vegetais apontadas na primeira etapa.

O período de buscas na primeira etapa da pesquisa foi compreendido entre 1 e 3 de abril de 2021. Já a segunda etapa foi realizada em 1º de agosto de 2021.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O número de artigos encontrados nas bases de dados eletrônicas e que foram descritos na metodologia desta pesquisa é mostrado na Tabela 1.

Ao final das buscas, foram selecionadas 94 referências, destas foram excluídos 15 artigos, por serem repetidos. Logo após, foi realizada a leitura completa dos 79 artigos, dos quais foram selecionados 36 artigos.

Estudos avaliando as interações envolvendo fitoterápicos

Allium sativum L.

A EMA, em sua monografia de espécies vegetais, classifica o *Allium sativum* (*A. sativum*), conhecido como alho, como um medicamento tradicional à base de plantas para uso nas



Tabela 1. Estratégia de busca e número de artigos encontrados na primeira e segunda etapas da pesquisa.

1° Parte da pesquisa	SciELO	PubMed	BVS	Embase
<i>Herbal medicine AND Pharmacovigilance</i>	5	195	243	736
<i>Herb-Drug Interactions AND Adverse effects</i>	10	1.055	2.075	506
2° Parte da pesquisa		PubMed	BVS	Embase
<i>Allium sativum AND Herb-Drug Interactions</i>	-	118	88	180
<i>Hypericum perforatum AND Herb-Drug Interactions</i>	-	185	329	325
<i>Zingiber officinale AND Herb-Drug Interactions</i>	-	71	46	115
<i>Ginkgo biloba AND Herb-Drug Interactions</i>	-	144	199	340
<i>Matricaria recutita AND Herb-Drug Interactions</i>	-	5	3	10

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde.

indicações especificadas com base exclusivamente no uso de longa data, sendo indicada para o uso como coadjuvante na prevenção da aterosclerose e para alívio dos sintomas de resfriado comum²⁰.

O alho pode inibir ou induzir as enzimas CYP450 do sistema hepático e da gp-P no intestino. Extrato aquoso de alho (0-200 µg/mL) foi testado *in vitro*, em células de hepatócitos humanos, frente a atividade enzimática das CYP2C9 e CYP3A4. Ao final, observou-se inibição da CYP2C9 e nenhum efeito sobre a CYP3A4²¹.

Estudo *in vitro* mostrou interações farmacocinéticas entre indinavir e cápsulas de Viral Choice® contendo 50 mg de alho e demonstrou que o alho foi capaz de diminuir a absorção do indinavir devido à diminuição da sua biodisponibilidade por indução da gp-P²². Outro estudo com extrato de alho em humanos mostrou diminuição das concentrações de medicamentos que são transportados pela gp-P, como: colchicina, digoxina, doxorubicina, quinidina, rosuvastatina, tacrolimus e verapamil. Portanto, estes não devem ser combinados com suplementos de alho, pois podem ocorrer interações²³.

Estudos *in vitro* sugerem que o alho inibe CYP2C9, CYP3A e CYP2D6. A varfarina quando usada junto com suplementos de alho pode aumentar o tempo de sangramento e potencializar a ação da varfarina. Foi relatado que o tempo de coagulação do sangue dobra em pacientes que tomam suplementos de alho junto com a varfarina²⁴.

Estudos *in vivo* mostraram que a administração de 5 mL/kg de suco de alho cru resultou em lesão estomacal que levou à morte de ratos. A administração crônica de 50 mg de alho em pó, por dia, resultou na inibição da espermatogênese em ratos. Estudos em ratos mostraram que o alho em pó, contendo alicina a uma concentração de 200 mg/mL, pode levar a danos celulares significativos no fígado de ratos. O consumo de alho, em 250, 500 e 1.000 mg/kg/dia, levou a deformidades agudas no fígado e tecido pulmonar de ratos. Também a ingestão diária de 1.000 mg/kg resultou em deformidades morfológicas no fígado de ratos, visto por microscópio. Já o extrato de bulbo de alho, nas doses de 300 e 600 mg por 21 dias, levou ao retardo do crescimento de ratos machos e fêmeas²⁵.

Hypericum perforatum L.

O *Hypericum perforatum L.* (*H. perforatum*), também conhecido como erva-de-são-joão ou hipérico, é utilizado como coadjuvante no tratamento em curto prazo de episódios depressivos ligeiros a moderados²⁶.

Um ensaio clínico de fase I envolvendo 12 voluntários saudáveis foi realizado com o objetivo de investigar a interação do fármaco rifampicina com cápsulas de hipérico (Jarsin®, Casella Med, Germany). Estes receberam diferentes doses de hipérico, variando-se a posologia e a duração do tratamento, todos por via oral. Ao final do ensaio, cinco das seis participantes do sexo feminino desenvolveram sintomas dermatológicos e neurológicos em exposição ao sol²⁷.

Enquanto outro estudo controlado, randomizado, cruzado e empregando placebo foi conduzido com 12 participantes saudáveis utilizando a dose de 300 mg de erva-de-são-joão (Li 160, Jarsin 300 mg, Klosterfrau, Berlim, Alemanha; extrato seco de erva-de-são-joão 3-6:1, sendo o solvente de extração metanol 80% e a faixa de hiperforina de 2-6%). O estudo demonstrou que houve a diminuição de 50% da ASC, do T_{1/2} de eliminação, da absorção e o aumento da eliminação de oxicodona quando ocorreu o uso concomitante ao hipérico²⁸.

O hipérico pode afetar a concentração plasmática (CP) de diferentes fármacos que são metabolizados pela família da CYP450, pois induz as CYP3A4, CYP2E1 e CYP2C19, e também pela gp-P. Suas principais interações são com os imunossuppressores, ciclosporina, pois diminui a CP, que pode levar à rejeição de transplantes; redução da eficácia de anticoncepcionais orais (tíbolona), redução da CP dos fármacos antirretrovirais, como, por exemplo: indinavir, nevirapina e anticancerígenos como imatinibe e irinotecano²⁹.

Ensaio clínico randomizado de centro único e utilizando 300 mg de erva-de-são-joão mostrou que o hipérico pode aumentar o efeito antiplaquetário do clopidogrel. Devido a isso, o hipérico pode potencializar a ação do fármaco em pacientes com baixa resposta a ele, quando a terapia é combinada com o hipérico³⁰.



O metabolismo da varfarina gera dois enantiômeros, a R-varfarina, que é metabolizada principalmente pelas CYP1A2 e 3A4, e a S-varfarina, mais potente, que é metabolizada pela CYP2C19A. Ensaio clínico mostrou que o hipérico induz a eliminação aparente da S e R-varfarina, levando a uma redução significativa no índice racêmico e no efeito farmacológico da varfarina e, conseqüentemente, ao aumento do tempo de protrombina³¹.

Zingiber officinale Roscoe

Na União Europeia (EU), os medicamentos à base de *Zingiber officinale Roscoe* (*R. officinale*), mais conhecido como gengibre, são utilizados para a prevenção de náuseas e vômitos na cinetose e baseiam-se na sua utilização bem estabelecida. Já em casos de sintomas de enjoo, queixas ligeiras que afetam o estômago ou os intestinos, o tratamento é baseado na sua utilização tradicional. Em relação ao uso do gengibre na forma em pó, foram identificados alguns EAM com uma única dose, como: desconforto abdominal (uso de 1.500 mg) e eructação, arrotos (uso de 1.000 mg). Quando envolvia mais de uma dose de 1.050 mg, pelo período de três semanas, observou-se o aparecimento de dispepsia (azia) e náuseas³².

O gengibre em pó inibe significativamente as atividades CYP3A4, CYP2C9 e gp-P *in vitro*, em concentrações de 4,0, 1,0 e 5,1 g/mL o que pode resultar na redução de sua efetividade e no aumento da toxicidade dos fármacos que utilizam essas vias³³. Outro estudo *in vitro* empregando microssomas hepáticos humanos avaliou a interação do extrato aquoso-etanoico de gengibre (0,05-5,00 µg/mL) no metabolismo de fármacos mediados pelo sistema CYP. Os inibidores seletivos utilizados foram: furafylline (CYP1A2), metoxaleno (CYP2C9), sulfaphenazole (CYP2C9), ticlopidine (CYP2C19), quinidine (CYP2D6) e cetoconazol (CYP3A4). Ao final do estudo, o hipérico inibiu a CYP2C19³⁴.

Em estudo realizado com 20 voluntários saudáveis, foram administrados 5 g de pó seco de gengibre por dia, com o uso concomitante de varfarina. Ao final, observou-se redução significativa da agregação plaquetária em todos os voluntários. O gengibre inibe a síntese de tromboxano A₂ (TxA₂) e estimula a síntese de prostaciclina, que afetam negativamente a agregação plaquetária. O uso prolongado e contínuo do gengibre em grandes quantidades pode aumentar o risco de sangramento em pacientes que fazem uso de terapia crônica com a varfarina³⁵.

Estudo com animais avaliou as possíveis interações entre o pó de gengibre seco e paracetamol, e observou que o efeito anti-nociceptivo do paracetamol aumentou, melhorando o distúrbio cognitivo ligado à percepção da dor²⁹.

Matricaria recutita L.

A *Matricaria recutita L.* (*M. recutita*) da família Asteraceae, mais conhecida como camomila, tem ação terapêutica para ferimentos leves, tosse, frio e para distúrbios da boca, garganta, pele e gastrointestinais. A planta apresenta como principais substâncias constituintes e que dão sua característica: óleo essencial (α -bisabolol, óxido bisabolol e camazuleno), flavonoides

(apigenina-7-glicosídeo apigenina e luteolina), lactonas sesquiterpênicas (matricina), cumarinas e ácidos fenólicos³⁶.

A administração oral de 250 mg/kg de apigenina pode aumentar a ASC e prolongar o tempo máximo (T_{máx}) do fármaco venlafaxina, utilizado na depressão, quando há o uso concomitante destes. Quando utilizada com o raloxifeno para osteoporose pós-menopausa, pode aumentar a sua biodisponibilidade e diminuir seu metabolismo de primeira passagem. Além disso, agiu sinergicamente com a ceftazidima, revertendo a resistência da bactéria *Enterobacter cloacae* à cefalosporina. Por fim, a apigenina melhora a eficácia da aspirina na inibição da agregação plaquetária, suprimindo parcialmente a via TxA₂ *ex vivo*, mostrando que a apigenina tem um potencial de interagir com outros fármacos³⁷.

Estudo conduzido em Israel com 299 pacientes mostrou potencial de interação do chá de gengibre com o CYP3A4, o que pode ter levado à elevação e à toxicidade da ciclosporina, imunossupressor, devido à inibição do CYP3A4, em um paciente³⁸.

Em estudo *in vivo* com ratos machos com peso variando entre 180 e 220 g, foi avaliada a capacidade de interação do paclitaxel, usado em tratamento de câncer, com a apigenina (10, 20 e 40 mg/kg) por 15 dias consecutivos. Observou-se aumento da ASC, t_{1/2} e nas C_{Máx} de forma dose dependente. Assim, foi possível observar aumento na biodisponibilidade do paclitaxel coadministrado com apigenina devido à inibição do CYP3A4 e da bomba de efluxo gp-P na mucosa intestinal de ratos³⁹.

Ginkgo biloba L.

Duas substâncias que fazem parte da folha de *Ginkgo biloba* (Gb) são os flavonoides e as terpenolactonas. Os flavonoides são representados por 20 compostos, entre eles os derivados heterosídeos de flavonoides, com atividade captadora de radicais livres, e biflavonóis. Já as terpenolactonas (diterpenos: ginkgolídeos A, B, C, J) estão relacionadas à capacidade de inibir o fator de agregação plaquetária⁴⁰.

Um estudo *in vitro* usando microssoma hepático de rato demonstrou que o extrato de Gb (EGb 761, continha 24% de flavonoides e 6% terpenolactonas) aumentou significativamente a conversão de clopidogrel em seu metabólito ativo. As doses utilizadas de ginkgo durante o estudo foram: 4 mg/kg, 20 mg/kg e 100 mg/kg. Ao final do experimento, houve a diminuição significativa da C_{máx} e da ASC do fármaco devido a inibição da gp-P pelo ginkgo⁴¹.

O estudo *in vitro* com células de hepatócitos humanos utilizando o extrato hidrolisado de Gb (10-100 mM em concentração de terpenolactonas) causou a inibição da 6 α -hidroxilação dependente da dose de Gb, por inibição da CYP2C8⁴². Em humanos, o paclitaxel é metabolizado principalmente por 6 α -hidroxilação, mediada pela enzima CYP2C8.

Um estudo *in vitro*, que durou 25 dias, avaliou o extrato de ginkgo (Seredrin®, Bioplanta Arzneimittel GmbH, lote nº 3090103) na inibição de CYP3A4 e gp-P. A atividade da enzima foi determinada pela formação 6-B hidroxilação testosterona



e o cetoconazol aplicado como inibidor de controle positivo para CYP3A4. Por outro lado, a inibição do transporte de gp-P foi quantificada pelo acúmulo intracelular de digoxina no intestino delgado e o verapamil aplicado como inibidor de controle positivo para a gp-P. Ao final do experimento, o ginkgo inibiu a CYP3A4 e também foi um potente inibidor da gp-P no transporte intracelular de digoxina⁴³.

O estudo *in vivo* empregando ratos avaliou a interação farmacocinética entre o extrato aquoso de Gb e a carbamazepina. Dois grupos de animais foram utilizados, cada um contendo seis ratos. Ao final do experimento, houve uma queda significativa na ASC e C_{max} nos dois grupos, evidenciando redução na biodisponibilidade e aumento da taxa de eliminação da carbamazepina pelo organismo⁴⁴.

Estudo realizado com dez homens voluntários saudáveis objetivou testar a influência da administração oral repetida de EGb nas enzimas CYP2C9 e CYP3A4. Durante o estudo foram utilizadas sondas de enzimas CYP2C9 com tolbutamida (125 mg) e sonda de enzima CYP3A4 com midazolam (8 mg), administradas oralmente, antes e depois da ingestão de comprimidos EGb 761 (360 mg/dia), com seus extratos padronizados em 24% de flavonoides e 6% terpenolactonas, por 28 dias. Os voluntários receberam 75 g de glicose após a dosagem de tolbutamida, antidiabético. As CP do fármaco e os níveis de glicose foram medidos. A ASC para tolbutamida, após a ingestão de EGb, foi 16% menor do que antes da ingestão de EGb. O tratamento com EGb tendia a minimizar o efeito da redução da glicemia, pela ação da tolbutamida no sangue. A ASC para midazolam foi aumentada em 25% pela ingestão de EGb e a liberação oral foi reduzida em 26%⁴⁵.

O Gb pode inibir a CYP3A4 e induzir as CYP2B6, CYP2C19 e CYP3A4. Por exemplo, um paciente de 47 anos infectado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e que recebeu terapia antirretroviral com efavirenz por 10 anos apresentou falha terapêutica em seu tratamento. Nesse caso, acredita-se que os terpenoides presentes no Gb podem ter causado a indução da CYP3A4 ou gp-P. Portanto, a diminuição dos níveis plasmáticos de efavirenz, neste caso clínico particular, também pode ter sido causada pela indução de gp-P⁴⁶.

Um caso de hemorragia intracerebral envolveu um paciente de 78 anos, após o uso concomitante de varfarina e de um medicamento fitoterápico à base de ginkgo. Outro exemplo de uma possível interação envolveu uma mulher de 33 anos que desenvolveu hematomas subdurais bilaterais e teve tempo de sangramento prolongado, que se normalizou quando o ginkgo parou de ser consumido⁴⁷.

O uso de ginkgo e nifedipina, antagonista do canal de cálcio, pode aumentar a frequência de EAM causadas pelo uso do fármaco nifedipina, como cefaleia, rubor e edema de tornozelo, desmaio e taquicardia. Em ensaio clínico aberto, o uso do extrato de ginkgo provocou aumento na CP da nifedipina de aproximadamente 29%, possivelmente pela interação do ginkgo com a nifedipina e que levou a inibição da enzima CYP3A4⁴⁸.

Notificações de fitoterápicos

No sítio eletrônico da Revista Visa em Debate, foram encontrados dois artigos que trataram sobre o número de notificações recebidas pela Anvisa. O primeiro demonstrou que, no período de janeiro de 1999 a março de 2009, 20 mil notificações foram realizadas, com EAM. Das 20 mil notificações registradas, 165 eram de EA relacionados às plantas medicinais e/ou fitoterápicos. No entanto, foi analisado e identificado que algumas notificações continham mais de um EAM relatado, em uma única notificação, que equivale a 77 das notificações com mais de um EAM relatado. Das 165 notificações, 71 (43%) eram casos suspeitos diretos; seis (4%) eram suspeitos indiretos e 88 (53%) relatos de mais de uma RAM nesse período. A gravidade de EAM relatados foram 20% como graves e três óbitos¹².

O segundo coletou dados no período de 2008 a 2012, quando foram registradas 50.824 notificações referentes a medicamentos. Entre essas, 399 foram de produtos com uma ou mais plantas em sua composição e estavam notificadas como medicamentos, sendo excluídas do estudo aquelas que não possuíam descrição do produto, da substância ativa ou continham apenas princípios ativos isolados. Nas 399 notificações, dez (2,5%) eram de EA e 389 (97,5%), de QT. Já as outras categorias de medicamentos apresentaram 27.082 (54,0%) QT e 23.343 (46,0%) EA⁴⁹.

Subnotificações

Uma explicação pode estar ligada a questões culturais, pois as pessoas veem esses produtos como algo inofensivo e que, por serem naturais, são bons. Isso, de certa maneira, gera uma falsa segurança em relação à utilização correta desses. Além disso, a escassa quantidade de notificações dos EA causada por eles não gera informações suficientes sobre o assunto, o que dificulta ainda mais a aplicação de um sistema de farmacovigilância eficaz para esses produtos.

As subnotificações implicam potencial aumento dos custos para o sistema de saúde, pois podem acarretar RAM graves. Isso poderia ser evitado se a cultura de notificação fosse implementada entre os profissionais de saúde e na população aplicável ao uso de qualquer medicamento. Por isso, faz-se urgente discutir essas questões, para ser possível ampliar a consciência do uso seguro e racional de medicamentos, sejam eles fitoterápicos ou não.

Na Tabela 2 é possível ver as notificações recebidas das espécies vegetais *G. biloba*, *H. perforatum*; *M. recutita*, *A. sativum*, *Z. officinale*, pela UMC, relacionadas ao uso e aos relatos de RAM de acordo com a idade.

As doenças mais frequentes associadas ao uso de fitoterápicos foram: acidente vascular cerebral (AVC), seguido de câncer, doenças cardíacas e artrite. Uma possível explicação para a procura dos fitoterápicos seria a de que os tratamentos dessas doenças são desafiadores, e a cura e recuperação completa não são garantidas, com isso há uma esperança vinda da natureza⁵⁰.

Apesar das baixíssimas taxas de notificações de RAM, a comercialização de produtos fitoterápicos vem crescendo, o que leva

**Tabela 2.** Relatos de reações adversas a medicamentos (RAM) em relação à idade, envolvendo espécies vegetais realizadas no mundo no período de 1971 a agosto de 2021.

Idade	<i>G. biloba</i>		<i>H. perforatum</i>		<i>M. recutia</i>		<i>A. sativum</i>		<i>Z. officinale</i>	
	R	%	R	%	R	%	R	%	R	%
0-27 dias	17	0	5	0	1	1	1	0	0	0
28 dias a 23 meses	2	0	2	0	32	25	2	1	0	0
2 - 11 anos	8	0	7	0	5	4	10	5	11	5
12 - 17 anos	19	0	33	1	0	0	4	2	9	4
18 - 44 anos	371	8	633	27	20	16	45	20	55	23
45 - 64 anos	1.221	26	589	25	15	12	58	26	69	29
65 - 74 anos	918	20	144	6	9	7	28	13	30	13
≥ 75 anos	1.182	25	102	4	8	6	25	11	27	11
Desconhecido	905	20	832	35	37	29	47	21	36	15
Total	4.643		2.344		127		220		237	

Fonte: VigiAccess - World Health Organization (WHO), 2021.

R: relatos; G.: *Ginkgo*; H.: *Hypericum*, M.: *Matricaria*; A.: *Allium*; Z.: *Zingiber*.**Tabela 3.** Relatos de reações adversas a medicamentos (RAM) por continente envolvendo espécies vegetais no período de 1971 a agosto de 2021, no mundo.

Espécies	África		Américas		Ásia		Europa		Oceânia		Total
	R	%	R	%	R	%	R	%	R	%	
<i>G. biloba</i>	37	1	190	4	1.940	42	2.403	52	73	2	4.643
<i>H. perforatum</i>	4	0	191	8	131	6	1.911	81	110	5	2.347
<i>M. recutia</i>	9	7	14	11	6	5	96	76	2	2	127
<i>A. sativum</i>	43	20	56	25	12	5	68	31	41	19	220
<i>Z. officinale</i>	26	11	66	28	58	24	45	19	42	18	237
Total	119		517		2.147		4.523		267		

Fonte: VigiAccess - World Health Organization (WHO), 2021.

R: relatos; G.: *Ginkgo*; H.: *Hypericum*, M.: *Matricaria*; A.: *Allium*; Z.: *Zingiber*.

a crer que grande parte dos EAM fitoterápicos podem não estar sendo notificados, gerando possível subnotificação dessas informações a nível mundial. Na Tabela 3 é possível observar que, de 1971 a 2021, só houve 4.643 relatos de RAM envolvendo o *G. biloba* em todos os países que fazem parte da OMS, o que implica dizer que, no mundo, no período de 30 anos, só foram relatados 4.643 RAM envolvendo o uso de *G. biloba*. O mesmo acontece com *H. perforatum* L. (2.347 relatos), *M. recutita* L. (127 relatos), *A. sativum* L. (220 relatos) e *Z. officinale* Roscoe (237 relatos).

Conforme visto na Tabela 3, a Europa é o continente que mais notifica (4.523 relatos no total), convergindo para o mesmo perfil visto anteriormente em países desenvolvidos, que é o maior consumo de medicamentos, por possuírem maior poder aquisitivo e infraestrutura para monitorar sua segurança. Com a falta de relação dos EAM com o uso de tais produtos, não há dados suficientes para essas correlações, o que gera atraso no sistema de farmacovigilância para esses produtos.

No Brasil, a Rede Sentinela é a grande responsável pelos números expressivos de notificações de incidentes, EA e QT relacionados ao uso de produtos e de serviços sob vigilância sanitária.

Por ela, em 2016, foram realizadas 184.331 (43%) do total de 426.847 notificações de EAM. As notificações restantes foram realizadas por profissionais de saúde (31.844), por empresas (44.884), por cidadãos (16), por estabelecimentos de assistência à saúde (2.782) e outras categorias notificadoras (162.990)⁵¹. Isso demonstra o importante papel que os hospitais sentinelas representam nas notificações, com quase metade das notificações realizadas em 2016. Realça também a importância dos profissionais de saúde no processo de notificação por meio dos hospitais sentinelas, visto que são os maiores responsáveis pelas notificações dentro do ambiente hospitalar.

A probabilidade de ocorrência de EAM decorrentes de interações de fitoterápicos com medicamentos contendo IFA sintéticos consumidos pela população idosa é significativa, pois estes indivíduos fazem uso da polifarmácia. Entender e prever as possíveis interações farmacocinéticas, farmacodinâmicas e as RAM é extremamente importante para evitar e prevenir essas ou mesmo falha terapêutica⁵². Na Tabela 4, estão as RAM mais frequentes relatadas pela OMS referentes a algumas espécies vegetais.

Alguns fatores podem contribuir para a subnotificação das RAM dos fitoterápicos, dentre eles o não relato ao médico do uso de



Tabela 4. Alguns relatos de reações adversas a medicamentos (RAM) de espécies vegetais entre o período de 1971 a agosto de 2021.

RAM	<i>G. biloba</i>	<i>H. perforatum</i>	<i>M. recutia</i>	<i>A. sativum</i>	<i>Z. officinale</i>
Náusea	318	142	4	10	15
Dispepsia	176	31	-	9	19
Diarreia	157	82	11	9	17
Constipação	55	12	2	4	2
Desconforto abdominal	115	84	5	3	18
Palpitações	83	56	4	4	4
Ansiedade	27	72	1	3	1
Dispneia	71	31	8	8	8
Zumbido	87	8	-	1	2
Deficiência visual	34	25	1	3	2
Fadiga	68	119	2	2	4
Interação medicamentosa	65	115	4	13	13
Tontura	569	121	4	8	6
Insônia	83	56	-	4	6
↓ Resposta terapêutica	7	22	-	-	3
Dor de cabeça	457	136	-	4	13
Hipotensão	29	10	-	11	2
↑ Pressão arterial	47	25	-	1	1
Artralgia	30	20	-	-	3
Hepatite	19	12	-	1	-
Icterícia	20	7	-	2	1
Prurido	390	89	5	11	8
Hemorragia	26	21	3	18	5
Hematúria	13	1	-	2	3
Sangramento intermenstrual	4	40	-	-	-
Lesão renal aguda	10	3	-	2	1
Hipersensibilidade	47	31	9	2	5
Choque anafilático	6	3	-	-	2
Morte	7	4	-	-	-

Fonte: VigiAccess - World Health Organization (WHO), 2021.

RAM: reações adversas a medicamentos; G.: *Ginkgo*; H.: *Hypericum*, M.: *Matricaria*; A.: *Allium*; Z.: *Zingiber*.

fitoterápicos pelo usuário, pois não consideram os fitoterápicos como medicamentos⁵³.

Estudo brasileiro investigou o uso de remédios caseiros por usuários da Atenção Primária à Saúde (APS) do município de Blumenau, em Santa Catarina, por meio de questionário respondido por 701 pessoas. Desse questionário, 151 pessoas (21,9%) usavam remédios caseiros com frequência, sendo as mais utilizadas erva-cidreira, camomila, hortelã, limão e boldo. Os locais de obtenção das plantas foram: 76 (51,0%) pessoas pegavam no quintal de casa, 19 (12,8%) com amigos, familiares ou vizinhos, 14 (9,4%) comprava em farmácias e 36 (24,2%) em mercado/loja de produtos naturais. Somente quatro (2,7%) entrevistados relataram obter plantas na unidade de saúde. A sua principal forma de preparo era como chá (87,4%)⁵⁴.

A APS é a porta de entrada do SUS. Após a publicação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) em 2006, foi observado aumento no uso de práticas terapêuticas

alternativas apoiadas por políticas no âmbito do SUS, em particular o uso de plantas medicinais e de fitoterápicos⁵⁵.

Quanto às plantas da *Renissus* e suas possíveis interações com IFA sintéticos de baixo índice terapêutico e uso crônico, principalmente pela população idosa, as espécies presentes na lista podem interferir no metabolismo de primeira passagem (enzimas CYP), segunda passagem (GSH e UGT) e na atividade de gp-P no organismo⁶. Tais interações estão resumidas na Tabela 5.

Conforme também visto na Tabela 5, aproximadamente metade das plantas medicinais contidas no *Renissus* não possuem dados farmacocinéticos e a maioria dos estudos realizados foi realizado *in vitro*. Na literatura científica há poucos relatos sobre interações IFAV-IFA sintéticos entre os medicamentos essenciais prescritos no SUS. Nesse contexto, seria importante a realização de mais estudos farmacocinéticos e mais dados de farmacovigilância para determinar sua importância clínica⁶.



Tabela 5. Espécie vegetal da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (Renisus) que apresentam efeitos relatados nas enzimas CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4), níveis de GSH, UGT e atividade da gp-P.

Espécies vegetais	GSH	UGT	gp-P	1A2	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4
<i>Achillea millefolium</i>	+		-						
<i>Allium sativum</i>	+	+	+	+	- / +	-	SE	-	- / SE
<i>Aloe vera/Aloe barbadensis</i>	- / +								
<i>Anacardium occidentale</i>	+								
<i>Baccharis trimera</i>	-								
<i>Bauhinia forficata</i>	-								
<i>Bauhinia variegata</i>	+								
<i>Calendula officinalis</i>	+								
<i>Chamomilla recutita</i>	+								-
<i>Croton cajucara</i>	+								
<i>Curcuma longa</i>	+	-	SE	+				SE	SE
<i>Cynara scolymus</i>	+ / SE								
<i>Eucalyptus globulus</i>				-	-	-	-		-
<i>Foeniculum vulgare</i>	+								-
<i>Glycine max</i>	+			-				SE	
<i>Ruta graveolens</i>	+								
<i>Harpagophytum procumbens</i>				- / SE	- / SE	SE	- / SE		- / SE
<i>Mentha piperita</i>	+			--	-	-	-		-
<i>Mentha pulegium</i>	+								
<i>Mikania glomerata</i>	SE								
<i>Momordica charantia</i>	+			--				-	-
<i>Phyllanthus amarus</i>	-			-			-	-	-
<i>Phyllanthus niruri</i>	+								
<i>Phyllanthus urinaria</i>	+							-	
<i>Psidium goiaba</i>	+								
<i>Punica granatum</i>	+ / -			-	-		-	-	-
<i>Trifolium pratense</i>				-	-	-	-		-
<i>Uncaria tomentosa</i>									-
<i>Zingiber officinale</i>	+ / SE				-				-

Fonte: Mazzari e Prieto⁶.

GSH: glutatona; UGT: glucoronidação; gp-P: glicoproteína P; (-): inibição; (+): indução; SE: sem efeito; em branco: sem relatos.

As interações entre os IFAV-IFA sintéticos ocorrem devido à característica complexa presente nos fitoterápicos que facilita possíveis interações químicas. Estas impactam na atividade farmacológica, nos níveis sanguíneos, no metabolismo ou na toxicidade dos fármacos. Um fitoterápico pode conter mais de 150 ingredientes, o que dificulta a identificação do que causou os EAM e suas interações³⁶.

CONCLUSÕES

Diante da subnotificação de RAM fitoterápicos, é grande a preocupação quanto à segurança em relação à interação IFAV-IFA sintéticos usados na prática clínica, principalmente com medicamentos de baixos índices terapêuticos. Essas interações podem ser do tipo farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas, levando a

alterações da eliminação e toxicidade aos medicamentos utilizados pelos pacientes. A identificação de IFA sintéticos que interagem com IFAV tem implicações importantes no desenvolvimento de novos fármacos, principalmente quando são metabolizados pelas enzimas da família CYP450 ou sofrem a ação de transportadores de efluxo como a gp-P.

Em muitos casos, os pacientes pensam que os fitoterápicos, por serem produtos naturais, são seguros, não achando necessário mencioná-los durante a consulta do profissional de saúde/prescritor, nem mesmo as doses. Devido a isso, é bastante provável que as interações IFAV-IFA sintéticos sejam significativamente subnotificadas e ocorram com bastante frequência e, nos casos mais leves, nem sejam percebidos. Assim, a constante atualização dos usuários do SUS por profissionais de saúde podem



contribuir positivamente para percepção de possíveis interações entre IFAV-IFA sintéticos, para que elas possam ser notificadas à Anvisa.

Sobre RAM contendo IFAV de *Ginkgo biloba*, *Hypericum perforatum*, *Matricaria recutita*, *Allium sativum* e *Zingiber officinale*, foram relatados 7.571 no mundo, classificados por continente, no período de 1971 a agosto de 2021, bem como lista de espécies vegetais da lista do Renisus que apresentam efeitos relatados nas enzimas CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4), níveis de GSH, UGT e atividade da gp-P.

A notificação de EAM deve ser estimulada em relação a todos os medicamentos e, principalmente, em relação aos fitoterápicos,

visto que a ideia de que porque eles vêm da natureza e não fazem mal deve ser desconstruída. Destaca-se ainda a importância de sensibilizar a população e os profissionais de saúde de que o uso de fitoterápicos deve ser relatado nas consultas, bem como estimular a prática da notificação de EAM pelos cidadãos.

Portanto, a notificação de EAM contribui para a prevenção de futuras RAM ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos, por meio das ações dos envolvidos nos diferentes níveis do sistema de saúde. Portanto, a consulta e a leitura dos alertas publicados pela Anvisa em seu sítio eletrônico devem ser estimuladas em toda a população e nos profissionais de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Mamindla S, Prasad KVSRG, Koganti B. Herb-drug interactions: an overview of mechanisms and clinical aspects. *Int J Pharm Sci Res.* 2016;7(9):3576-86. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7\(9\).3576-86](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7(9).3576-86)
2. Silva JD, Passos MMB, Simas NK, Santos MIS. Qualidade das bulas de fitoterápicos no Brasil. *Vigil Sanit Debate.* 2016;4(2):56-64. <https://doi.org/10.3395/2317-269x.00677>
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. *Diário Oficial União.* 14 maio 2014.
4. Ministério da Saúde (BR). *Relação nacional de medicamentos essenciais (Rename) 2020.* Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
5. Ministério da Saúde (BR). *Renisus: relação nacional de plantas medicinais de interesse ao SUS. Espécies vegetais.* Brasília: Ministério da Saúde; 2009[acesso 11 ago 2021]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/07/renisus.pdf>
6. Mazzari AL, Prieto JM. Herbal medicines in Brazil: pharmacokinetic profile and potential herb-drug interactions. *Front Pharmacol.* 2014;5(162):1-12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00162>
7. Mazzari ALDA, Milton F, Frangos S, Carvalho ACB, Silveira D, Neves FAR et al. *In vitro* effects of four native brazilian medicinal plants in CYP3A4 mRNA gene expression, glutathione levels, and p-glycoprotein activity. *Front Pharmacol.* 2016;7(265):1-12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00265>
8. Meng Q, Liu K. Pharmacokinetic interactions between herbal medicines and prescribed drugs: focus on drug metabolic enzymes and transporters. *Curr Drug Metab.* 2014;15(8):791-807. <https://doi.org/10.2174/1389200216666150223152348>
9. Butterweck V, Derendorf H. Potential of pharmacokinetic profiling for detecting herbal interactions with drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(6):383-97. <https://doi.org/10.2165/00003088-200847060-00003>
10. Moreira DD, Teixeira SS, Monteiro MH, Oliveira AC, Paumgartten FJ. Traditional use and safety of herbal medicines. *Rev Bras Farmacogn.* 2014;24(2):248-57. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2014.03.006>
11. Feltrin C, Farias IV, Sandjo LP, Reginatto FH, Simões CMO. Effects of standardized medicinal plant extracts on drug metabolism mediated by CYP3A4 and CYP2D6 enzymes. *Chem Res Toxicol.* 2020;33(9):2408-19. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00182>
12. Nicolettil MA, Itoll RK, Fukushimall AR, Leandro AC. Farmacovigilância de drogas vegetais e seus derivados: uma ação necessária e já iniciada para a segurança do paciente, no contexto do uso racional de medicamentos. *Vigil Sanit Debate.* 2015;3(2):136-43. <https://doi.org/10.3395/2317-269x.00254>
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *Farmacovigilância.* Brasília: Ministério da Saúde; 2021[acesso 7 abr 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia>
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *Boletim de farmacovigilância no 5.* Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *7º boletim de farmacovigilância: subnotificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos.* Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019
16. World Health Organization – WHO. *The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products.* Geneva: World Health Organization; 2002.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *Resolução RDC Nº 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as boas práticas de farmacovigilância para detentores de registro de medicamento de uso humano, e dá outras providências.* *Diário Oficial União.* 29 jul. 2020.
18. World Health Organization - WHO. *VigiAccess.* 2021[acesso 12 ago 2021]. Disponível em: <http://www.vigiaccess.org/>
19. Uppsala Monitoring Centre - UMC. *Annual report: July 2019- June 2020.* Uppsala: Uppsala Monitoring Centre; 2020.



20. European Medicines Agency - EMA. Assessment report on *Allium sativum* L., bulb. London: European Medicines Agency; 2017.
21. Ho BE, Shen DD, McCune JS, Bui T, Risler L, Yang Z, Ho RJ. Effects of garlic on cytochromes P450 2C9- and 3A4-mediated drug metabolism in human hepatocytes. *Sci Pharm*. 2010;78(3):473-81. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1002-11>
22. Calitz C, Gouws C, Viljoen J, Steenekamp J, Wiesner L, Abay E et al. Herb-drug pharmacokinetic interactions: transport and metabolism of indinavir in the presence of selected herbal products. *Molecules*. 2015;20(12):22113-27. <https://doi.org/10.3390/molecules201219838>
23. Asher GN, Corbett AH, Hawke RL. Common herbal dietary supplement-drug interactions. *Am Fam Physician*. 2017;96(2):101-7.
24. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evid Alternat Med*. 2014;2014(957362):1-18. <https://doi.org/10.1155/2014/957362>
25. El-Saber Batiha G, Beshbishy AM, Wasef LG, Elewa YHA, Al-Sagan AA, El-Hack MEA et al. Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): a review. *Nutrients*. 2020;12(3):1-21. <https://doi.org/10.3390/nu12030872>
26. European Medicines Agency - EMA. European union herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba (well-established and traditional use). London: European Medicines Agency; 2021.
27. Hohmann N, Maus A, Carls A, Haefeli WE, Mikus G. St. John's wort treatment in women bears risks beyond pharmacokinetic drug interactions. *Arch Toxicol*. 2016;90(4):1013-5. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1532-7>
28. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Neuvonen M, Laine K, Neuvonen PJ et al. St John's wort greatly reduces the concentrations of oral oxycodone. *Eur J Pain*. 2010;14(8):854-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.12.007>
29. Izzo AA. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Med Princ Pract*. 2012;21(5):404-28. <https://doi.org/10.1159/000334488>
30. Hu Y, Wang J. Interactions between clopidogrel and traditional chinese medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(3):491-9. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01945-3>
31. Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ, Mazzitello C, Ciriaco M, Esposito S et al. *Hypericum perforatum*: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. *Phytother Res*. 2014;28(5):643-55. <https://doi.org/10.1002/ptr.5050>
32. European Medicines Agency - EMA. Assessment report on *Zingiber officinale* roscoe, Rhizoma. London: European Medicines Agency; 2012.
33. Kimura Y, Ito H, Hatano T. Effects of mace and nutmeg on human cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *Biol Pharm Bull*. 2010;33(12):1977-82. <https://doi.org/10.1248/bpb.33.1977>
34. Kim IS, Kim SY, Yoo HH. Effects of an aqueous-ethanolic extract of ginger on cytochrome P450 enzyme-mediated drug metabolism. *Pharmazie*. 2012;67(12):1007-9.
35. Marx W, McKavanagh D, McCarthy AL, Bird R, Ried K, Chan A et al. The Effect of ginger (*Zingiber officinale*) on platelet aggregation: a systematic literature review. *PLoS One*. 2015;10(10):1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141119>
36. European Medicines Agency - EMA. Assessment report on *Matricaria recutita* L., flos and *Matricaria recutita* L., aetheroleum. London: European Medicines Agency; 2016.
37. Tang D, Chen K, Huang L, Li J. Pharmacokinetic properties and drug interactions of apigenin, a natural flavone. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(3):323-30. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1251903>
38. Colombo D, Lunardon L, Bella G. Cyclosporine and herbal supplement interactions. *J Toxicol*. 2014;2014(145325):1-6. <https://doi.org/10.1155/2014/145325>
39. Kumar KK, Priyanka L, Gnananath K, Babu PR, Sujatha S. Pharmacokinetic drug interactions between apigenin, rutin and paclitaxel mediated by P-glycoprotein in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2015;40(3):267-76. <https://doi.org/10.1007/s13318-014-0203-z>
40. Silva AC, Leitão JMR. Drug interactions associated to *Ginkgo biloba* L.: literature review. *Res Soc Dev*. 2021;10(6):1-8. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i6.15535>
41. Deng Y, Mo YF, Chen XM, Zhang LZ, Liao CF, Song Y. Effect of *Ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics and metabolism of clopidogrel in rats. *Phytother Res*. 2016;30(11):1886-92. <https://doi.org/10.1002/ptr.5691>
42. Etheridge AS, Kroll DJ, Mathews JM. Inhibition of paclitaxel metabolism *in vitro* in human hepatocytes by *Ginkgo biloba* preparations. *J Diet Suppl*. 2009;6(2):104-10. <https://doi.org/10.1080/19390210902861817>
43. Hellum BH, Nilsen OG. *In vitro* inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein-mediated transport by trade herbal products. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102(5):466-75.
44. Fong SY, Gao Q, Zuo Z. Interaction of carbamazepine with herbs, dietary supplements, and food: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013(898261):1-15. <https://doi.org/10.1155/2013/898261>
45. Uchida S, Yamada H, Li XD, Maruyama S, Ohmori Y, Oki T et al. Effects of *Ginkgo biloba* extract on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and midazolam in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(11):1290-8. <https://doi.org/10.1177/0091270006292628>
46. Wiegman DJ, Brinkman K, Franssen EJ. Interaction of *Ginkgo biloba* with efavirenz. *AIDS*. 2009;23(9):1184-5. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32832c412b>
47. Lim JW, Chee SX, Wong WJ, He QL, Lau TC. Traditional chinese medicine: herb-drug interactions with aspirin. *Singapore Med J*. 2018;59(5):230-9. <https://doi.org/10.11622/smedj.2018051>



48. Alexandre RF, Bagatini F, Simões CMO. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng. *Rev Bras Farmacogn*. 2008;18(1):117-26. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000100021>
49. Limal LO, Vosgeral MZS, Gomes EC. Farmacovigilância no Brasil: perfil das notificações de produtos à base de espécies vegetais. *Vig Sanit Debate*. 2015;3(1):105-15. <https://doi.org/10.3395/2317-269x.00248>
50. Rashrash M, Schommer JC, Brown LM. Prevalence and predictors of herbal medicine use among adults in the United States. *J Patient Exp*. 2017;4(3):108-3. <https://doi.org/10.1177/2374373517706612>
51. Teixeira APCP, Leitão LO, Barbosa PFT, Cammarota DMO, Rocha VLC. Perfil de estabelecimentos de saúde brasileiros participantes da rede sentinela. *Vigil Sanit Debate*. 2017;5(4):88-93. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01006>
52. Auxtero MD, Chalante S, Abade MR, Jorge R, Fernandes AI. Potential herb-drug interactions in the management of age-related cognitive dysfunction. *Pharmaceutics*. 2021;13(1):1-70. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010124>
53. Shaw D, Graeme L, Pierre D, Elizabeth W, Kelvin C. Pharmacovigilance of herbal medicine. *J Ethnopharmacol*. 2012;140(3):513-8. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.01.051>
54. Zeni ALB, Parisotto AV, Mattos G, Helena ETS. Utilização de plantas medicinais como remédio caseiro na atenção primária em Blumenau, Santa Catarina, Brasil. *Cienc Saúde Coletiva*. 2017;22(8):2703-12. <https://doi.org/10.1590/1413-81232017228.18892015>
55. Melro JCL, Fonseca SA, Silva Júnior JM, Franco SPB, Souza MA, Pimentel YFC et al. Ethnorigid study of medicinal plants used by the population assisted by the “programa de saúde da família” (family health program) in Marechal Deodoro - AL, Brazil. *Braz J Biol*. 2020;80(2):410-23. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.214039>
56. Gouws C, Hamman JH. What are the dangers of drug interactions with herbal medicines? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(3):165-7. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1733969>

Contribuição dos Autores

Roxo APS - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise interpretação dos dados e redação do trabalho. Macedo EV - Concepção, planejamento (desenho do estudo) e redação do trabalho. Mourão SC, Barros TG, Araújo EM - Interpretação dos dados e redação do trabalho. Peregrino CAF, Salles MM - 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. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Panorama das notificações de eventos adversos e queixas técnicas em máscaras

Panorama of notifications about adverse events and technical complaints related to facemasks

RESUMO

Rafael Christian de Matos^{1,*} 

Adriane Zacarias Nunes^{II} 

Elisângela Alves Silva^{II} 

Edilânia Castro Dias^{II} 

Ramon da Silva Dutra^{II} 

Aline Magalhães de Matos da Silveira^{II} 

Introdução: No cotidiano dos profissionais de saúde, principalmente no enfrentamento à pandemia do SARS-CoV-2, as máscaras são artigos de suma importância, porém não existe programa de controle de pós-comercialização para tais produtos. **Objetivo:** Avaliar os eventos adversos (EA) e as queixas técnicas (QT) de máscaras dos tipos cirúrgicas e respiradores, a fim de elencar e categorizar os problemas de saúde pública envolvendo o produto. **Método:** Estudo transversal, descritivo, retrospectivo, documental com abordagem quantitativa, englobando dados de janeiro de 2010 a maio de 2020 disponibilizados no sistema Notivisa. Os dados analisados tiveram abrangência nacional que foram reclassificados, quando necessário, acerca da sua categoria (EA ou QT). **Resultado:** Incluiu-se 443 notificações no estudo, que continham no total 519 reclamações (EA e QT). A distribuição dos dados na década analisada apresentou acentuado decréscimo, sendo a Região Sudeste do país a com maior prevalência de notificações no Brasil. A maior parte das empresas notificantes foram estabelecimentos de saúde, valendo destacar que a maior prevalência de eventos de saúde encontrados para este produto foram EA relacionados a problemas que afetavam o usuário nas tiras de fixação e clipe nasal dos produtos (como desprendimento do clipe nasal e rompimento das tiras de fixação durante o uso) indicando graves indícios de problemas de biossegurança em sua utilização. **Conclusões:** A pesquisa caracterizou os EA e as QT de máscaras com enfoque na promoção da saúde, indicando a necessidade da implantação do monitoramento sanitário dos produtos.

PALAVRAS-CHAVE: Máscaras; Eventos Adversos; Vigilância Sanitária de Produtos; Pandemia

ABSTRACT

Introduction: In the daily routine of Health Professionals, mainly in the midst of the Sars-CoV-2 pandemic, facemasks are important devices; however, there is no post market control for these products. **Objective:** Evaluate the Adverse Events (AE) and Technical Complaints (TC) related to facemasks and respirators, to list and categorize the public health problems involving these products. **Method:** Cross-sectional, descriptive, retrospective and documental study with a quantitative approach, including data from January 2010 to May 2020 available in the Notivisa system. The analyzed data had national coverage and were reclassified, when necessary, according to their category (EA or QT). **Results:** 443 notifications were included in the study containing 519 claims (AE and TC). The data distribution on the analyzed decade presented an accentuated decrease; the Southeast region had the highest prevalence of claims in Brazil. Most of the notifying companies were health establishments and the highest prevalence of health events found were Adverse Events that affected the user when fixing strips and nose clips (such as detachment of the nose clip and breaking of the fixation straps during use), indicating serious biosecurity problems. **Conclusions:** This study characterized the Adverse Events and the Technical Complaints in facemasks focusing on health promotion and indicating the necessity of sanitary monitoring improvement of the products.

KEYWORDS: Facemasks; Adverse Events; Product Health Surveillance; Pandemic

^I Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^{II} Fundação Ezequiel Dias, Instituto Otávio Magalhães, Belo Horizonte, MG, Brasil

* E-mail: rafaelchristiandm@gmail.com

Recebido: 24 abr 2021

Aprovado: 14 jul 2022

Como citar: Matos RC, Nunes AZ, Silva EA, Dias EC, Dutra RS, Silveira AMM. Panorama das notificações de eventos adversos e queixas técnicas em máscaras. Vigil Sanit Debate, Rio de Janeiro, 10(3):58-66, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01930>



INTRODUÇÃO

Os produtos para saúde (PPS), doravante denominados correlatos, podem ser definidos segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) como: equipamento, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado à prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meio farmacológico, imunológico ou metabólico para realizar sua principal função em seres humanos, podendo entretanto ser auxiliado em suas funções por tais meios¹.

Dentro desta classe de produtos, estão as máscaras de proteção facial, utilizadas como equipamentos de proteção individual (EPI). Estes produtos podem ser divididos em máscaras de uso não profissional, máscaras cirúrgicas e máscaras de proteção respiratória (respiradores)^{2,3,4,5}. Destas, os respiradores, denominados máscaras N95 e peça semifacial filtrante para partículas 2 (PFF2)³, são peças semifaciais constituídas parcial ou totalmente de material filtrante, que cobrem o nariz, a boca e o queixo⁶.

Embora já fosse conhecido o poder preventivo a agentes infecciosos destes equipamentos^{7,8,9}, as máscaras protagonizaram as medidas preventivas contra a pandemia do novo coronavírus, devido à elevada taxa de transmissibilidade do vírus SARS-CoV-2 que ocorre por aerossóis de pacientes portadores da doença quando em contato com a região oronasal de pessoas saudáveis¹⁰.

Frente ao alastramento da doença, o Ministério da Saúde preconizou diversos protocolos clínicos e legislações com informações sobre a prevenção e o manejo terapêutico de pacientes contaminados^{11,12}. Ademais, diversas publicações contaram com as máscaras como protagonistas no combate a disseminação da doença¹³. Neste contexto, se preconizou a utilização de máscaras de pano com fiscalização sanitária e de forma cautelosa (devido às limitações de proteção), para locais de desabastecimento de recursos; utilização de máscaras cirúrgicas para trabalhadores da saúde e para as demais pessoas que possuam acesso a ambientes com outros indivíduos; e máscaras do tipo N95, PFF2 ou equivalente para ambientes de ampla circulação viral¹⁴. Vale explicitar que esta orientação fornecida apresentou caráter provisório e deve-se sempre obter a orientação mais atualizada das instituições competentes, como a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) em virtude da dinamicidade das descobertas da temática.

Acerca do cenário sobredito, teve-se a preocupação sanitária da regulação, inicialmente de forma provisória, acerca da fabricação, importação e comercialização de EPI classificados como prioritários para uso em saúde¹⁵. Dentre os grupos incluídos na legislação, preveem-se as máscaras, tornando rígido o controle da qualidade dos produtos fabricados tal como comercializados neste momento, provendo direcionamento legislativo para aqueles que desejarem se adequar. Entretanto, mesmo diante da importância e da criticidade destes equipamentos, apenas os respiradores e máscaras do tipo PFF, apresentam legislação que exija a notificação compulsória do produto, conforme Portaria n° 561, de 23 de dezembro de 2014¹⁶.

Em relação às regulamentações de máscaras, devido às características do período pandêmico, algumas legislações que regulam seu processo fabril ganharam destaque, tornando-se fonte de referência aos fabricantes do produto¹⁷. Ademais, em território nacional é regulamentado no cenário de pós-comercialização e tecnovigilância característica dos produtos de importação^{18,19}, e tem-se, neste cenário, protagonismo na fiscalização de máscaras que podem ser reutilizadas^{20,21,22,23}.

Como forma de subsidiar a tomada de decisão da Anvisa sobre a qualidade dos produtos, em 2006 um sistema informatizado denominado Notivisa foi criado. Esta plataforma tem como objetivo captar e gerenciar dados de notificações de eventos adversos (EA) e queixas técnicas (QT) destes produtos²⁴.

O Notivisa, implantado como sistema de informação oficial da vigilância pós-uso/pós-comercialização (Vigipós) no Brasil²⁵, possibilita que qualquer cidadão ou entidade jurídica realize notificações no sistema. Para tais fins, considera-se como EA as possíveis complicações indesejadas decorrentes do cuidado prestado aos pacientes não atribuídas à evolução natural da doença de base²⁶. Por outro lado, caracteriza-se como QT qualquer notificação de suspeita de alteração ou irregularidade de um produto ou empresa, com relação a aspectos técnicos ou legais, que poderão ou não causar danos à saúde individual ou coletiva²⁴.

Dessa forma, o presente trabalho objetivou categorizar, quantificar, analisar e avaliar as notificações no sistema do Notivisa entre 2010 e 2020 sobre respiradores e máscaras cirúrgicas.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de caráter transversal, descritivo, retrospectivo, documental com abordagem quantitativa. Foram solicitados à Diretoria de Vigilância em Medicamentos e Congêneres (DVMC) da Vigilância Sanitária Estadual de Minas Gerais os dados do Notivisa, triados de janeiro de 2010 a abril de 2020, os quais foram encaminhados eletronicamente. A pesquisa foi realizada em todas as notificações de artigos médico-hospitalares de todos os estados do território brasileiro que contivessem na categoria de busca “Nome comercial do produto” as palavras: máscaras cirúrgicas, peça semifacial filtrante, máscara descartável ou máscara. O levantamento de dados abrangeu todas as notificações, independentemente do estado de conclusão das investigações escritas no sistema. Como critério de inclusão do trabalho, as notificações deveriam ser referentes a máscaras cirúrgicas ou à peça semifacial filtrante.

Após a exclusão de notificações que não foram objeto de interesse do estudo, a base de dados foi submetida a quatro etapas de análise pelos autores, iniciando pela averiguação de se as notificações efetuadas como EA e QT estavam em conformidade com a classificação do Manual de Tecnovigilância da Anvisa. Para a análise e a interpretação dos dados disponibilizados no Notivisa, foi retirado do campo “Descrição detalhada do motivo da



notificação (DMOTIVO)” a descrição da situação relatada confrontando a convergência dos dados informados com a classificação indicada da notificação como EA ou QT.

Para este processo, os EA foram considerados como efeito não desejado em humanos, decorrente do uso de produtos sob vigilância sanitária e QT como suspeita de alteração ou irregularidade de um produto relacionado a aspectos técnicos ou legais, e que pode ou não causar danos à saúde individual e coletiva²⁴. Em classificações divergentes, as notificações foram reclassificadas antes da tabulação de dados. Desta forma, as notificações que informavam de forma explícita o contato com o usuário (como desprendimento do clipe nasal durante o uso, rompimento das tiras de fixação atingindo o usuário e fragilidade do material devido ao rompimento do tecido), demonstrando de forma implícita a necessidade de utilização para seu descobrimento, foram classificadas como EA. Contraposta a isso, notificações de não conformidades no processo fabril (como presença de insetos, mofo, máscaras rompidas na caixa, ausência das tiras de fixação ou do clipe nasal percebidas antes da utilização e problemas de rotulagem) foram direcionadas ao grupo de QT.

Na segunda etapa, os EA e as QT foram tabulados de forma descritiva e quantificados por meio do *software* Excel®, utilizando como variáveis de análises o ano e local de ocorrência das notificações. Cada notificação foi categorizada de acordo com as informações disponibilizadas no sistema, conforme as classificações da ABNT NBR 15052, nos aspectos de qualidade do material utilizado no produto, composição e fabricação das máscaras, embalagem e irritabilidade ao uso. No terceiro momento, cada categoria foi subsegmentada agrupando notificações semelhantes para melhor elucidação das informações.

Por fim, o perfil das empresas notificantes e notificadas foi avaliado. Foi fornecido um código para cada empresa, a fim de assegurar a privacidade das instituições. Quantificou-se as empresas em função do tipo de estabelecimento (estabelecimento de saúde, outros estabelecimentos ou não informado), origem do produto adquirido (distribuidoras, estabelecimentos de saúde, outros ou não informado), nacionalidade das instituições (nacional ou internacional) e dos produtos notificados (máscaras cirúrgicas ou respiradores).

RESULTADOS

Entre janeiro de 2010 e maio de 2020, 482 notificações foram encontradas. Dessas, 39 (8%) foram excluídas por não se enquadrarem no critério de inclusão. Dentro das 443 notificações incluídas, 519 reclamações foram encontradas. Sobre as notificações, 368 (83%) referiam-se à máscara cirúrgica e 75 (17%), a respiradores. Com relação à classificação inicial das notificações, 425 (96%) estavam classificadas como QT e 18 (4%) como EA.

Após a reclassificação das notificações, segundo o Manual de Tecnovigilância da Anvisa, 343 (77%) se enquadraram no grupo de EA, 91 (21%) como QT e nove (2%) apresentavam mais de

uma notificação e continham tanto EA quanto QT. Desta forma, tem-se que 324 (73%) das notificações haviam sido classificadas de forma errada.

Das empresas notificantes, 427 (96%) eram estabelecimentos de saúde e 16 (4%) não informaram o perfil de sua atividade. Com relação à aquisição dos produtos, 237 (53%) foram adquiridos de distribuidoras e 206 (47%), de outras fontes. Além disso, das empresas denunciadas, 319 (72%) eram fabricantes de máscaras, 46 (10%), importadoras do produto e 78 (18%) não continham essa informação. Ademais, a maior parte das instituições que utilizam o sistema do Notivisa são participantes da Rede Sentinela, as quais já apresentam equipes estruturadas de Gerenciamento de Risco.

Dentre as notificações avaliadas, 40 empresas foram identificadas nas notificações. Destas, uma única empresa denominada de “F1” foi responsabilizada por 106 (24%) notificações, sendo que, ao somar as cinco empresas com maior número de notificações, tem-se um total de 248 (56%) reclamações.

Das 27 unidades federativas do Brasil, apenas três não realizaram nenhuma notificação, sendo elas: Acre, Amapá e Roraima. Os cinco estados com maior número de notificações foram: São Paulo, 157 (35%); Ceará, 63 (14%); Rio de Janeiro, 44 (10%); Paraíba, 32 (7%) e Paraná, 27 (6%). Desta forma, a região Sudeste do Brasil foi a que apresentou maior número de notificações no Notivisa, contabilizando 222 (50%) notificações. As demais notificações foram distribuídas nas outras regiões do Brasil da seguinte forma: 127 (29%) no Nordeste; 49 (11%) no Sul; 28 (6%) no Norte e 17 (4%) no Centro-oeste.

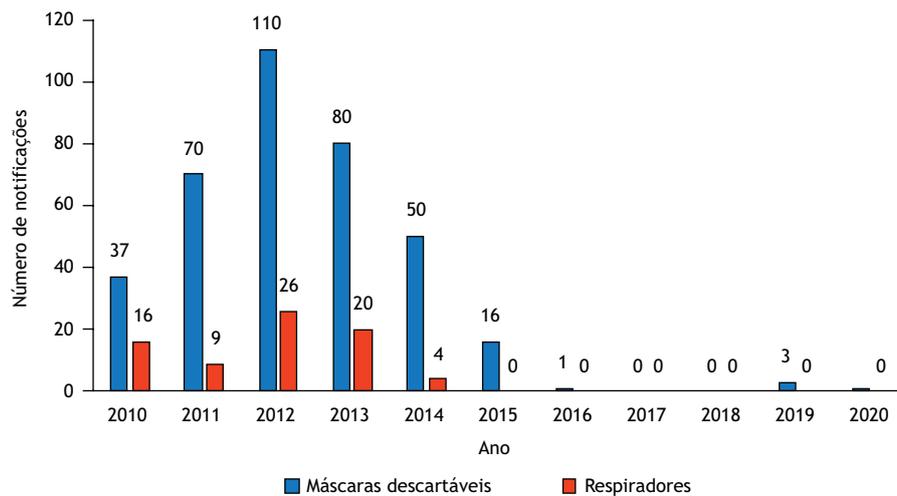
Foi traçado o perfil do número de notificações realizadas em função do ano de ocorrência. A Figura 1 demonstra a distribuição das notificações de máscaras descartáveis e respiradores ao longo de dez anos.

As categorizações dos EA das máscaras cirúrgicas e respiradores podem ser visualizadas na Tabela 1. Neste grupo foram incluídas as notificações que possuíam como escopo questões como: rompimento de elementos da máscara com lesão facial do usuário, desconforto à sua utilização, como formatos pouco anatômicos e utilização do equipamento com equipamento de elemento filtrante defeituoso.

Dentre as notificações, foram encontrados 410 EA, sendo que deles 337 (82%) se referiam a notificações de máscaras cirúrgicas e 73 (18%) de respiradores.

Com relação às máscaras cirúrgicas, a categoria de maior ocorrência foi a de “Clipe nasal”, representando 115 (34%) das notificações. Destaca-se a elevada taxa de aparecimento de cliques nasais que se soltam da máscara e machucam o rosto do usuário e cliques sem “efeito memória”, impedindo que o ajuste realizado ao nariz permanecesse durante os procedimentos médicos.

Com relação às QT dos produtos, os dados se encontram na Tabela 2. Para estar incluso dentro do grupo, as notificações se



Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Figura 1. Distribuição das notificações dos dados de máscaras cirúrgicas e respiradores entre os anos de 2010 e 2020.

Tabela 1. Categorização dos eventos adversos (EA) de máscaras cirúrgicas e respiradores.

Notificação	Máscaras cirúrgicas		Respiradores	
	N	%	N	%
Material				
Qualidade	19	6	0	0
Rompimento	45	13	7	10
Odor forte	9	3	1	1
Clipe nasal				
Desprendimento	101	31	6	8
Não maleável	12	4	1	1
Ausente	1	0	0	0
Estreito	1	0	0	0
Construção				
Elemento filtrante	7	2	0	0
Prensagem incorreta	1	0	0	0
Formato	7	2	2	3
Fixação				
Tamanho das tiras	8	2	1	1
Rompimento	98	29	51	70
Incomoda	5	1	0	0
Irritabilidade dérmica				
Alergia	20	7	3	4
Não especificado	3	1	1	1

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

referiam ao produto de forma prévia a sua utilização, como percepção de rompimento da estrutura da máscara, presença nos equipamentos ou em suas embalagens de corpo estranho ou odor pouco característico, tal como defeitos de montagem.

Dentre as notificações foram identificadas 109 QT, sendo 96 (88%) de máscaras cirúrgicas e 13 (12%) de respiradores. Nota-se que o número de notificações de QT é bem menor do que a de EA.



Tabela 2. Categorização das queixas técnicas (QT) de máscaras cirúrgicas e respiradores.

Notificação	Máscaras cirúrgicas		Respiradores	
	N	%	N	%
Materiais				
Qualidade	0	0	1	8
Rompimento	2	2	1	8
Odor forte	1	1	0	0
Clipe nasal				
Solto na embalagem	7	7	0	0
Ausente	7	7	0	0
Construção				
Máscaras seladas conjuntamente	2	2	0	0
Embalagem				
Acondicionamento	6	6	0	0
Rótulo com ausência de informação	8	8	1	8
Número inferior à da embalagem	4	4	0	0
Fixação				
Ausência de tiras ou soltas	34	36	3	23
Rompimento	4	4	1	8
Sanitária				
Presença de corpo estranho	17	19	2	15
Rotulagem	1	1	2	15
Registro vencido	2	2	0	0
Não especificado	1	1	2	15

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

DISCUSSÃO

Quando se trata de tecnovigilância, tem-se destaque para os EA, que são problemas de ordem internacional e representam um dos grandes problemas na área da saúde^{27,28}. Em 2020, especificamente, a qualidade de máscaras se elencou um dos principais assuntos de saúde coletiva devido à pandemia do coronavírus, fazendo inclusive com que a Anvisa modificasse as normas e requisitos de fabricação de máscaras de uso não profissional⁴.

A discrepância do número de EA da classificação inicial, após a sua averiguação com as definições do Manual de Tecnovigilância²⁴, é reforçada pela literatura²⁸. Além disso, observa-se baixa capacitação profissional para a classificação das não conformidades com relação ao produto, uma vez que majoritariamente, nas descrições das notificações, havia evidências nítidas da classificação do fato ocorrido.

Ademais, o erro neste processo pode estar acentuado, uma vez que as notificações de máscaras cirúrgicas, por serem de cunho estritamente voluntário, podem apresentar elevado caráter de subnotificação como ocorre, de forma recorrente, com outros produtos correlatos^{25,29,33}. Dessa forma, a interpretação dos dados pode se encontrar enviesada.

Considerando a possibilidade de resolução por equipes estruturadas de gerenciamento de risco, tem-se que os dados podem não estar representados de forma totalitária^{29,31}. Explicita-se que, além dos fatores que geram subnotificação supracitados, outra perspectiva que corrobora para este cenário no levantamento das notificações analisadas é a possibilidade de resolução pela Vigilância Sanitária estadual ou municipal, sem a inclusão dos dados no sistema do Notivisa³².

De forma concisa, a literatura retrata a prevalência de notificações no estado de São Paulo, se comparado a outras regiões do país^{26,33}. Dessa forma, não é possível dimensionar se o estado é recorde de notificação devido ao elevado número de ocorrências ou se a cultura de denúncia é melhor consolidada em suas instituições.

Com relação ao perfil de distribuição de notificações em função do ano, observa-se drástica redução para ambas as máscaras no período estudado, com os dados obtidos. A dificuldade de notificar os PPS é presente na literatura, contudo tem-se que, para máscaras, ocorreu de forma mais abrupta quando comparada a outros produtos, reforçando a importância da conscientização dos usuários sobre a sua importância e a necessidade da realização de notificações de suas inconformidades²⁵. Percebe-se



que esta redução de notificação é característica no sistema de notificação, podendo ser atrelada à redução da cultura e pouca validação profissional da importância de sua realização^{25,27,30}.

Um fator que pode ter influenciado na qualidade dos produtos, e que reflete no perfil de distribuição das notificações em função do tempo, foi a publicação da Portaria n° 561 do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro), em dezembro de 2014, que instaurou a necessidade de certificação compulsória de máscaras do tipo respiradores. Porém, a literatura reporta que a implementação da certificação não interferiu de forma significativa no quantitativo de notificações de outros produtos correlatos, como de seringas hipodérmicas³⁰. Além disso, esta regulamentação não justificaria a redução das notificações das máscaras cirúrgicas.

Acrescido a isto, a discrepância do número de notificação de máscaras cirúrgicas e de respiradores demonstra que, com relação a este segundo grupo, já existe uma preocupação por parte dos fabricantes com relação à qualidade do produto ofertado para comercialização. Provavelmente, esta atenção ocorre devido ao caráter de utilização deste equipamento, que muitas vezes são de situações mais adversas.

Esta preocupação protagoniza cenários de infecções de grande transmissibilidade por perdigotos, como no caso do vírus SARS-CoV-2. Quando o profissional está paramentado, defronta-se com situações nas quais se sente seguro pela utilização do EPI, porém, a sua utilização incorreta (ocasionada por desconhecimento de uso pelo usuário ou por má qualidade do produto) torna-se propícia à disseminação de diversas doenças.

Embora sejam alarmantes os riscos relacionados à integridade do usuário durante a utilização do EPI, a dificuldade de adaptação do clipe nasal (indicada nos EA) apresenta elevada criticidade ao que tange às questões de biossegurança. Com a não adaptabilidade do clipe, ou sua ausência, a região superior da parte orofacial fica desprotegida, possibilitando uma maior contaminação em atividades de caráter médico-hospitalar. Outra dificuldade da falta de maleabilidade do clipe nasal é o incômodo durante os procedimentos laborais. Este fator é recorrente na classificação de “fixação” a qual detém 111 (33%) das notificações.

Dentro da categoria “sustentação das máscaras”, os problemas com o rompimento das tiras de fixação apresentaram 29% das ocorrências de notificações. Dessas, os relatos majoritariamente abordam o rompimento das tiras durante a utilização do equipamento. Quando o rompimento ocorre, provoca lesões no rosto do manipulador e se interpõe novamente com o fator de biossegurança. Além disso, a perda do equipamento, com a necessidade de troca da máscara, resulta em gastos por parte da instituição, tornando-se também um problema financeiro.

A terceira categoria mais citada foi “Materiais”, que conteve 73 (22%) notificações de máscaras cirúrgicas. Considerando a classe de material de fabricação dos equipamentos, o rompimento representou 45 (13%) notificações. Tal dado indica a baixa qualidade de materiais de fabricação dos produtos,

corroborando com a preocupação de biossegurança, uma vez que o rompimento do equipamento como um todo expõe o usuário ao agente patogênico.

Com relação aos respiradores, a categoria majoritária de notificações foi a de “Fixação”, apresentando 52 (72%) queixas. O conteúdo destas foi semelhante ao das máscaras cirúrgicas, porém alarma novamente para as questões de biossegurança devido à criticidade dos ambientes onde este tipo de máscara é requerido.

Quando se observam as QT, tem-se que, na classificação das máscaras cirúrgicas, o grupo de maior prevalência com 38 (40%) ocorrências foi a categoria de “Fixação”. Na subcategoria de “Rompimento” nas classificações de QT, foram incluídas notificações nas quais as tiras, embora presas, estavam próximas do rompimento na caixa do produto, inviabilizando o uso do equipamento desde o início.

Dentro desta classificação, a maior parte das notificações se referiam a produtos que dentro da caixa apresentavam tiras fixadoras ausentes ou desprendidas. Ao se encontrar um lote com esta QT, têm-se eminente adversidade em momentos em que o produto precisa ser utilizado de forma rápida, como em ambientes de urgência e emergência de hospitais. Problemas de QT com o clipe nasal também ocorreram, reforçando a problemática de exposição do usuário.

A segunda maior classe de QT, que representou 20 (22%) notificações de máscaras cirúrgicas, são as questões sanitárias. Prevalece a “Presença de corpo estranho” no produto com 17 (19%) notificações. Demonstra-se, com este tópico, problemas durante a fabricação dos produtos com relação às Boas Práticas de Fabricação (BPF). Devido à impossibilidade de percepção do usuário, o Notivisa não abrange notificações como parâmetros microbiológicos, porém esta categoria abre precedentes para possíveis pesquisas posteriores.

A rotulagem dos produtos também se mostrou um parâmetro que deve ser avaliado com esmiúces. Considerando que os problemas do rótulo englobavam questões como ausência do Certificado de Aprovação ou número de máscaras digitado de forma incorreta, possivelmente muitos usuários não se atentam a estes dados, indicando a possibilidade de que este problema seja recorrente, embora não notificado.

Sobre as máscaras do tipo respiradores, as classes de QT mais presentes no banco de dados estudado foram as com relação à fixação das máscaras, contendo quatro (31%) notificações, e as questões sanitárias, com quatro (30%) notificações. Alerta-se que existem testes de controle de qualidade, preconizados pelas normas reguladoras, que não são percebidos pelo usuário sem testes laboratoriais, fazendo com que possíveis parâmetros de não conformidade dos produtos dificilmente sejam denunciados por usuários. Dentre tais testes, pode-se citar a determinação da eficiência de filtragem de partículas e a determinação da eficiência de filtragem bacteriana⁵.

Dessa forma, reforça-se a necessidade de monitoramento pós-comercialização para uma averiguação mais concisa do



produto. Com esta ação implementada, por meio da coleta amostral correta com a detecção dos parâmetros fiscais analisados, além de haver uma diminuição dos problemas relacionados às subnotificações, uma maior promoção à saúde conseguirá ser difundida.

CONCLUSÕES

Embora exista a possibilidade de o estudo não ter conseguido abranger todos os EA e as QT para máscaras cirúrgicas e/ou respiradores, devido às subnotificações que são recorrentes em produtos correlatos, foi nítida a gravidade dos problemas que cercam estes produtos, que podem ocasionar danos materiais, físicos no usuário e econômicos nas instituições que os utilizam. Contudo, tem-se a necessidade de manutenção de políticas que incentivem os profissionais de saúde a utilizarem o sistema Notivisa.

Além disso, o estudo demonstrou o desconhecimento dos usuários do sistema Notivisa com relação à classificação do Manual de Tecnovigilância da Anvisa. Com isso, tem-se que o processo de tecnovigilância de PPS se demonstra de extrema importância, a fim de averiguar o real perfil de EA e QT de máscaras cirúrgicas e respiradores, como demonstrado pelo estudo.

Futuros estudos de caráter investigativos enriqueceriam o diagnóstico do decréscimo de notificações ao longo dos anos. Entretanto, os achados do estudo corroboram para a necessidade do

reforço da conscientização da classe profissional sobre os riscos inerentes à utilização dos EPI, principalmente sobre os parâmetros de biossegurança.

Com o banco de dados, obteve-se que, para máscaras cirúrgicas e respiradores, a maior prevalência de ocorrência é a de EA, que, além de serem eventos de ordem internacional, impactam diretamente a saúde pública. Além disso, os parâmetros de “Fixação” e “Clipe nasal” dos produtos foram os que apresentaram maior ocorrência de notificações.

É importante notar que a certificação compulsória metrológica pode ser utilizada como recurso de avaliação, mas não poderia substituir os parâmetros de monitoramento e as BPF. Ademais, demonstrou-se a necessidade de serviços de vigilância no período de pós-comercialização dos produtos²⁸. Dessa forma, destaca-se a necessidade de averiguações mais criteriosas do produto no período de comercialização de pós-mercado.

Ressalta-se que a ausência da obrigatoriedade de notificação por parte dos profissionais ou dos estabelecimentos de saúde, públicos ou privados, demonstra a fragilidade do sistema de vigilância sanitária no controle destes produtos³⁴. Logo, o registro das QT e dos EA e as averiguações mais criteriosas dos produtos no período pós-mercado tornam-se importantes ferramentas para a atuação dos órgãos de Vigilância Sanitária, auxiliando na proteção da saúde da população, e também para o próprio fabricante na tomada de ações corretivas e elaboração de PPS mais seguros.

REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 185, de 22 de outubro de 2001. Aprova o regulamento técnico que consta no anexo desta resolução, que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Diário Oficial União. 23 out 2001.
2. Secretária de Saúde do Governo do Estado do Paraná - SES-PR. Nota orientativa: máscaras para proteção. Curitiba: Secretária de Saúde do Governo do Estado do Paraná; 2020[acesso 10 out 2021]. Disponível em: https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-11/NO_03_MASCARAS_PARA_PROTECAO_DE_AEROSOL_V4.pdf
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. COVID-19: tudo sobre máscaras faciais de proteção. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020[acesso 17 fev 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/covid-19-tudo-sobre-mascaras-faciais-de-protecao>
4. Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT. ABNT NBR 1002:2020: máscaras de proteção respiratória de uso não profissional. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Normas Técnicas; 2020.
5. Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT. ABNT NBR 15052:2004: artigos de não tecido de uso odonto-médico-hospitalar: máscaras cirúrgicas: requisitos, de 31 de março de 2004. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Normas Técnicas; 2004.
6. Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT. ABNT NBR 13698:2011 equipamento de proteção respiratória: peça semifacial filtrante para partículas, de 28 de março de 2011. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Normas Técnicas; 2004.
7. Kishi D, Videira RLR. Descrição das práticas de prevenção da infecção hospitalar por anestesiológicos em um hospital universitário. Rev Bras Anestesiol. 2011;61(2):182-7. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942011000200007>
8. Barbosa MH, Martini MMG, Teixeira JBA. Utilização de máscara facial cirúrgica descartável no ambiente cirúrgico. Rev Eletr Enf. 2009;11(2):275-9.
9. Duarte LRP, Miola CE, Cavalcante NJF, Bammann RH. Estado de conservação de respiradores PFF-2 após uso na rotina hospitalar. Rev Esc Enferm USP. 2010;44(4):1011-6. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342010000400022>
10. Ministério da Saúde (BR). Protocolo de manejo clínico para o novo coronavírus (2019-nCoV). Brasília: Ministério da Saúde; 2020[acesso 17 fev 2021]. Disponível em: <https://portalquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf>



11. Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz. Plano de contingência da Fiocruz diante da pandemia da doença pelo Sars-Cov-2 (COVID-19). Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2020[acesso 17 fev 2021]. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/40335/6/plano%20de%20contingencia_covid19_fiocruzv1.0.pdf
12. Garcia LP. Uso de máscara facial para limitar a transmissão da COVID-19. *Epidemiol Serv Saúde*. 2020;29(2):1-4. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742020000200021>
13. Matos RC. Fake news frente a pandemia de COVID-19. *Vigil Sanit Debate*. 2020;8(3):78-85. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01596>
14. Pan American Health Organization. Uso de máscara no contexto da COVID-19: orientação provisória de 1 de dezembro de 2020. Washington: Pan American Health Organization; 2020.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 448, de 15 de dezembro de 2020. Dispõe, de forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para a fabricação, importação e comercialização de equipamentos de proteção individual identificados como prioritários para uso em serviços de saúde, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2. *Diário Oficial União*. 17 dez 2020.
16. Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (BR). Portaria Nº 561, de 23 de dezembro de 2014. Aprova o aperfeiçoamento dos requisitos de avaliação da conformidade para equipamento de proteção individual (EPI): peça semifacial filtrante para partículas. *Diário Oficial da União*. 24 dez 2014.
17. Fust AMBS, Cruz GCS, Vale RFD, Venâncio LF, Neves MHM, Bôas MHSV et al. Máscaras de proteção respiratória: reflexões sobre a regulação e eficiência do processo na pandemia de COVID-19. *Res Soc Dev*. 2021;10(8):1-15. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i8.16805>
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 67, de 21 de dezembro de 2009. Dispõe sobre normas de tecnovigilância aplicáveis aos detentores de registro de produtos para saúde no Brasil. *Diário Oficial União*. 22 dez 2009.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 81, de 5 de novembro de 2008. Dispõe sobre o regulamento técnico de bens e produtos importados para fins de vigilância sanitária. *Diário Oficial da União*. 6 nov 2008.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 156, de 11 de agosto de 2006. Dispõe sobre o registro, rotulagem e re-processamento de produtos médicos, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 12 ago 2006.
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RE Nº 2.605, de 11 de agosto de 2006. Estabelece a lista de produtos médicos enquadrados como de uso único proibidos de ser reprocessados. *Diário Oficial da União*. 12 ago 2006.
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RE nº 2.606, de 11 de agosto de 2006. Dispõe sobre as diretrizes para elaboração, validação e implantação de protocolos de reprocessamento de produtos médicos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 12 ago 2006.
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 15, de 15 de março de 2012. Dispõe sobre requisitos de boas práticas para o processamento de produtos para saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 16 mar 2012.
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Manual de tecnovigilância: abordagens de vigilância sanitária de produtos para a saúde comercializados no Brasil. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010.
25. Oliveira CG, Rodas ACD. Tecnovigilância no Brasil: panorama das notificações de eventos adversos e queixas técnicas de cateteres vasculares. *Ciênc Saúde Colet*. 2017;22(10):3247-57. <https://doi.org/10.1590/1413-812320172210.17612017>
26. Gallotti RMD. Eventos adversos: o que são? *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50(2):114. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302004000200008>
27. Mendes W, Travassos C, Martins M, Noronha JC. Revisão dos estudos de avaliação da ocorrência de eventos adversos em hospitais. *Rev Bras Epidemiol* 2005;8(4):393-406. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2005000400008>
28. Gallotti RMD. Eventos adversos e óbitos hospitalares em serviço de emergências clínicas de um hospital universitário terciário: um olhar para a qualidade da atenção [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2003
29. Moraes LO, Friedrich K, Melchior SC, Silva MF, Gemal AL, Delgado IF. Eventos adversos e queixas técnicas relacionados ao fio para sutura cirúrgica comercializado no Brasil. *Vigil Sanit Debate*. 2013;1(2):35-43.
30. Alves CS, Silva MF, Leandro KC, Gemal AL. Perfil de queixas técnicas relacionadas a seringas hipodérmicas de uso único comercializadas no Brasil após certificação compulsória. *Vigil Sanit Debate*. 2018;42(116):214-224. <https://doi.org/10.1590/0103-1104201811617>
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 67, de 21 de dezembro de 2009. Dispõe sobre normas de tecnovigilância aplicáveis aos detentores de produtos para a saúde no Brasil. *Diário Oficial da União*. 22 dez 2009.
32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 2, de 25 de janeiro de 2010. Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em saúde em estabelecimentos de saúde. *Diário Oficial da União*. 26 jan 2010.
33. Maia CS, Freitas DRC, Gallo LG, Araújo WN. Notificações de eventos adversos relacionados com a assistência à saúde que levaram a óbitos no Brasil, 2014-2016. *Epidemiol Serv Saúde*. 2018;27(2):1-10. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000200004>



34. Ministério da Saúde (BR). Portaria N° 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a lista nacional de notificação compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde

pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 18 fev 2016.

Contribuição dos Autores

Matos RC, Silveira AMM - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Nunes AZ, Silva EA, Dias EC, Dutra RS - 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. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Correspondência de teor de dissulfeto de captopril com odor de enxofre em comprimidos de captopril 25 mg, provenientes de farmácias públicas (postos de saúde) e drogarias comerciais

Correspondence of captopril disulfide content with sulfur odor in 25 mg captopril tablets from public pharmacies (health clinics) and commercial drugstores

RESUMO

Fernanda Fernandes Farias^{1,*} 

Valéria Adriana Pereira Martins¹ 

Edilene Afonso Vieira¹ 

Luiz Fernando Ortiz Gasparin¹ 

Helena Miyoco Yano¹ 

Luz Marina Trujillo¹ 

Introdução: O captopril (CP) é o medicamento de escolha para o tratamento da hipertensão arterial. Sua degradação leva à formação do dímero dissulfeto de captopril (DSCP), este associado a um odor forte no medicamento, podendo causar abandono do tratamento pelo paciente. **Objetivo:** Determinar DCSP, associar a percepção olfativa de odor de enxofre desprendido do produto e realizar a avaliação de bula de comprimidos de captopril 25 mg distribuídos pelos setores público e privado. **Método:** Foi verificado o desempenho do método de determinação do CP e DSCP pela Farmacopeia Brasileira 6^a ed. por HPLC (DAD). Foram analisados 13 produtos de comprimidos de captopril 25 mg, sendo dois provenientes do setor público de lotes diferentes e mesmo fabricante e 11 do setor privado de diferentes fabricantes e lotes. Foram avaliados aspectos do comprimido quanto à percepção de odor, determinação de peso, identificação e teor de CP e de DSCP e análise do conteúdo da bula. **Resultados:** Dentre os 13, o medicamento vencido apresentou 4,4% de DSCP, os demais estavam de acordo com a especificação. Verificou-se correspondência do odor de enxofre perceptível com teor de DSCP acima de 0,5%. Considerando os textos de bula sobre odor de enxofre, as constatações foram: nenhuma informação (três produtos), odor característico (dois), leve odor de enxofre (um), leve odor de enxofre sem diminuir a eficácia (sete). **Conclusões:** As amostras apresentaram resultados satisfatórios para os ensaios realizados. Verificou-se falta de homogeneidade nas informações das bulas sobre o odor dos comprimidos. A percepção do paciente quanto ao odor de enxofre, mesmo dentro do limite tolerado de DSCP, pode levar a não aceitação do medicamento e conseqüente não adesão ao tratamento da hipertensão, além de gerar prejuízos ao SUS.

Centro de Medicamentos,
Cosméticos e Saneantes, Instituto
Adolfo Lutz, São Paulo, SP, Brasil

* E-mail: farmafernanda@gmail.com

PALAVRAS-CHAVE: Dissulfeto de Captopril; Produto de Degradação; Odor de Enxofre; Anti-hipertensivo

Recebido: 23 jul 2021

Aprovado: 26 jul 2022

Como citar: Faria FF, Martins VAP, Vieira EA, Gasparin LFO, Yano HM, Trujillo LM. Correspondência de teor de dissulfeto de captopril com odor de enxofre em comprimidos de captopril 25 mg, provenientes de farmácias públicas (postos de saúde) e drogarias comerciais. Vigil Sanit Debate, Rio de Janeiro, 10(3):67-78, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01979>

ABSTRACT

Introduction: Captopril (CP) is the drug of choice for the treatment of hypertension. Its degradation leads to the formation of captopril disulfide dimer (DSCP), associated with a strong odor in the drug, which can cause the patient abandonment of treatment. **Objective:** To determine DCSP, associate the olfactory perception of the sulfur odor given off by the product and carry out the evaluation of the package insert for captopril 25 mg tablets distributed in the public and private sectors. **Method:** The performance of CP and DSCP determination method of the Brazilian Pharmacopoeia 6 ed was verified by HPLC (DAD). Thirteen products of 25 mg captopril tablets were analyzed, 2 of which came from the public sector from different batches and the same manufacturer: the other 11 came



from the private sector from different batches and manufacturers. The samples were analyzed regarding appearance, odor perception, identification, weight determination, CP and DSCP content (by HPLC) and package insert content. **Results:** Among the 13, the expired drug had 4.4% DSCP; the others were in accordance with the specification. Correspondence of perceptible sulfur odor was established for drugs with DSCP content above 0.5%. Considering the texts on sulfur odor in the package inserts, the findings were: none information (3 products), characteristic odor (2), slight sulfur odor (1), slight sulfur odor without decreasing effectiveness (7). **Conclusions:** The samples showed satisfactory results for the tests performed. There was a lack of homogeneity in the information in the package inserts about odor of the tablets. The patient's perception of sulfur odor, even within the tolerated limit of DSCP, can lead to non-acceptance of the drug and consequent non-adherence to the treatment of hypertension, in addition to causing damage to the SUS.

KEYWORDS: Captopril Disulfide; Degradation Product; Sulfur Odor; Anti-hypertensive

INTRODUÇÃO

Controlar, reduzir os efeitos e eliminar os sofrimentos causados pelas enfermidades sempre foram desafios do homem desde os primórdios. Embora a saúde de uma população não dependa apenas dos serviços de saúde e do uso dos medicamentos, são inegáveis a importância no cuidado à saúde e a contribuição da terapia medicamentosa. A Assistência Farmacêutica se constitui como ação de saúde pública e parte integrante do sistema de saúde, além de ser determinante para a resolubilidade da atenção e dos serviços em saúde, envolvendo a alocação de grandes volumes de recursos públicos. Assim, a assistência farmacêutica forma um elo entre a melhoria da atenção ao usuário do medicamento e a saúde pública¹.

A hipertensão arterial, popularmente conhecida como pressão alta, é definida pela condição clínica multifatorial caracterizada pela pressão sanguínea diastólica permanentemente aumentada acima de 90 mmHg, juntamente com a sistólica acima de 140 mmHg. No Brasil, atinge 36 milhões de adultos, entre eles, idosos com mais de 60 anos. Contribui direta ou indiretamente com 50% dos óbitos relacionados a doenças cardiovasculares, sendo a principal causa de morte no país². O medicamento de escolha para o tratamento é o captopril (CP) sendo o mais utilizado no Brasil, classificado como inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), consta na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) e está disponibilizado no Sistema Único de Saúde (SUS) como um medicamento considerado essencial para o acesso à população³.

Captopril (D-2-metil-3-mercapto-propanoil-L-prolina) foi o primeiro fármaco da classe dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) a ser desenvolvido e comercializado, responsável por hidrolisar a angiotensina I em angiotensina II, ocorrendo a redução da pressão arterial pela diminuição da resistência vascular periférica^{3,4}. Outras indicações de uso do CP são nos tratamentos de pacientes com insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e nefropatia diabética.

Segundo Banker e Anderson⁵, a atividade terapêutica de um fármaco não depende apenas de sua atividade intrínseca, mas fundamentalmente da formulação e forma farmacêutica. O CP, pela via oral, é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, a concentração plasmática máxima é atingida em 1 h, possuindo 75% de biodisponibilidade, e a ação reduzida em 25% a 30%, se administrado concomitantemente com alimentos.

A depuração é principalmente via renal, eliminando entre 40%-50% na urina na forma de CP e o restante na forma de dímero, denominado de dissulfeto de captopril (DSCP) e dissulfeto de captopril-cisteína^{3,5,6}.

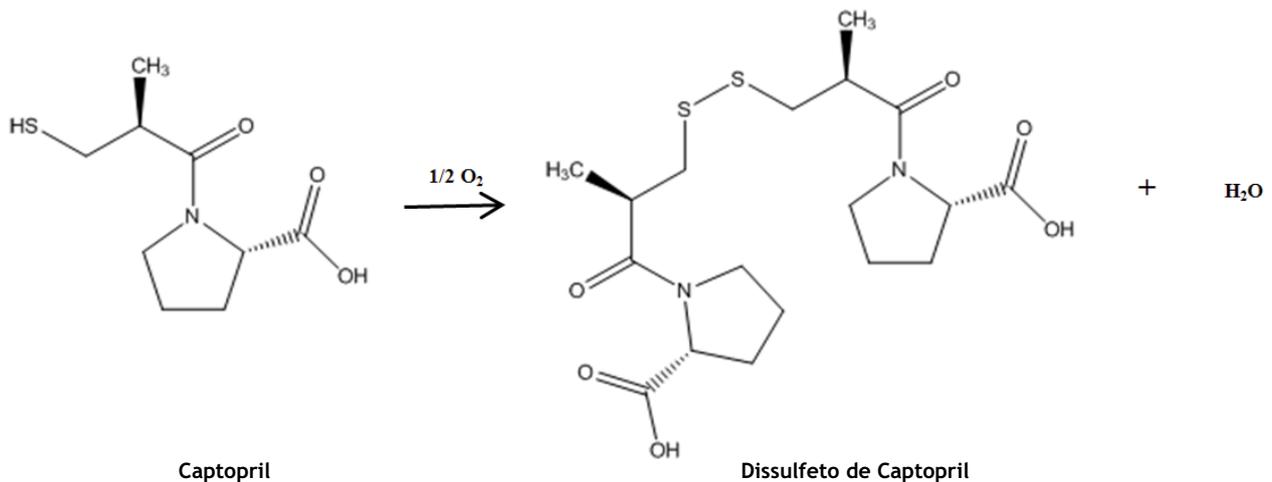
Com a pandemia da COVID-19, aprofundaram-se os estudos da relação do uso de medicamentos que atuam no SRAA, principalmente os inibidores de ECA, com a evolução da infecção, uma vez que o vírus SARS-CoV-2 utiliza os receptores ECA2 para acessar a célula. A interação entre a proteína *Spike* e o receptor ECA2 pode ser determinante para a transmissibilidade do vírus, replicação e severidade da doença. Até o presente, recomenda-se manter a terapia com esta classe de anti-hipertensivos considerando os riscos na suspensão dos medicamentos^{7,8,9}.

O CP, $C_9H_{15}NO_3S$, apresenta-se na forma de pó cristalino branco ou quase branco, é facilmente solúvel em água, metanol e cloreto de metileno e solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos¹⁰. É um ácido diprótico com duas constantes de dissociação 3,7 e 9,8, referentes ao ácido carboxílico e ao grupo sulfidril, respectivamente^{11,12}.

O CP é susceptível à degradação, pela via oxidativa, formando o DSCP, que é seu principal produto de degradação, em que através da reação envolvendo a função tiol, 1/2 mol de oxigênio é suficiente para degradar 2 mol de CP em temperatura e umidade elevadas, conforme ilustrado na Figura 1¹⁰.

A selagem de um *blister*, que acondiciona a forma farmacêutica, é uma etapa muito crítica no processo produtivo. O comprimido deve estar bem lacrado, com a embalagem constituída de material impermeável ao oxigênio e à umidade, evitando, assim, a formação de prováveis produtos de degradação³.

Nos últimos anos, comprimidos de CP analisados quanto ao teor de DSCP tiveram resultados insatisfatórios em vários lotes de diferentes indústrias farmacêuticas, conseqüentemente, foram suspensos ou interditados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)¹⁴. A concentração de DSCP está relacionada à diminuição da quantidade de CP⁵ e a um odor desagradável e paladar metálico¹⁵. Por esta razão, verificou-se a importância de determinar DSCP na forma farmacêutica sólida - comprimido, cujo limite máximo permitido é de 3,0%, segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição (FB 6ª ed.)¹⁰.



Fonte: Adaptada de Freitas¹³.

Figura 1. Formação do produto de degradação dissulfeto de captopril por oxidação.

O odor é uma propriedade física organoléptica de uma substância química¹⁰ e, para determinar esta propriedade, efetua-se a análise sensorial que é uma técnica consagradamente utilizada no controle de qualidade dos alimentos. Neste teste, se utilizam os órgãos do sistema sensorial como “instrumentos” de medida a fim de avaliar a aceitabilidade de consumidores e medir alterações perceptíveis que afetam as características sensoriais do produto¹⁶. Embora esta aplicação seja mais usual para alimentos, ela também tem sido empregada para produtos farmacêuticos na fase de desenvolvimento de formulações, na correção da palatabilidade de fármacos amargos com sabor desagradável, no emprego de flavorizantes e no controle de qualidade do produto final. O comprimido de CP naturalmente exala odor de enxofre e isso, somado a um discreto paladar metálico, torna relevante a investigação, devido a estarem relacionados à quantidade elevada do seu produto de degradação, o DSCP, o qual colabora em reduzir a adesão terapêutica e, até mesmo, o abandono do tratamento medicamentoso.

A bula do medicamento é considerada uma via de comunicação entre o fabricante e o paciente, para informar e orientar a prescrição, a preparação, a administração, a advertência entre outros esclarecimentos necessários para o uso seguro do medicamento e o tratamento eficaz¹⁷. A bula do CP deve trazer a descrição do aspecto do comprimido, a cor, o odor, o sabor e a possibilidade de aparecimento de odor acentuado ou alterado. Estas descrições são importantes ao esclarecimento da integridade física do comprimido, bem como suas restrições e cuidados, permitindo, assim, o seu uso adequado. Neste trabalho verificou-se a importância de avaliar a existência destas informações nas bulas dos diferentes fabricantes¹⁸.

O Instituto Adolfo Lutz, Laboratório Oficial do Governo do Estado de São Paulo, por meio do Núcleo de Ensaios Físicos e Químicos em Medicamentos (NFQM) recebe produtos colhidos pela Vigilância Sanitária que foram lançados no mercado e apresentaram suspeitas de não conformidade pós-comercialização, dentre as

quais, recebeu amostras de medicamentos com alterações de odor ou sabor de comprimidos de CP registradas por profissionais de saúde de Unidades Básicas de Saúde (UBS) devido a queixas por pacientes. As análises conduzidas em HPLC seguiram o compêndio oficial (FB 6^a ed.) que, segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n^o 166, de 24 de julho de 2017, devem ter suas metodologias analíticas parcialmente validadas^{10,19}.

Este trabalho teve como principais objetivos realizar a determinação do produto de degradação DSCP em comprimidos de CP 25 mg distribuídos pelos setores público e privado no município de São Paulo, verificar se o teor de DSCP tem correspondência com odor despreendido dos comprimidos por meio de teste de percepção olfativa, e avaliar o conteúdo das bulas, de diferentes fabricantes, quanto a descrição das características do medicamento (odor), entre outras propriedades.

MÉTODOS

Amostras

Foram analisadas 13 amostras de comprimidos de CP de 25 mg. Duas amostras, de mesmo fabricante, colhidas pela Coordenadoria de Vigilância em Saúde do município de São Paulo para análise fiscal, destas uma estava associada à queixa técnica de descontinuidade do tratamento com o indicativo de forte odor, sendo assim, rejeitada para uso pelo paciente e a outra amostra estava associada a verificação da qualidade. Com intuito de adquirir o maior número possível de marcas disponíveis no setor privado das principais redes varejistas e farmácias de pequeno porte do município de São Paulo, dez amostras foram adquiridas na rede, sendo nove medicamentos genéricos de fabricantes diferentes e um medicamento similar. Analisou-se também uma amostra com validade expirada há 17 anos, na época de sua fabricação categorizada como medicamento de referência. Esta amostra estava acondicionada em blíster dentro do cartucho original do fabricante, com aspecto preservado.



Equipamentos, reagentes e padrões

Foram utilizados: ultrassom Unique Ultrasonic Cleaner, bomba a vácuo GoldSun modelo 0411, agitador mecânico Burrell®, estufa de secagem Binder® e balança analítica Mettler Toledo modelos AL204 e MT5, ácido fosfórico (Merck®), metanol grau HPLC (Vetec®) e água purificada pelo sistema Purilab Classic (Elga®); substância química de referência (SQR) do CP (INCQS) e DSCP (USP).

Para validação do método, foram utilizados: ácido clorídrico HCl (Merck®), hidróxido de sódio NaOH (Synth®), peróxido de hidrogênio H₂O₂ (Dinâmica®), cloreto de ferro III FeCl₃ (LabSynth®) e cloreto de sódio NaCl (Synth®). O placebo foi formulado com os seguintes reagentes: amido de milho (Adicel®), lactose monoidratada (Synth®), celulose microcristalina (Avicel®), croscarmellose sódica (Roquette®), dióxido de silício (Adicel®), ácido esteárico (Synth®).

Foram verificados os excipientes utilizados pelos diferentes fabricantes e preparado placebo que continha os excipientes em comum.

Metodologia analítica por HPLC

Utilizou-se cromatógrafo líquido Waters modelo Alliance 2695 (Mildford, MA, USA), com degaseificador, forno de colunas, bomba quaternária, detector DAD e *software* de comando Empower 3. As condições cromatográficas seguiram as recomendações da FB 6ª ed. e foram: comprimento de onda de 220 nm; coluna cromatográfica da Waters Spherison® 250 x 4,6 mm, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (C18), partículas de 5 µm, com temperatura ambiente; fluxo da fase móvel de 1,0 mL/min e volume de injeção de 20 µL. A fase móvel foi composta por uma mistura de solução 0,1% v/v de ácido fosfórico e metanol (45:55 v/v), mesma composição e proporção usada como diluente no preparo de soluções de padrão, amostra e nos ensaios de degradação.

Preparo da solução padrão

Preparou-se uma solução contendo 1,00 mg/mL de CP e 0,03 mg/mL de DSCP.

Preparo da solução amostra

Realizou-se a determinação de peso de 20 comprimidos, pulverizou-se, transferiu-se uma quantidade do pó equivalente a 50 mg de CP para balão volumétrico de 50 mL e acrescentou-se 30 mL de diluente. O balão foi levado a banho de ultrassom por 15 min e em seguida para agitador mecânico durante 15 min. Completou-se o volume do balão com diluente e filtrou-se (concentração final teórica: 1 mg/mL de CP).

Validação

Conforme a RDC nº 166/2017, a validação parcial de uma metodologia publicada em compêndio oficial exige que sejam avaliados os parâmetros exatidão, precisão e seletividade de modo a demonstrar a adequabilidade ao uso pretendido. Como se trata de um método analítico destinado à quantificação de impureza,

a validação parcial incluiu o parâmetro limite de quantificação. Adicionalmente, realizou-se a avaliação da linearidade do método analítico. Para demonstrar a adequabilidade do método, elencou-se para a validação a amostra de CP comprimidos 25 mg que apresentou menor concentração do teor de DSCP (RDC nº 166 de 2017)¹⁹.

Exatidão

A exatidão foi verificada nos termos de recuperação pelo método de adição de padrão. Prepararam-se três concentrações (baixa, média e alta) sendo três réplicas de cada nível. Pesou-se, em triplicata, para nove balões volumétricos de 50 mL, amostra na concentração de 80%, 100% e 120%, o equivalente a 50 mg de CP, adicionado 2 mL de solução padrão de CP (1 mg/mL) e 30 mL do diluente, em cada balão e submetidos a 15 min de ultrassom e agitação mecânica por mais 15 min e completado com diluente.

Precisão

A repetibilidade foi realizada com mesmo procedimento de medição, mesmo analista, mesmo instrumento, sob as mesmas condições ambientais, assim como a precisão intermediária, porém com analistas diferentes. As repetições foram independentes com seis determinações de 1,00 mg/mL de CP e fortificadas com solução padrão de DSCP na concentração final de 0,03 mg/mL. Foram calculadas as médias das determinações e a estimativa dos desvios-padrão relativos (DPR%).

Seletividade

A fim de demonstrar ausência de interferência de produtos de degradação, conforme preconiza a RDC nº 166/2017 sobre a validação de métodos analíticos, a RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015 e o Guia 4 de 2015^{20,21} sobre o estudo de degradação forçada, a amostra, o placebo e o padrão foram expostos a sete condições de degradação em meio ácido e alcalino, oxidação, íons metálicos calor, luz e umidade, como demonstrado na Tabela 1.

Foram pesadas as amostras conforme item “Preparo da solução amostra” (quantidade do pó equivalente a 50 mg de CP), e o padrão e o placebo foram preparados conforme item “Preparo de padrão e placebo”, todos foram individualmente transferidos para balão volumétrico de 50 mL. Para as condições de hidrólise ácida, básica, oxidação e íons metálicos, foram adicionados 5 mL (10% do volume do balão volumétrico de 50 mL) das soluções degradantes: HCl 1,00 M, NaOH 0,10 M, H₂O₂ 3,0%, FeCl₃ 0,05 M. Para a condição de calor, os balões foram colocados em estufa a 60°C. Para a condição de exposição solar, os balões ficaram próximos à janela do laboratório por três dias consecutivos com temperatura controlada na faixa de 25,0 ± 5,0°C. Para o ensaio de umidade, os balões sem tampas foram colocados no dessecador contendo solução salina saturada (40,0% p/p de NaCl em água) na parte inferior abaixo do suporte, em seguida, foi colocada a tampa do dessecador e transferido para estufa à temperatura controlada de 30°C. Este procedimento foi uma alternativa proposta por Connors (1986) ainda comumente utilizada na ausência de estufas com controle de umidade para degradação com calor úmido²³.



Tabela 1. Condições estressantes de degradação da amostra, padrão e placebo.

Degradante	Modo de degradação	Temperatura	Tempo de exposição e coleta
Hidrólise ácida	Solução de HCl a 1,00 M	Ambiente	0 h, 3, 7 e 10 (dias)
Hidrólise básica	Solução de NaOH a 0,10 M	Ambiente	0 h, 2, 6 e 9 (dias)
Oxidação	Solução de H ₂ O ₂ a 3,0%	Ambiente	0 h, 24 h, 72 h
Íons metálicos	Solução de FeCl ₃ a 0,05 M	Ambiente	0 h, 24 h
Calor	Estufa	60°C	0 h, 3, 7 e 10 (dias)
Luz	Exposição solar	Ambiente	0 h, 24 h, 72 h
Umidade	Dessecador com solução salina saturada, em estufa e UR 75%	30°C	0 h, 3, 7 e 10 (dias)

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

HCl: ácido clorídrico; h: hora; NaOH: hidróxido de sódio; H₂O₂: peróxido de hidrogênio; FeCl₃: cloreto de ferro.

As coletas foram realizadas de acordo com os tempos de exposição e coleta apresentados na Tabela 1, exceto o padrão e o placebo, cujas coletas foram realizadas na condição não degradada (tempo zero) e no último tempo de coleta. Em seguida, a todos os balões de amostras, padrão e placebo, foram adicionados 30 mL de diluente. O balão foi levado para ultrassom, agitador mecânico e completou-se o volume com diluente, conforme procedimento de preparo de amostra. A análise para verificar a degradação foi realizada no mesmo dia para a coleta do tempo zero (0 h), e para as demais coletas a análise foi realizada nos dias ou horários de acordo com a Tabela 1.

Todas as etapas de procedimento foram realizadas sob proteção da luz (exceto para degradação fotolítica). Para evitar a formação de compostos secundários, as amostras de hidrólise não foram neutralizadas, assim como na degradação oxidativa foi empregado 10% de metanol²².

As amostras foram analisadas frente a uma solução padrão de controle recém-preparada e sem tratamento de degradação. Os tempos máximos de exposição, ou seja, os *end-points* para cada condição estressante, foram definidos com base no guia da WHO TRS 929 - Anexo 5²⁴.

Preparo do placebo

Para preparo do placebo foram utilizados como referência os limites estipulados pelo *US Food and Drug Administration* (FDA) no *Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products*, em que são descritas as potências máximas por dose unitária dos excipientes de uma formulação²⁵. Desta forma, os excipientes descritos em bula foram pesados na sua potência máxima e misturados em balão volumétrico.

Linearidade, limites de quantificação e detecção

Foram preparadas em triplicata, de maneira independente sete concentrações do SQR de DSCP (0,006; 0,021; 0,024; 0,027; 0,030; 0,033; 0,036 mg/mL) e de CP (0,5; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,1; 1,2 mg/mL) para a avaliação da linearidade. O limite de quantificação foi estimado utilizando os dados de regressão linear da curva de calibração e a equação $LQ = (10 \times \text{intercepto}/\text{coeficiente angular})$. O LD foi calculado baseado no LQ, dividindo o LQ por 3,3. A reta de regressão linear foi obtida por correlação pelo método dos mínimos quadrados.

Análises estatísticas

Foi utilizado o *software* Minitab® para conduzir os cálculos estatísticos. A análise de variância (ANOVA, $p < 0,05$) foi realizada, o DPR foi definido como aceitável quando $< 5\%$, coeficiente de correlação acima de 0,990 e coeficiente angular diferente de zero.

Aspecto e percepção do odor

Quanto ao aspecto dos comprimidos de cada amostra, foram avaliadas as seguintes características: cor, formato, face côncava ou lisa, sulcado ou não, e a descrição da superfície do comprimido.

Quanto ao teste organoléptico: nove analistas do laboratório procederam ao teste, com hora marcada e sem nenhuma interrupção, em ambiente isolado, limpo e livre de interferência de odores, por meio da percepção de odor de enxofre exalado dos comprimidos logo após estes serem retirados do *blister*, sua embalagem primária.

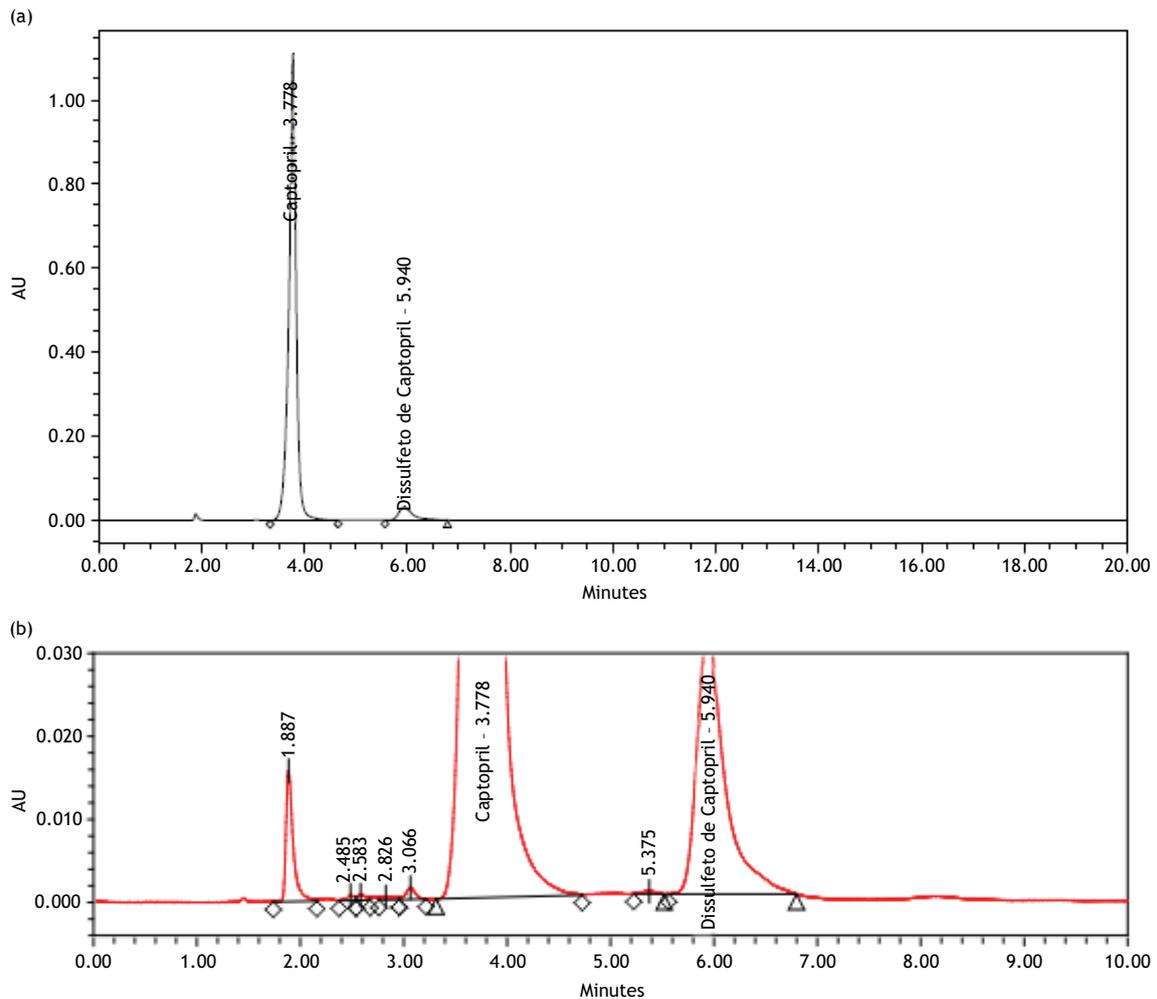
Uma tabela destinada ao resultado de 13 amostras não identificadas foi entregue a cada analista para registro da percepção do odor de enxofre como: não perceptível, perceptível ou forte odor de enxofre, sendo que *não perceptível* corresponde a nenhuma ou ausência de percepção do odor de enxofre na amostra de comprimido; *perceptível*, ligeira ou sutil percepção do odor de enxofre e *forte odor de enxofre* seria a percepção do odor de enxofre de modo mais evidente, o odor é mais intenso do que o item anterior.

As bulas das amostras foram enumeradas de um a 13, e avaliadas quanto a descrição das características do medicamento e cuidados no armazenamento. Os dizeres das bulas quanto às informações sobre odor e eficácia do produto, foram confrontados com os resultados de teores obtidos de DSCP.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Adequabilidade do sistema

Foram injetadas cinco replicatas da solução padrão nas concentrações 1,00 mg/mL de CP e 0,03 mg/mL de DSCP, com DPR de 0,14% e 0,27%, respectivamente, sendo menor que DPR 2,00% conforme preconiza a FB 6ª ed. Os tempos de retenção relativos foram de 3,778 min. para CP e 5,940 min. de DSCP (Figura 2)



Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Figura 2. (a) Cromatograma de adequabilidade do sistema com os picos dos padrões de captopril $t_r = 3,778$ min e dissulfeto de captopril $t_r = 5,940$ min; (b) Zoom do cromatograma exposto na Figura 2a.

com resolução entre os picos de 5,37, acima de 2 exigido pela monografia. Ainda foram verificados número de pratos teóricos de 3.270 e 3.106 e assimetria de 1,27 e 1,57 para CP e DSCP, respectivamente. Esses dados demonstram que o método fornece resultados confiáveis para a corrida analítica, atendendo aos parâmetros de adequabilidade do sistema.

Validação da metodologia

A exatidão do método foi conduzida a fim de verificar a recuperação do CP (SQR), sendo este adicionado em quantidades conhecidas à solução da amostra. Obteve-se resultados de 99,59%, 98,64% e 96,26% para concentrações baixa, média e alta, respectivamente, atendendo à especificação adotada de 90% a 110%¹⁰. O DPR encontrado foi de 0,5% indicando não haver dispersão entre as injeções de cada concentração.

Os resultados da repetibilidade e da precisão intermediária do método foram demonstrados pela dispersão dos resultados, calculando-se a média e o DPR. Tratando-se de um

método para a quantificação de impurezas, as amostras foram fortificadas com concentrações conhecidas do padrão de DSCP. A aplicação do teste F nos resultados para CP e DSCP apresentou F calculado, menor que F crítico e p -value superior a 0,05, confirmando que não houve diferença estatística entre os valores de repetibilidade e de precisão intermediária (Tabela 2).

A seletividade é a habilidade do método em separar o composto de interesse de componentes que estão presentes na amostra, ou seja, evidenciar que não ocorre coeluição com os ativos estudados CP e DSCP. Para tanto, a amostra foi estressada nas condições de oxidação, luz, calor, hidrólise ácida e básica, umidade e íons metálicos, a fim de verificar se os produtos formados não interfeririam na identificação.

Os picos de CP e DSCP apresentaram pureza espectral satisfatória no produto acabado, uma vez que o *purity angle* foi menor que *purity threshold*, indicando não haver coeluição com os produtos de degradação, como demonstrado na Figura 3.

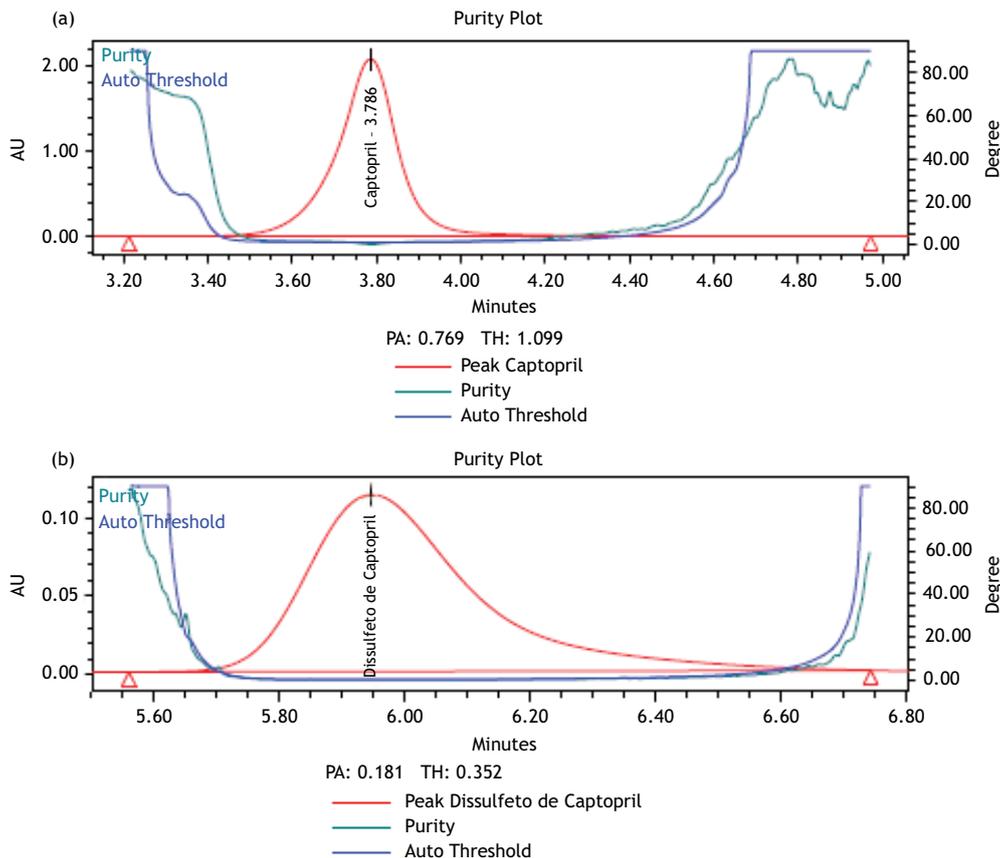


Tabela 2. Resultados da repetibilidade e precisão intermediária, testes F de captopril e dissulfeto de captopril.

	Repetibilidade		Precisão intermediária		Teste F		
	média	DPR	média	DPR	F calculado	F crítico	p-value
CP	98,06	0,59	97,35	1,42	2,5081	4,3009	0,1275
DSCP	0,69	0,74	0,69	1,38	0,8745	4,3009	0,3599

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

CP: captopril; DSCP: dissulfeto de captopril; DPR: desvio-padrão relativo.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Figura 3. Os cromatogramas de pureza de pico do captopril (a) e dissulfeto de captopril (b), desenvolvidos no método otimizado e validado.

A seletividade também foi avaliada comparando os cromatogramas obtidos das amostras frente aos das SQR e do placebo previamente preparado em laboratório. Foram injetados no sistema o placebo controle, sem degradação, e o placebo após o teste de estresse no último tempo de coleta para cada condição. O placebo não apresentou sinal durante as corridas cromatográficas em nenhuma das condições estudadas.

Após 24 h de exposição à hidrólise básica (NaOH 1M), observou-se que o pH desta solução resultava na formação de picos cromatográficos duplos (espécies ionizadas e não ionizadas), optando-se por uma solução de degradação mais branda com NaOH 0,1 M. Por essa razão, os tempos de coleta para a hidrólise básica foram atrasados em um dia com relação às outras condições.

Como podem ser observadas na Tabela 3, as condições de oxidação, íons metálicos e hidrólise básica foram as mais significativas na degradação de CP e consequente formação de DSCP, demonstrando existir uma cinética de reação rápida. O CP apresentou-se resistente a altas temperaturas, exibindo uma degradação de 15% apenas após 10 dias de exposição a 60°C. O CP pode ser considerado estável em solução ácida, frente a umidade e não apresentou fotossensibilidade. Para as condições de luz, umidade, calor e hidrólise ácida, nas primeiras 72 h de exposição, os teores de CP e DSCP se mantiveram dentro de estreita variação, não sendo significativas do ponto de vista de degradação. Os testes de degradação não resultaram em picos cromatográficos que interferiram na leitura de CP e DSCP.

O método apresentou linearidade para o CP na faixa de 0,5 a 1,2 mg/mL com coeficiente de correlação $R = 0,9988$ e equação da

**Tabela 3.** Resultados encontrados em porcentagem da degradação do captopril e da formação do dissulfeto de captopril conforme condições estressantes.

Teor do ativo (%)	Tempo de coleta	Oxidação	Luz	Hidrólise ácida	Hidrólise básica	Calor	Umidade	Íons metálicos
Captopril (%)	0 h	96,17	94,53	94,77	100,42	95,84	103,34	103,34
	24 h	73,72	99,29	-	30,71	-	-	44,28
	72 h	65,48	97,65	97,20	-	97,87	105,17	-
	6 d	-	-	-	ND	-	-	-
	7 d	-	-	96,13	-	95,48	104,67	-
	9 d	-	-	-	ND	-	-	-
	10 d	-	-	95,56	-	80,04	103,40	-
	Dissulfeto de captopril (%)	0 h	0,35	0,26	0,61	0,56	0,11	0,65
24 h		22,61	0,32	-	50,29	-	-	42,89
72 h		29,36	0,29	1,26	-	0,44	0,66	-
6 d		-	-	-	74,94	-	-	-
7 d		-	-	1,55	-	0,42	0,60	-
9 d		-	-	-	76,38	-	-	-
10 d		-	-	1,88	-	12,61	0,64	-

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.
h: horas; d: dias; ND: não detectado.

reta $y = (1,19 \times 10^7)x + 2,30 \times 10^3$ (considerando y a área do pico e x a concentração em mg/mL) na faixa de 0,006 a 0,036 mg/mL de DSCP com $R = 0,9981$ e equação da reta $y = (1,48 \times 10^7)x + 1,51 \times 10^4$.

O LQ foi estimado utilizando os dados de regressão linear para cada ativo ($LQ = 10 \times \text{intercepto}/\text{coeficiente angular}$), sendo 0,050 e 0,003 mg/mL para CP e DSCP, respectivamente. O LD calculado como $LD = LQ/3,3$, foi de 0,0152 mg/mL para CP e 0,909 µg/mL DSCP.

A validação da metodologia de determinação de CP e DSCP por cromatografia líquida demonstrou que o método é adequado para análise das amostras de comprimidos de CP 25 mg.

Aspecto

Realizou-se a inspeção visual das amostras quanto à uniformidade de coloração dos comprimidos, comprimidos faltantes no blister, quebrados ou trincados, e qualquer outra alteração aparente. De acordo com a análise, os comprimidos dos lotes 1 a 13 apresentaram resultados satisfatórios com formato circular, com ausência de comprimidos quebrados ou rachaduras, e superfície lisa. Mesmo a amostra vencida, apresentou características dentro das especificações. De acordo com a FB 6ª ed., os comprimidos devem apresentar superfície íntegra homogênea, com coloração característica, lisa e brilhante, sendo destituída de defeitos, como falhas, fissuras e contaminação¹⁰.

Determinação de peso e dos teores de CP e DSCP

No ensaio de determinação de peso para comprimidos não revestidos, com peso médio maior que 80 mg e menor que 250 mg a máxima variação aceita é de $\pm 7,5\%$ ¹⁰. Esse ensaio possibilita verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade

de peso. Nenhum dos medicamentos estudados apresentou resultados fora do critério de aceitação para o ensaio.

A determinação do teor de DSCP foi realizada de acordo com a monografia da FB 6ª ed., entretanto, não foi encontrado em literatura científica nenhum estudo que realizasse a relação do teor deste produto de degradação com a percepção de seu odor.

De acordo com a especificação da FB 6ª ed., o teor de CP de um medicamento deve estar entre 90,0% e 110,0% da quantidade declarada no rótulo de $C_9H_{15}NO_3S$, e o limite máximo de DSCP é de 3,0%. Os 13 medicamentos estudados apresentaram teor de CP dentro da faixa de aceitação. Conforme a Tabela 4, é possível observar que o teor de DSCP para o medicamento vencido (lote 1) foi de 4,4%, entretanto, como este foi utilizado apenas como referência para avaliar a evolução da formação do produto de degradação, não se pode considerar um resultado insatisfatório. As cores da Tabela 4 estão associadas na Figura 4, tanto em relação à informação em bula quanto ao odor por amostra.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina são um importante avanço terapêutico no tratamento de pacientes com hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva²⁶.

Segundo relatos da literatura, somente o CP livre é farmacologicamente ativo. No entanto, o DSCP ao ser metabolizado pode sofrer interconversões reversíveis, resultando em CP, que também pode apresentar ação farmacológica^{26,27,28}, porém com tempo de meia vida diferente daquela em que o paciente ingeriu a medicação. A longo prazo, isso pode afetar o tratamento farmacológico, pois leva a concentrações aumentadas de CP total, provavelmente devido ao acúmulo de metabólitos de CP²⁶. Ao mesmo tempo, a análise do teor de DSCP acima do especificado indica que houve



uma maior degradação da substância ativa. Em altas concentrações no organismo, o DSCP causa sintomas como náuseas, tonturas e mal-estar parecidos aos compostos quimicamente semelhantes a ele, como dissulfeto de carbono²⁹. Diante destes fatos, se faz importante o controle de DSCP no medicamento.

Percepção de odor vinculada às informações da bula

As bulas das 13 amostras foram analisadas quanto às informações sobre a possível presença de odor de enxofre. Em sete amostras, observou-se concordância nas informações, sendo elas: “os comprimidos de captopril podem apresentar um leve odor de enxofre, o que não diminui sua eficácia”. Considera-se que este texto seria o mais completo, sanando as possíveis dúvidas que os pacientes ou os profissionais de saúde teriam ao utilizar ou orientar sobre o medicamento. O leve odor descrito em bula seria o

Tabela 4. Resultados dos teores de captopril e de dissulfeto de captopril para 13 amostras de comprimidos de CP 25 mg.

Amostra	Teor de captopril (%)	Teor de dissulfeto captopril (%)
1 (vencido)	92,57	4,37
2 (Vigilância)	96,38	0,58
3 (Vigilância)	96,02	0,52
4	98,8	0,26
5	95,3	0,64
6	91,47	0,48
7	95,6	0,41
8	90,64	0,52
9	100,55	0,18
10	99,22	0,15
11	95,94	0,26
12	97,37	0,16
13	91,33	1,79

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Especificação em % de CP: 90,0% e 110,0%; Limite máximo de DSCP: 3,0%
A1: amostra vencida, A2 e A3: amostras advindas da Vigilância Sanitária, A4 - A13: amostras adquiridas no comércio.

mesmo que categorizamos de “odor perceptível” para o ensaio de percepção de odor.

Entretanto, para as demais amostras, a informação foi incompleta ou até mesmo inexistente, como para três bulas analisadas, conforme Figura 4. Desta forma, verificou-se que não houve homogeneidade entre as informações das bulas dos diferentes fabricantes, sobre as descrições de odor, evidenciando-se a falta de padronização nos textos nas bulas dos medicamentos comercializados. É possível inferir que não houve exigência da uniformização destas informações por parte das autoridades sanitárias. A uniformização do conteúdo das bulas certamente traria uma valiosa contribuição para a confiança estabelecida a respeito da segurança desse medicamento.

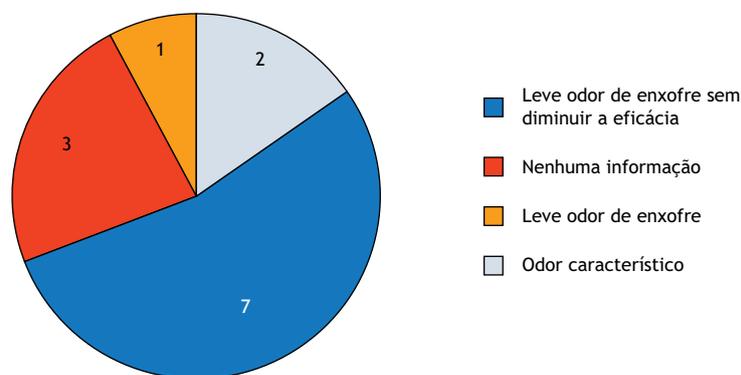
Quanto ao ensaio de percepção do odor de enxofre exalado dos comprimidos recém-retirados do blíster, cada analista preencheu individualmente a tabela na qual estavam classificados os odores em: não perceptível, perceptível e forte odor.

De acordo com a Figura 5, observam-se os resultados obtidos de teor de dissulfeto e a classificação do odor, nas amostras analisadas. Verificou-se forte odor nas amostras com teor de DSCP acima de 0,5%, indicando haver uma correlação entre a percepção de odor e o aumento da concentração do produto de degradação formado a partir do CP, o DSCP, conforme descrito por Peixoto et al.⁵.

As características físicas e organolépticas das formas farmacêuticas como odor, sabor, aparência, dureza, uniformidade e taxa de dissolução nos comprimidos podem se alterar com o tempo, entretanto, a estabilidade dos produtos farmacêuticos deve se manter dentro das especificações previamente estabelecidas ao longo do prazo de validade.

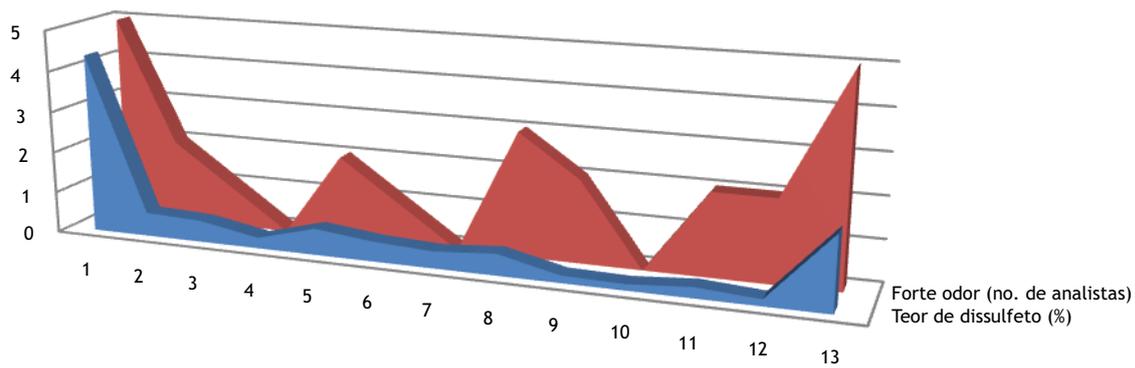
É importante ressaltar que a correlação entre odor de enxofre e teor de DSCP tem, neste estudo, aspecto investigativo. Não se espera adotar este ensaio como parte da rotina no controle de qualidade, apesar da aplicação do teste organoléptico ter a finalidade de avaliar as características sensoriais de odor de enxofre e palatabilidade metálica da formulação.

Embora a presença de odor nem sempre possa indicar alteração no efeito farmacológico, é imprescindível monitorar e manter a



Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Figura 4. Distribuição da presença de informações nas bulas analisadas quanto ao odor de enxofre.



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
■ Teor de dissulfeto (%)	4,37	0,58	0,52	0,26	0,64	0,48	0,41	0,52	0,18	0,15	0,26	0,16	1,79
■ Forte odor (no. de analistas)	5	2	1	0	2	1	0	3	2	0	2	2	5

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Figura 5. Correlação entre os resultados de teor de dissulfeto de captopril (DSCP) e classificação como forte odor para as 13 amostras de comprimido analisadas.

concentração do produto de degradação nos limites especificados. E, ainda, sabe-se que a confiança do paciente no medicamento pode tornar-se prejudicada caso as características físicas ou organolépticas, entre outras características perceptíveis ao paciente, sejam alteradas³⁰. A percepção do paciente quanto ao odor de enxofre, mesmo estando na concentração do produto de degradação dentro do limite tolerado, pode levar à rejeição do medicamento por falta de confiança, prejudicando o tratamento da hipertensão.

Quando o paciente abandona o tratamento de sua enfermidade porque não confia na qualidade do medicamento, acaba gerando prejuízos ao SUS, uma vez que o recurso público investido na compra para distribuição gratuita será desperdiçado, além do fato de que a doença (aguda ou crônica) não controlada poderá se agravar, resultando em prejuízos à saúde do paciente, necessitando de tratamentos de maior custo como internações, invalidez ou chegando fatalmente ao óbito.

CONCLUSÕES

As amostras avaliadas apresentaram resultados satisfatórios quanto aos ensaios de: aspecto, determinação de peso, teor

de CP e de DSCP, conforme critérios oficiais de aceitação. A amostra vencida apresentou teor de DSCP em 4,4%, acima da especificação, conforme esperado. Foi utilizada apenas como referência, para observar a formação do produto de degradação com o tempo, excluindo-a dos critérios de aceitabilidade. Verificou-se a falta de homogeneidade nas informações das bulas, entre as amostras estudadas, sobre a descrição de odor nos comprimidos. Os usuários do medicamento bem como os profissionais da saúde (médicos, farmacêuticos e enfermeiros) precisam ser informados por meio deste importante meio de comunicação, “as bulas”, que o comprimido de CP exala odor de enxofre, como uma característica peculiar do medicamento. É possível inferir que a percepção de odor de enxofre nos comprimidos está diretamente relacionada ao aumento da concentração de DSCP, considerando que os produtos de degradação podem resultar em atividade reduzida ou tóxica e que as notificações classificadas como desvios de qualidade com envolvimento de pacientes poderiam estar relacionadas a problemas de estabilidade do medicamento. Pode-se verificar a importância da monitoração do produto de degradação, DSCP, em comprimidos de CP como uma contribuição à promoção, proteção e recuperação à saúde.

REFERÊNCIAS

1. Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS. Assistência farmacêutica no SUS. Brasília: Conselho Nacional de Secretários de Saúde; 2007.
2. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT et al. 7ª diretriz brasileira de hipertensão arterial. Arq Bras Cardiol. 2016;107(3):1-83.
3. Rafael K, Faria MGI. Controle de qualidade dos comprimidos de captopril: uma breve revisão literária. Rev Uningá Rev. 2013;16(2):49-53.
4. Marcatto AP, Lamim R, Block LC, Bresolin TMB. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. Rev Ciencias Farm Basica Apl. 2005;26(3):221-5.
5. Peixoto MM, Santos Junior AF, Santos CAA, Caetité E. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana - BA. Infarma. 2005;16(13/14):69-73.
6. Banker GS, Anderson NR. Tablets. In: Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL, organizadores. The theory and practice of industrial pharmacy. 3a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986. p. 293-345.



7. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *New Engl J Med.* 2020;382(17):1653-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005760>
8. Ferrari F. COVID-19: updated data and its relation to the cardiovascular system. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):823-6. <https://doi.org/10.36660/abc.20200215>
9. Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):283-7. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.016>
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *Farmacopeia Brasileira.* 6a ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019.
11. Pereira AV, Garabeli AA, Schunemann GD, Borck PC. Determination of dissociation constant (Ka) of captopril and nimesulide: analytical chemistry experiments for undergraduate pharmacy. *Quim Nova.* 2011;34(9):1656-60. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000900029>
12. National Institutes of Health - NIH. Captopril. PubChem. 2021[acesso 5 mar 2021]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Captopril#section=Optical-Rotation>
13. Freitas JRLE. Caracterização dos produtos de degradação do captopril por espectrometria de massas de alta resolução e avaliação da toxicidade após a fotocatalise heterogênea (TIO₂/UV-C) [dissertação]. Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto; [acesso 04 abr 2021]. Disponível em: https://www.repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/4212/1/DISSERTACAO_CaracterizacaoProdutosDegradação.pdf
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Busca: dissulfeto de captopril. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021[acesso 20 fev 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/search?SearchableText=dissulfeto de captopril>
15. Souza JAL, Albuquerque MM, Grangeiro S, Pimentel MF, Santana DP, Simões SS. Quantification of captopril disulphide as a degradation product in captopril tablets using near infrared spectroscopy and chemometrics. *Vibr Spectr.* 2012;62:35-41. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2012.04.011>
16. Jorge N. Estudo do comportamento do óleo de girassol e do efeito do dimetil polisiloxano em termoxidção e frituras. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 1996[acesso 16 jul 2021]. Disponível em: <http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/254665>
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Perguntas e respostas sobre bulas. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021[acesso 8 abr 2021]. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/perguntas-e-respostas-sobre-bulas>
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Bulas e rótulos de medicamentos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020[acesso 13 maio 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/bulas-e-rotulos>
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. *Diário Oficial União.* 25 jul 2017.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 53, de 4 de dezembro de 2015. Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. *Diário Oficial União.* 7 dez 2015.
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2015[acesso 17 fev 2018]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2738062/Perfil+e+produtos+de+degradação+em+medicamentos.pdf/c18a4857-9a5c-4292-a1bf-07af6cad6902?version=1.01bf-07af6cad6902>
22. Baertschi SW, Alsante KM, Reed R. *Pharmaceutical stress testing: predicting drug degradation.* 2a ed. London: Informa Healthcare; 2011.
23. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. *Chemical stability of pharmaceuticals: a handbook for pharmacists.* 2a ed. New York: John Wiley & Sons; 1986.
24. World Health Organization - WHO. WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations: WHO 39th technical report series. Brasília: World Health Organization; 2005.
25. US Food and Drug Administration - FDA. Inactive ingredient search for approved drug products. Silver Springs: US Food and Drug Administration; 2019[acesso 20 ago 2019]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>
26. Kubo SH, Cody RJ. Clinical pharmacokinetics of the angiotensin converting enzyme inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 1985;10(5):377-91. <https://doi.org/10.2165/00003088-198510050-00001>
27. Drummer OH, Kourtis S. Bradykinin-potentiating activity of captopril disulphide dimer (SQ 14,551). *Eur J Pharmacol.* 1988;153(1):11-7. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(88\)90582-1](https://doi.org/10.1016/0014-2999(88)90582-1)
28. Migdalof BH, Antonaccio MJ, Mc Kinstry DN, Singhvi SM, Lan S-J, Egli P et al. Captopril: pharmacology, metabolism, and disposition. *Drug Metab Rev.* 1984;15(4):841-69. <https://doi.org/10.3109/03602538409041080>



29. Gouvêa RM, Arruda MA, Santos R, Cunha ALC. Avaliação do teor do produto de degradação dissulfeto de captopril em comprimidos de captopril 25mg. Arq Bras Med Nav. 2009;70(1):40-6. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.00945>

30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Formulário nacional da Farmacopeia Brasileira. 2a rev. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2012.

Contribuição dos Autores

Farias FF - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Trujillo LM - Concepção, planejamento (desenho do estudo) e redação do trabalho. Vieira EA, Gasparin LFO, Yano HM - Aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Martins VAP - 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. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Sal rosa do Himalaia: determinação do teor de iodo, pesquisa de corantes e avaliação da rotulagem

Himalayan pink salt: iodine, colorants research and labeling evaluation

Marcia Regina Pennacino do Amaral-Mello* 

Jamila Barbosa 

Nelson Aranha Dias 

Roberta Franzeze Paiva Martins 

Regina Sorrentino Minazzi Rodrigues 

RESUMO

Introdução: O sal rosa do Himalaia tem se destacado no mercado brasileiro por sua coloração atrativa, além dos apelos ao consumidor que o destacam como um produto “mais natural” e com grande diversidade de minerais por ser um sal de rocha. O teor de iodo no sal rosa consumido no país ainda é pouco discutido, mas vital para manter sob controle os distúrbios por deficiência de iodo (DDI). **Objetivo:** Avaliar amostras de sal rosa do Himalaia quanto aos teores de iodo, à presença de corantes e à rotulagem. **Método:** Foram analisadas 71 amostras em 13 cidades do estado de São Paulo para determinação de iodo adicionado na forma de iodato, prova qualitativa para corantes artificiais e avaliação da rotulagem com base na legislação brasileira. **Resultados:** Um elevado índice de insatisfatoriedade dos teores de iodo foi encontrado (56%) e um percentual ainda maior nos sais comercializados a granel (74%). Verificou-se que, dentre as amostras insatisfatórias, o maior percentual de inadequação (28%) foi a ausência de iodo, colocando a população consumidora deste produto em risco para as DDI. A irregularidade de rotulagem mais encontrada foi a ausência da declaração da adição de iodo (46%), com contradições entre a declaração no rótulo e a efetiva presença avaliada analiticamente. Foram verificadas expressões de qualidade não previstas (27%) ou superlativas (14%), assim como alegações não comprovadas por estudos científicos, como a redução de 60% de sódio e a presença de 84 minerais. Nenhuma amostra apresentou adição de corante. **Conclusões:** O sal rosa do Himalaia analisado apresentou irregularidades importantes para a saúde da população, em especial quanto ao teor de iodo, mas também não conformidades de rotulagem que comprometem o acesso à informação correta sobre o produto.

PALAVRAS-CHAVE: Cloreto de Sódio; Iodação; Legislação; Deficiência de Iodo

ABSTRACT

Introduction: Himalayan pink salt has stood out in the Brazilian market for its attractive colors, in addition to appeals to the consumer that highlight it as a “more natural” product and with a great diversity of minerals as it is a rock salt. The iodine content in pink salt consumed in the country is still little discussed, but vital to keep Iodine Deficiency Disorders (DDIs) under control. **Objective:** Evaluate Himalayan pink salt samples for iodine contents, presence of artificial colorants and labeling. **Method:** Seventy-one samples from thirteen cities of the São Paulo State were analyzed for determination of iodine added as iodate, qualitative testing colorants, and labeling evaluation based on Brazilian legislation. **Results:** A high rate of unsatisfactory iodine content was found (56%), even higher in salts sold in bulk (74%). It was found that among the unsatisfactory samples, the highest percentage of inadequacy (28%) was the absence of iodine, exposing the consumers of this product at risk for DDIs. The most frequent labeling irregularity was the absence of iodine declaration (46%), with contradictions between label declaration and effective presence evaluated analytically. Unforeseen (27%) or superlative (14%) quality expressions were verified, as well as claims not supported by scientific studies, such as 60% reduction in sodium and presence of 84 minerals. No sample showed colorants addition. **Conclusions:** Himalayan pink salt samples analyzed showed important irregularities for health of the population, especially regarding the iodine content, but also labeling inaccuracies that compromise access to correct information about the product.

KEYWORDS: Sodium Chloride; Iodination; Legislation; Iodine Deficiency

Instituto Adolfo Lutz, Centro de Alimentos, São Paulo, SP, Brasil

* E-mail: marcia.mello@ial.sp.gov.br

Recebido: 02 set 2021
Aprovado: 03 ago 2022

Como citar: Amaral-Mello MRP, Barbosa J, Dias NA, Martins RFP, Rodrigues RSM. Sal rosa do Himalaia: determinação do teor de iodo, pesquisa de corantes e avaliação da rotulagem. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 10(3):79-86, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01994>



INTRODUÇÃO

O sal é considerado um bem de consumo universal, foi historicamente utilizado como uma das mais tradicionais formas de conservação, além de ter como função primordial salgar os alimentos¹. Comercializado em diferentes granulometrias, varia de pó finamente moído até pequenos cristais, com granulação uniforme, própria a respectiva classificação².

A produção mundial de todos os tipos de sal em 2017 foi estimada em 277 milhões de toneladas, sendo que o Brasil contribui com 2,7% desta produção (7,4 milhões de toneladas) e ainda importa 757 mil toneladas³.

Recentemente, um grande número de sais comestíveis não refinados divulgados como sais *gourmet* surgiu no mercado brasileiro, tais como a flor de sal, sal azul da Pérsia, sal vermelho do Haváí, sal negro e em especial o sal rosa do Himalaia (SRH) que apresentou crescimento no mercado brasileiro nos últimos anos.

A origem do SRH são as minas localizadas a cerca de 300 km a sudoeste do Himalaia, principalmente as minas de Khewra e Kalabagh, no Paquistão⁴. O Brasil é um dos principais importadores deste sal na América do Sul e aumentou a importação de sal do Paquistão nos últimos anos, que passou de 17.622 toneladas, o que corresponde a US\$ 432 mil em 2015, para 83.270 toneladas, correspondente a US\$ 3,32 milhões em 2017^{3,5,6}.

O SRH tem se destacado por possuir uma cor atrativa, rosada quando moído e quando em cristais maiores sua coloração pode variar de transparente, branca, rosa ou até mesmo avermelhada, de acordo com o local de extração e minerais nele presentes⁴.

Sua coloração e outras qualidades declaradas nos rótulos deste produto em relação a outros tipos de sal, destacando-o como um produto “mais natural”, têm impulsionado sua utilização tanto na alta gastronomia, quanto no uso doméstico. Alegações como teor reduzido de sódio em relação ao sal refinado comum e elevada diversidade e quantidade de minerais, estão inseridas nesse contexto, podendo induzir o consumidor a erro ou engano.

Por ser um sal de rocha, o SRH apresenta variações em sua composição. Em estudo com diferentes porções de rocha da mina de Khewra, local de extração de SRH, foi encontrada uma grande variação em sua pureza, isto é, o teor de cloreto de sódio variou de 60% a 90%⁷.

As variações na concentração também atingem outros minerais presentes em maior quantidade na região denominada camada de potássio ou de Kallar, porção da rocha onde o potássio pode chegar a 9,13%, os sulfatos a 27%, magnésio a 4,13% e cálcio a 1,3%⁷. Apesar dessas variações, a maioria das amostras da mina de Khewra estudadas apresentaram uma baixa concentração de minerais, exceto o cloreto e sódio⁷.

A maioria das 28 amostras de rocha apresentou teores <1%: para potássio em 21 amostras, em 26 para o cálcio e em 24 para o magnésio⁷. Fayet-Moore et al.⁸, avaliando SRH comercialmente adquiridos, encontraram resultados semelhantes a esses em relação à composição mineral.

Apesar das variações na composição mineral do SRH, atenção especial deve ser dada a quantidade de iodo presente no produto consumido no país. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), somente será considerado próprio para consumo humano o sal que contiver teor igual ou superior a 15 mg até o limite máximo de 45 mg de iodo por kg de produto⁹.

Em termos de saúde pública, a ingestão adequada de iodo é a maneira mais viável de evitar importantes agravos à saúde causados por sua deficiência, os chamados distúrbios por deficiência de iodo (DDI)^{10,11}.

Ainda que o sal possa naturalmente conter traços de iodo, a quantidade é insuficiente para garantir a adequada ingestão estabelecida pelas políticas públicas brasileiras de iodação, sendo controlada por meio do Programa de Monitoramento da Iodação (PMI) do sal destinado ao consumo humano que fiscaliza a eficiência da iodação no país^{12,13}.

O objetivo do presente estudo foi avaliar amostras de SRH, comercializadas no estado de São Paulo, no período de 2016 a 2020, quanto aos teores de iodo, corantes artificiais e rotulagem, a fim de verificar o cumprimento da legislação vigente.

MÉTODO

No período de março de 2016 a dezembro de 2020, foram analisadas 71 amostras de SRH, sendo 45 amostras de sal moído e 26 de sal grosso, comercializadas em estabelecimentos de 13 cidades do estado de São Paulo. Dentre estas, 19 amostras eram a granel e as demais, de 33 diferentes marcas. As amostras foram provenientes de coletas realizadas pelas Vigilâncias Sanitárias de diferentes municípios do estado São Paulo, para análises fiscais, referentes ao monitoramento do teor de iodo no sal para o consumo humano, integrante do Programa Nacional para a Prevenção e Controle dos Distúrbios por Deficiência de Iodo (Pró-Iodo)¹², e incluiu também amostras adquiridas pelos autores em supermercados da Região Metropolitana de São Paulo especialmente para o estudo.

A quantificação do teor de iodo foi realizada em titulador potenciométrico automático com base na técnica de determinação de iodo adicionado na forma de iodato, descrito em Métodos físico-químicos para análise de alimentos, Instituto Adolfo Lutz, Técnica 383/IV¹⁴. Pesou-se 10 g de sal, diluiu-se com 200 mL de água, adicionando ácido sulfúrico e iodeto de potássio, seguindo-se a titulação com solução de tiosulfato de sódio em titulador automático, com eletrodo de platina.

A titulação potenciométrica automatizada neste caso foi fundamental para avaliação do ponto final da titulação, porque a grande sensibilidade da técnica permite sua aplicação em soluções muito diluídas e também para soluções coloridas, como é o caso da solução rosada do SRH dissolvido, que dificulta a visualização do ponto de viragem com o uso de indicador como utilizado em titulações convencionais.



As análises foram realizadas em triplicata e os dados foram analisados por estatística descritiva com uso de média, mediana, valor mínimo, valor máximo e frequência, no *software* Microsoft Excel®.

Para a classificação das amostras em satisfatórias e insatisfatórias, foi utilizada a faixa de concentração 15 a 45 mg de iodo/kg de sal, definida pela legislação⁹.

A presença de corantes foi avaliada de acordo com a prova qualitativa para corantes, descrito em Métodos físico-químicos para análise de alimentos, técnica 051/IV¹⁴. Pesou-se 50 g de sal, diluiu-se com 100 mL de água, lâ natural branca foi inserida no béquer e foi adicionado ácido clorídrico. Aqueceu-se em banho-maria fervente e verificou-se, após lavagem da lâ em água corrente, se houve impregnação da cor na lâ. Essa análise se fez necessária para verificar a autenticidade da coloração do sal e evitar possíveis falsificações com corantes que poderiam ser adicionados ao produto.

A avaliação da rotulagem foi realizada com base nas seguintes regulamentações brasileiras: Decreto Federal nº 75.697, de 6 de maio de 1975²; Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa: nº 259, de 20 de setembro de 2002¹⁵, nº 359, de 23 de dezembro de 2003¹⁶, nº 360, de 23 de dezembro de 2003¹⁷, nº 269, de 22 de setembro de 2005¹⁸, nº 54, de 12 de novembro de 2012¹⁹, Decreto-Lei nº 986, de 21 de outubro de 1969²⁰, e Lei Federal nº 10.674, de 16 de maio de 2003²¹.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 apresenta os resultados dos teores de iodo encontrados nas amostras de SRH, classificadas de acordo com os limites estabelecidos na legislação brasileira⁹.

Durante o período (2016-2020), foram analisadas 71 amostras (Tabela 1), sendo que 31 (44%) apresentaram-se satisfatórias, dentro da faixa de iodo estabelecida pela legislação, e 40 (56%), insatisfatórias. No PMI, publicado em 2019, a Anvisa encontrou um percentual de insatisfatoriedade menor: 46% das amostras de SRH estavam insatisfatórias²².

Silva et al.²³ encontraram um percentual próximo (53,8%) de inadequação no teor de iodo em um total de 13 amostras de SRH, coletadas no interior do estado de São Paulo. Já Loyola²⁴

encontrou um percentual ainda maior de inadequação em 58% das 12 amostras avaliadas em Goiás.

Os relatórios do PMI divulgados pela Anvisa nos últimos 10 anos apresentaram percentual de adequação do teor de iodo em todos os sais: entre 93 e 97%. Entretanto, em 2019, esse percentual caiu para 88%, devido à grande quantidade de amostras insatisfatórias de SRH²².

No nosso estudo verificou-se que, dentre as amostras insatisfatórias (56%), o maior percentual de inadequação (28%, n = 20) foi a respeito da ausência de iodo, ou seja, amostras não fortificadas, seguidas das amostras com teor de iodo menor que 15 mg/kg (21%, n = 15) e, por último, maior que 45 mg/kg (7%, n = 5).

Ramos²⁵ avaliou o teor de iodo em seis amostras de SRH (fino, grosso e a granel), adquiridas em Campo Mourão (Paraná) e não encontrou iodo em nenhuma das amostras analisadas.

A Figura 1 demonstra a tendência de redução da insatisfatoriedade ao longo do tempo. No início das coletas (2016), todas as amostras de SRH (100%) apresentaram-se insatisfatórias, ocorrendo uma diminuição gradual da insatisfatoriedade com o passar dos anos, 55% em 2018 e 40% em 2020.

Também em sais comuns e refinados, o teor de iodo avaliado em períodos maiores (1999-2013) demonstrou o mesmo tipo de comportamento, ou seja, diminuição da insatisfatoriedade com o transcorrer do tempo²⁶.

Provavelmente, este fato se deve ao maior esforço das indústrias importadoras no controle da fortificação de iodo, em decorrência da fiscalização gerada pelo PMI¹².

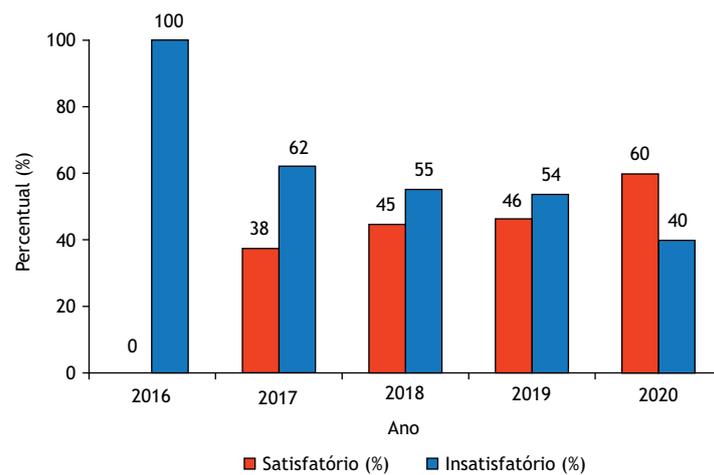
O elevado percentual de amostras não adicionadas de iodo nesse estudo (28%) constitui o maior risco para a saúde da população. A escolha por este tipo de sal, na busca por um produto mais natural e saudável, poderá afetar o consumo diário de iodo. A longo prazo, esse cenário pode colocar os consumidores destes produtos em risco para o desenvolvimento de DDI, em especial as gestantes e lactantes, devido à maior demanda de iodo pelo organismo^{27,28}.

Além disso, os sais comercializados sem adição de iodo, ou que não contenham iodo nos teores estabelecidos, estão em desacordo com as exigências definidas nas seguintes legislações: Lei Federal

Tabela 1. Teores de iodo (mg/kg) em amostras de sal rosa do Himalaia, comercializadas no estado de São Paulo, no período de 2016 a 2020.

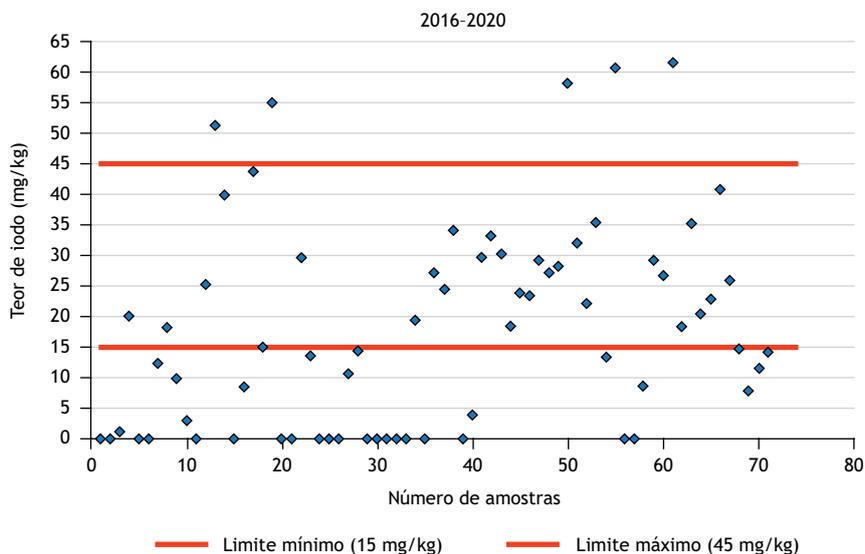
Ano	Amostras n°	Teor de Iodo (mg/kg)			ND*	Satisfatório		Insatisfatório	
		< 15 mg/kg	15 ≤ [Iodo] ≤ 45 mg/kg	> 45 mg/kg		n°	%	n°	%
2016	3	1	0	0	2	0	0	3	100
2017	16	4	6	2	4	6	38	10	62
2018	29	4	13	0	12	13	45	16	55
2019	13	2	6	3	2	6	46	7	54
2020	10	4	6	0	0	6	60	4	40
TOTAL	71	15	31	5	20	31	44	40	56

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.
ND*: não detectado.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Figura 1. Percentual de amostras de sal rosa do Himalaia, satisfatórias e insatisfatórias, em relação ao teor de iodo, no período de 2016 a 2020.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Figura 2. Distribuição dos teores de iodo (mg/kg) das amostras de sal rosa, comercializadas no estado de São Paulo, analisadas no período de 2016 a 2020, com base nos limites da legislação de 15 a 45 mg/kg.

nº 6.150, de 3 de dezembro de 1974²⁹, art. 17 do Decreto Federal nº 75.697/1975² e art. 5º da RDC nº 23, de 24 de abril de 2013⁹.

É proibido, em todo o território nacional, expor ou entregar ao consumo direto sal comum ou refinado que não contenha iodo nos teores estabelecidos em Portaria do Ministério da Saúde⁹.

A única exceção para utilização de sal sem adição de iodo prevê o uso de sal não iodado em produtos alimentícios industrializados, desde que seja comprovado que o iodo causa interferência nas características sensoriais do produto⁹.

Dentre as amostras que foram iodadas (72%), o teor de iodo mínimo encontrado foi de 1,17 mg/kg e o máximo, de 61,52 mg/kg, com mediana de 15,06 mg/kg.

Na Figura 2, podemos observar que os teores de iodo nas amostras de SRH mostram-se muito dispersos e, quando se apresentam de forma satisfatória, se situam na faixa de concentração entre 18 e 35 mg/kg.

O fato de o limite máximo contemplar três vezes o limite mínimo de iodo facilita o processo de iodação pelas indústrias salineiras, que procuram atingir valores de iodo no meio da faixa estabelecida.

Uma grande contradição foi observada entre as informações do rótulo e a efetiva adição de iodo, avaliada analiticamente por titulometria (Quadro). Não obstante a obrigatoriedade da adição de iodo e a necessidade de que essa informação seja clara na rotulagem, as informações contidas no rótulo devem condizer com as características e a composição do produto, sob risco de induzir o consumidor a erro ou engano.



Dentre as 33 diferentes marcas avaliadas, sete foram coletadas e analisadas mais de uma vez e apresentaram variabilidade no teor de iodo entre os diferentes lotes. Estes resultados demonstram falta de padronização no processo de iodação. Por exemplo, uma marca com três lotes analisados apresentou dois resultados satisfatórios (25,40 e 39,80 mg de iodo/kg) e um insatisfatório (51,26 mg de iodo/kg), revelando um coeficiente de variação entre os lotes de 33%.

Os sais comercializados a granel apresentaram maior percentual de insatisfatoriedade (74%) em relação às amostras com marca (48%), sais a granel normalmente possuem um custo menor, porém, pelos resultados apresentados, demonstraram um menor cuidado com a iodação por parte dos produtores e comerciantes.

Todas as amostras não apresentaram corantes artificiais nem naturais. Ainda que não tenham sido encontrados, a pesquisa de

corantes foi importante devido ao fato de que o alto custo desse produto⁸ poderia estimular fraudes.

Esses resultados confirmam testes preliminares que demonstraram que a solução dos SRH, quando filtrada, apresenta-se límpida, sendo que a coloração se mantém no resíduo retido no papel de filtro, gerada pelos compostos minerais presentes no sal²⁵.

Na avaliação de rotulagem dos sais, foram encontradas diversas irregularidades com base nas legislações aplicadas. A Tabela 2 apresenta as irregularidades da rotulagem mais encontradas, sendo que várias amostras apresentaram mais do que uma inconformidade.

A irregularidade de rotulagem mais encontrada foi a ausência da declaração da adição de iodo em 33 (46%) amostras, sendo que, destas, 22 continham iodo nas concentrações exigidas.

Quadro. Contradições entre os teores de iodo declarados na rotulagem e determinados em sal rosa do Himalaia.

Declaração de iodo		Detecção de iodo	
n = 38 (54%) Declaram iodo	n = 22 (31%) Declaram iodo na informação nutricional	n = 6 (8%) Iodo não detectado	n = 16 (23%) Iodo detectado com variabilidade entre os teores declarado e encontrados de 27% a 222%
		n = 9 (13%) Iodo não detectado	
	n = 16 (23%) Declaram iodo nos dizeres de rotulagem	n = 7 (10%) Iodo detectado	
n = 33 (46%) Não declaram iodo	-	n = 11 (15%) Iodo não detectado	n = 22 (31%) Iodo detectado

Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

Nota: Percentuais do total de amostras (n = 71).

Tabela 2. Número e percentual de amostras com informação na rotulagem em desacordo com as legislações vigentes.

Informações em desacordo na rotulagem	Legislação	Amostras insatisfatórias n° (%)
Não há declaração de adição de iodo	Decreto-Lei Federal nº 986/1969, art. 20 RDC nº 23/2013	33 (46)
Indicação de classificação não prevista: fino, médio e granulado	Decreto nº 75.697/1975	27 (38)
Expressões de qualidade não prevista: 100% natural, <i>premium</i> , <i>gourmet</i>	Decreto-Lei Federal nº 986/1969, art. 22 RDC nº 259/2002, item 3	19 (27)
Declarações sobre minerais: rico em minerais, 84 minerais, entre outras	INC não prevista para sal RDC nº 54/2012, item 1.4	18 (25)
Indicação da origem <i>versus</i> denominação	Decreto-Lei Federal nº 986/1969, art. 21 RDC nº 259/2002, item 3.2	12 (17)
Expressão superlativa de qualidade: mais puro, mais antigo do mundo	Decreto-Lei Federal nº 986/1969, art. 20	10 (14)
Outras declarações como: livre de poluentes e toxinas, nutricionalmente equilibrado e sal saudável	RDC nº 259/2002, itens 3.1 e 7.1	8 (11)
Redução de sódio: 60% menos sódio e/ou baixo índice de sódio	INC não prevista para sal RDC nº 54/2012, item 1.4	5 (7)
Uso da expressão: sem conservante	Decreto-Lei Federal nº 986/1969, art. 21 RDC nº 259/2002, item 3 Informe Técnico Anvisa nº 70/2016	3 (4)
Glúten: uso de expressão diferente da padronizada	Lei Federal nº 10.674/2003	2 (3)
Unidade incorreta de iodo declarada na informação nutricional	RDC nº 269/2005 RDC nº 360/2003	1 (1)

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Nota: Algumas amostras apresentaram mais de uma inconformidade.

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada; Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; INC: informação nutricional complementar.



Apenas uma amostra (1%) declarou unidade do teor de iodo na informação nutricional de forma errônea, 15 miligramas de iodo em vez de microgramas, o que corresponde a mil vezes a concentração correta. Isso poderia levar o consumidor a erro ou engano na comparação com outros rótulos (RDC n° 360/2003; RDC n° 269/2005)^{17,18}.

A prática da não declaração da presença de iodo pode ter como finalidade induzir o consumidor a acreditar que o produto seja totalmente natural e sem substâncias químicas adicionadas.

O alto percentual de expressões de qualidade não previstas, 19 (27%), dentre elas “100% natural”, reforça essa intenção. Também o uso de outras expressões como *premium* e *gourmet* induzem à ideia equivocada de um produto de qualidade superior, sem que haja um padrão de qualidade previsto na legislação. Provavelmente com a mesma intenção, dez amostras (14%) usaram expressões superlativas de qualidade como: “o mais puro” e “mais antigo do mundo”.

O estímulo ao consumo gerado pela propaganda de alimentos foi confirmado por Cuevas et al.³⁰, avaliando matérias de revistas especializadas para a indústria de alimentos no período de 2007 a 2018, verificaram uma forte tendência de investimento em promoção e propaganda, em detrimento a outros tipos de investimentos, como: formulação de produtos, embalagens ou equipamentos para tornar os alimentos mais saudáveis.

Além disso, alegações mais vagas e menos verificáveis, como “ingredientes naturais”, foram consideradas como potencialmente lucrativas³⁰. Diversas dessas afirmações foram apresentadas nos rótulos do SRH, tais como: “sal saudável”, “mais puro”, “sem conservante” e “nutricionalmente equilibrado”. Provavelmente, essas alegações visam apresentar o SRH como um produto “mais natural” ou menos processado e com benefícios adicionais à saúde, sem a devida comprovação por meio de estudos científicos.

Ainda que seja um produto novo no mercado, o SRH se enquadra no Regulamento Técnico de sal para o consumo humano, inclusive em relação a sua classificação granulométrica. Entretanto, 27 (38%) amostras adotaram classificações não previstas, como: fino, médio e granulado, em desacordo com a padronização estabelecida no Decreto n° 75.697/1975².

Dentre as irregularidades, nota-se que 18 (25%) amostras apresentaram alguma alegação sobre conteúdo de minerais, utilizando termos relacionados à quantidade, diversidade ou mesmo citando alguns elementos químicos na rotulagem, como cobre, zinco e cálcio.

A declaração de propriedades nutricionais de um alimento, como a declaração de minerais, é realizada através da informação nutricional complementar (INC), regulamentada pela RDC n° 54/2012¹⁹. Entretanto, essa regulamentação não se aplica ao sal e, assim sendo, além de não previstas, essas alegações são enganosas, pois diferentes estudos realizados até o momento não identificaram a diversidade citada nos rótulos de 80 ou 84 minerais^{7,8,31,32}. Além disso, a baixa concentração de minerais presente no SRH não apresenta contribuição relevante para as

necessidades diárias, com base no consumo de sal recomendado de 5 g diárias^{8,11}.

Em relação à redução de sódio, 7% das amostras apresentaram destaque no rótulo para redução de 60% ou “baixo índice de sódio”, porém, esse tipo de alegação, conforme a RDC n° 54/2012¹⁹, não se aplica ao sal.

Para sais com redução de sódio, os denominados sais hipossódicos, existe um regulamento técnico específico: a Portaria da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde (SVS/MS) n° 54, de 4 de julho de 1995³³, que define o uso da declaração de reduzido conteúdo de sódio, nesse caso, como obrigatória e não voluntária.

Além disso, os estudos não comprovam uma redução tão expressiva e a rotulagem não deve induzir o consumidor a erro, engano ou confusão de acordo com a RDC n° 259/2002¹⁵.

Apesar de o teor de sódio nas rochas de SRH poder variar de 60% a 99%, tendo a menor concentração na região da camada de potássio, a maioria dos estudos com o SRH comercial não encontrou uma variação tão extensa^{7,8,34}.

Em relação à concentração de sódio no SRH, os teores em diferentes pesquisas variaram entre 34.389 mg/100 g e 45.912 mg/100 g, enquanto no sal refinado, nos mesmos estudos, as concentrações variaram entre 35.870 e 42.764 mg/100 g^{8,34,35,36}. Em relação ao sal refinado, pesquisas verificaram uma diminuição de sódio entre 1% e 9%, redução bem menor do que as declaradas nos rótulos^{8,24,35,37}.

Observou-se que 12 amostras (17%), apesar de apresentarem a denominação de venda “sal rosa do Himalaia”, não indicavam de forma clara a origem geográfica do sal. Todo alimento embalado deve ter sua origem descrita no rótulo, conforme estabelecido na RDC n° 259/2002, item 3.2, e no Decreto-Lei Federal n° 986/1969, art. 21^{15,20}.

A indicação geográfica utilizada na denominação “sal rosa do Himalaia” remete à sua origem, entretanto algumas destas amostras apresentavam como origem “Indústria brasileira” ou ainda “África”, não esclarecendo se o produto foi importado, de onde foi importado ou se foi apenas processado em outro país, o que torna essa informação confusa e sujeita a erros.

As várias alegações encontradas na rotulagem provavelmente são estratégias de *marketing* utilizadas para tendenciar à atração do consumidor e levar a uma maior comercialização do produto, pois, como visto, não são previstas na legislação para o sal e podem conter informações incorretas que confundem o consumidor.

CONCLUSÕES

As amostras de SRH comercializadas no estado de São Paulo, no período de 2016 a 2020, apresentaram um alto índice de insatisfatoriedade dos teores de iodo (56%), muito acima daqueles encontrados nos sais refinados e comuns, e um percentual ainda maior foi encontrado nos sais rosa comercializados a granel



(74%). Também foram constatadas diversas irregularidades em relação à rotulagem destes produtos, a maioria ligada à ausência da declaração de adição de iodo, à classificação, a expressões de qualidade não previstas e a declarações sobre o conteúdo de minerais, condições que podem induzir o consumidor a erro, engano ou confusão. Não foi observada nenhuma amostra

com adição de corante artificial. Estes dados demonstram que a continuidade do monitoramento deste produto por meio de programas como o Pró-Iodo e outros programas governamentais é fundamental para garantir que todo sal para consumo humano atenda às especificações estabelecidas nos respectivos regulamentos técnicos, visando a proteção da saúde da população.

REFERÊNCIAS

1. Ravishankar S, Juneja VK. Preservatives: traditional preservatives: sodium chloride. In: Batt CA, Tortorello ML, organizadores. Encyclopedia of food microbiology. 2a ed. Amsterdam: Elsevier; 2014[acesso 28 mar 2022]. p. 131-6. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123847300002597>
2. Brasil. Decreto N° 75.697, de 6 de maio de 1975. Aprova os padrões de identidade e qualidade para o sal destinado ao consumo humano. Diário Oficial União. 7 maio 1975.
3. Agência Nacional de Mineração - ANM. Sumário mineral brasileiro 2018: sal. Brasília: Agência Nacional de Mineração; 2018[acesso 21 jun 2021]. Disponível em: https://www.gov.br/anm/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/serie-estatisticas-e-economia-mineral/sumario-mineral/pasta-sumario-brasileiro-mineral-2018/sal_sm_2018/view
4. Rahman AU, Islam A, Farrukh MA. An improved method for the preparation of analytical grade sodium chloride from Khewra Rock salt. World App Sci J. 2010;8(1):61-5.
5. Diplomacia Business. Webinar sobre promoção do sal rosa na América do Sul. Diplomacia Business Eventos. 21 fev 2022[acesso 24 mar 2022]. Disponível em: <https://www.diplomaciabusiness.com/webinar-sobre-promocao-do-sal-rosa-na-america-do-sul/>
6. Departamento Nacional de Produção Mineral - DNPM. Sumário mineral brasileiro 2016: sal. Brasília: Departamento Nacional de Produção Mineral; 2016[acesso 21 jun 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anm/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/serie-estatisticas-e-economia-mineral/sumario-mineral/sumario-mineral-brasileiro-2016>
7. Hussain SA, Feng-Qing, Yunqi M, Khan H, Jian Y, Hussain G et al. An overview of pakistan rock salt resources and their chemical characterization. Pak J Sci Ind Res Ser A: Phys Sci. 2021;64A(2):137-48.
8. Fayet-Moore F, Wibisono C, Carr P, Duve E, Petocz P, Lancaster G et al. An analysis of the mineral composition of pink salt available in Australia. Foods. 2020;1490(9):1-15. <https://doi.org/10.3390/foods9101490>
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 23, de 24 de abril de 2013. Dispõe sobre o teor de iodo no sal destinado ao consumo humano e dá outras providências. Diário Oficial União. 25 abr 2013.
10. Menon K, Skeaff S. Iodine: iodine deficiency disorders (IDD). In: Caballero B, Finglas P, Toldrá F, editores. The encyclopedia of food and health vol. 3. Oxford: Academic; 2016. p. 437-43.
11. World Health Organization - WHO. Guideline: fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. Geneva: World Health Organization; 2014.
12. Ministério da Saúde (BR). Manual técnico e operacional do pró-iodo: Programa Nacional para a Prevenção e Controle dos Distúrbios por Deficiência de Iodo. Brasília: Ministério da Saúde; 2008[acesso 4 jun 2021]. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-935109>
13. Muramatsu Y, Wedepohl KH. The distribution of iodine in the earth's crust. Chem Geol. 1998;147(3/4):201-16. [https://doi.org/10.1016/S0009-2541\(98\)00013-8](https://doi.org/10.1016/S0009-2541(98)00013-8)
14. Instituto Adolfo Lutz - IAL. Métodos físico-químicos para análise de alimentos. São Paulo: Instituto Adolfo Lutz; 2008[acesso 4 jun 2021]. Disponível em: <http://www.ial.sp.gov.br/ial/publicacoes/livros/metodos-fisico-quimicos-para-analise-de-alimentos>
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 259, de 20 de setembro de 2002. Aprova regulamento técnico sobre rotulagem de alimentos embalados. Diário Oficial União. 23 set 2002.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 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.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 360, de 23 de dezembro de 2003. Aprova regulamento técnico sobre rotulagem nutricional de alimentos embalados, tornando obrigatória a rotulagem nutricional. Diário Oficial União. 26 dez 2003.
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 269, de 22 de setembro de 2005. Aprova regulamento técnico sobre a ingestão diária recomendada (IDR) de proteínas, vitaminas e minerais. Diário Oficial União. 23 set 2005.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 54, de 12 de novembro de 2012. Dispõe sobre o regulamento técnico sobre informação nutricional complementar. Diário Oficial União. 13 nov 2012.
20. Brasil. Decreto-lei N° 986, de 21 de outubro de 1969. Institui normas básicas sobre alimentos. Diário Oficial União. 21 out 1969.
21. Brasil. Lei N° 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.



22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Relatório do monitoramento da iodação do sal destinado ao consumo humano: 2019. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020[acesso 20 ago 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/programas-nacionais-de-monitoramento-de-alimentos/relatorio-iodo-em-sal-para-consumo-humano-2019-retificacao-sem-marcas.pdf>
23. Silva RA, Santos RC, Ferreira LO. Avaliação do teor de iodo em sal do Himalaia para o consumo humano. *Bol Epidemiol Paul.* 2021;18(210):1-12.
24. Loyola IP. Comparação entre os efeitos do sal do Himalaia em sal comum nos valores de sódio urinário e pressão arterial de indivíduos hipertensos [monografia]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2020.
25. Ramos JS. Comparação físico-química e inorgânica do sal comum de mesa com o sal rosa do Himalaia [monografia]. Campos Mourão: Universidade Tecnológica Federal do Paraná; 2018.
26. Amaral-Mello MRP, Takemoto E, Barbosa J, Minazzi-Rodrigues RS. Teor de iodo no sal para consumo humano: monitoramento no estado de São Paulo no período de 1999 a 2014. *Boletim Epidemiol Paul.* 2015;12(138):1-16.
27. Rodriguez-Diaz E, Pearce EN. Iodine status and supplementation before, during, and after pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(4). <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101430>
28. Bensenor IM, Barbosa Junior F, Janovsky CCPS, Marchioni D, Diniz MFHS, Santos IS et al. Urinary iodine and sodium concentration and thyroid status in the brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *J Trace Elem Med Biol.* 2021;68(126805). <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126805>
29. Brasil. Decreto-lei N° 6.150, de 3 de dezembro de 1974. Dispõe sobre a obrigatoriedade da iodação do sal destinado ao consumo humano, seu controle pelos órgãos sanitários e dá outras providências. *Diário Oficial União.* 4 dez 1974.
30. Cuevas S, Patel N, Thompson C, Petticrew M, Cummins S, Smith R et al. Escaping the queen: health as a corporate food marketing strategy. *SSM Popul Health.* 2021;16(100953):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2021.100953>
31. Papp Z. Morphological and microchemical characterization of Himalayan samples. *Rev Roum Chim.* 2016;61(3):169-74.
32. Bastos AB, Carvalho HRA, Silva CC, Araújo LM. Análise e comparação da composição química inorgânica do sal de cozinha com o sal rosa do Himalaia pelo método de fluorescência de raios-x por dispersão de ondas. *J Eng Exact Sci.* 2017;3(4):678-87. <https://doi.org/10.18540/24469416030420170678>
33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Portaria N° 54, de 4 de julho de 1995. Aprova o padrão de identidade e qualidade para sal hipossódico. *Diário Oficial União.* 5 jul 1995.
34. Yalçın S, Mutlu IH. Structural characterization of some table salt samples by XRD, ICP, FTIR and XRF techniques. *Acta Physica Polonica A.* 2012;121(1):50-2. <https://doi.org/10.12693/APhysPolA.121.50>
35. Tan WL, Azlan A, Noh MFM. Sodium and potassium contents in selected salts and sauces. *Int Food Res J.* 2016;23(5):2181-6.
36. Loyola IP, Sousa MF, Jardim TV, Mendes MM, Barroso WKS, Sousa ALL et al. Comparison between the effects of himalaian salt and common salt intake on urinary sodium and blood pressure in hypertensive individuals. *Arq. Bras. Cardiol.* 2022;118(2):875-82. <https://doi.org/10.36660/abc.20210069>
37. Kuhn TL, Chytry P, Souza GMS, Bauer DV, Amaral L, Dias JF. Signature of the himalayan salt. *NIM B: Beam Interact Mat Atoms.* 2020;455:150-3. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2019.07.008>

Contribuição dos Autores

Amaral-Mello MRP- Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Barbosa J - Planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Dias NA - Aquisição e interpretação dos dados. Martins RFP - Aquisição dos dados. Minazzi Rodrigues RS - Análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

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



Licença CC BY. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Aplicação das medidas de prevenção e controle do SARS-CoV-2 entre universitários de instituição pública do Ceará, Brasil

Application of SARS-CoV-2 prevention and control measures among university students of a public institution in Ceará, Brazil

RESUMO

Paulo Sérgio Dourado Arrais^{I*} 

Elias Matias Laurentino^{II} 

Andrea Gomes Linard^{III} 

Marta Maria de França Fonteles^I 

Fernando José Pires Sousa^{IV} 

Paulo César Almeida^V 

Introdução: Universidades são ambientes propícios à disseminação de infecções respiratórias agudas de elevada transmissibilidade, como a COVID-19. **Objetivo:** Avaliar a aplicação das medidas de prevenção e controle da COVID-19 entre estudantes de uma comunidade universitária do Ceará, Brasil. **Método:** Trata-se de estudo transversal desenvolvido junto aos estudantes da graduação de uma universidade pública do estado do Ceará, regularmente matriculados no semestre 2020.1, em atividades remotas (não presenciais). Para o cálculo da amostra, considerou-se uma população de 30.152 universitários, uma confiança de 95%, 3% de erro amostral e 50% de frequência esperada de uso das medidas de proteção e controle contra a COVID-19 ($n = 1.031$). Das 2.097 respostas recebidas, ocorreram 360 perdas e foram analisadas 1.737. A coleta de dados foi realizada em dezembro de 2020, por meio de questionário eletrônico, disponibilizado *online*, para esta finalidade. Realizou-se uma análise descritiva dos aspectos pesquisados. **Resultados:** Apesar de 91,2% dos universitários referirem que sempre usavam máscara ao sair de casa, somente 1,4% cumpriram com todas as recomendações para seu manuseio correto; 43,3% referiram lavar as mãos conforme as recomendações das autoridades sanitárias, mas outras medidas de higiene pessoal foram insuficientes; 65,4% referiram que costumavam sair para participar de atividades que não eram de extrema necessidade; e 70,0% eram usuários de transportes públicos. **Conclusões:** As evidências encontradas predispõem os universitários a riscos frente a COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Universidade; Máscara; Higiene das Mãos; Distanciamento Físico

ABSTRACT

Introduction: Universities are favorable environments for the spread of highly transmissible acute respiratory infections, such as COVID-19. **Objective:** To evaluate the application of COVID-19 prevention and control measures among students from a public university in the state of Ceará, Brazil. **Method:** This is a cross-sectional study developed with undergraduate students, regularly enrolled in semester 2020.1, in remote (non-face-to-face) activities. To calculate the sample, a population of 30,152 students was considered, a confidence of 95%, 3% sampling error and 50% expected frequency of use of protection and control measures against COVID-19 ($n = 1,031$). Of the 2,097 responses received, 360 were lost and 1,737 were analyzed. Data collection was carried out in December 2020, through an electronic questionnaire, available online, for this purpose. A descriptive analysis of the researched aspects was carried out. **Results:** Although 91.2% of students reported that they always wore a mask when leaving the house, only 1.4% complied with all the recommendations for its correct handling. 43.3% reported washing their hands according to the recommendations of the health authorities, but others' personal hygiene measures were insufficient; 65.4% reported that they used to go out to participate in activities that were not of extreme necessity; and 70.0% were public transport users. **Conclusions:** The evidence found predisposes university students to risks in the face of this pandemic.

KEYWORDS: COVID-19; University; Mask; Hand Hygiene; Physical Distancing

^I Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

^{II} Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

^{III} Instituto de Ciências da Saúde, Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Redenção, CE, Brasil

^{IV} Faculdade de Economia, Administração, Atuária e Contabilidade, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

^V Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

* E-mail: parrais@ufc.br

Recebido: 02 ago 2021

Approved: 07 jul 2022

Como citar: Arrais PSD, Laurentino EM, Linard AG, Fonteles MMF, Sousa FJP, Almeida PC. Aplicação das medidas de prevenção e controle do SARS-CoV-2 entre universitários de instituição pública do Ceará, Brasil. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 10(3):87-95, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01983>



INTRODUÇÃO

Há mais de dois anos, o mundo se encontra em Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, com a disseminação de novo coronavírus, o SARS-CoV-2, o que vem preocupando governantes, gestores e profissionais da saúde, a comunidade científica e a sociedade ao redor do mundo^{1,2}. Os indivíduos podem apresentar os seguintes sintomas quando contaminados: tosse, dor de garganta ou coriza, anosmia, ageusia, diarreia, dor abdominal, febre, calafrios, mialgia, fadiga e/ou cefaleia e dificuldade para respirar³. A transmissão pode ocorrer mesmo sem o aparecimento de sinais e sintomas, podendo evoluir para síndrome respiratória aguda grave.

Na tentativa de conter sua propagação e disseminação, autoridades sanitárias e pesquisadores recomendaram a adoção de várias medidas de proteção e de controle contra a COVID-19^{3,4,5,6,7}. Entre as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS)^{4,5}, destacam-se as seguintes medidas: usar máscara; lavar as mãos a cada 2 h ou sempre que necessário (por exemplo: após espirrar); sempre cobrir a boca e o nariz ao tossir ou espirrar, com cotovelo ou com lenço descartável; utilizar lenços descartáveis para higiene de secreções; evitar manusear/tocar a mucosa da boca, nariz e olhos; evitar uso compartilhado de objetos de uso pessoal (por exemplo: copos e garrafas); evitar lugares fechados e com multidões; manter distância física de pelo menos um metro de outras pessoas; manter os ambientes ventilados; e evitar o contato próximo com pessoas que apresentam sinais ou sintomas da doença.

Ainda em relação ao uso da máscara, as pessoas devem adotar as recomendações relacionadas à forma correta de uso, à sua remoção e ao seu descarte para que essas medidas sejam efetivas. Da mesma forma, as pessoas devem seguir as recomendações para lavagem das mãos^{4,5,6}. Por sua vez, o distanciamento social foi outra medida adotada, com objetivo de diminuir a interação entre as pessoas de uma comunidade e assim reduzir a velocidade de transmissão do vírus, dada a existência de pessoas assintomáticas ou oligossintomáticas, que podem transmitir a doença⁸.

Na linha do tempo da pandemia no Ceará, em 16 de março de 2020, através do Decreto nº 33.510, o governo do estado decretou situação de emergência em saúde, no âmbito estadual, e estabeleceu medidas para o enfrentamento e contenção da doença. Entre outras medidas, determinou a suspensão de atividades educacionais presenciais em todas as escolas, universidades e faculdades, das redes de ensino pública, assim como de setores econômicos².

Em 5 de maio de 2020, através dos Decretos nº 33.574 e nº 33.575, o governo instituiu medidas mais restritivas de isolamento social em Fortaleza, capital do Ceará, incluindo *lockdown* (8 a 31 de maio), distanciamento social mínimo de dois metros e uso obrigatório de máscara (em todo o estado). Desde então, sucessivos decretos foram publicados flexibilizando algumas dessas medidas ou reintroduzindo medidas mais restritivas ([https://www.ceara.gov.br/decretos-do-governo-do-ceara-com-aco-es-contra-](https://www.ceara.gov.br/decretos-do-governo-do-ceara-com-aco-es-contra)

-o-coronavirus/), tendo o retorno presencial das aulas no ensino superior ocorrido apenas em 26 de junho de 2021, por meio do Decreto nº 34.128, respeitando as medidas de prevenção e controle contra a COVID-19.

As instituições de ensino superior são ambientes propícios à disseminação das infecções respiratórias agudas de elevada transmissibilidade, como a COVID-19, devido à concentração numerosa e frequente de pessoas em espaços que favorecem a aglomeração, como, por exemplo: salas de aula, laboratórios, bibliotecas, anfiteatro, restaurantes universitários e veículos automotores, como os ônibus *intercampi*, utilizados para o traslado dos estudantes. Desta forma, o Ministério da Educação instituiu o Protocolo de Biossegurança para retorno das atividades nas instituições federais de ensino, pela Portaria nº 572, de 1º de julho de 2020.

Os estudos sobre as medidas de prevenção e controle contra a COVID-19 pelos universitários são incipientes. Em pesquisa realizada na Universidade de Bristol, na Inglaterra, com estudantes da graduação e pós-graduação, que estavam em ensino híbrido, identificou-se uma prevalência de 3% de estudantes com teste positivo para COVID-19 nas duas semanas anteriores à pesquisa e que o número de contatos, realizados pelos estudantes dentro e fora da instituição, pode ter contribuído para contaminação deles⁹.

No Brasil, em março de 2021, constatou-se a mudança do perfil de infectados, atingindo, principalmente, pessoas com menos de 60 anos, incluindo muitos jovens saudáveis¹⁰, o que demonstrava que a situação requeria precauções e cuidados entre os jovens.

A ausência de conhecimento a respeito das condições de saúde dos estudantes é outro fator preocupante, pois, para o controle de riscos à sua saúde, é necessário ter o panorama dessa situação a partir de um diagnóstico situacional que forneça informações preditivas dos hábitos de higiene, saúde e aspectos culturais desse grupo populacional, potencial hospedeiro de doenças contagiosas.

Nessa perspectiva, é oportuno conhecer como estavam sendo aplicadas as medidas de prevenção e controle contra a COVID-19 pelos estudantes, de forma a identificar os riscos e as necessidades de intervenção para maior proteção da comunidade universitária no retorno de suas atividades presenciais.

De acordo com o exposto, o presente trabalho teve por objetivo avaliar a aplicação das medidas de prevenção e controle da COVID-19 entre estudantes de uma comunidade universitária do Ceará.

MÉTODO

Trata-se de estudo do tipo transversal que utilizou dados da pesquisa “Avaliação das medidas de prevenção e controle do SARS-CoV-2 entre estudantes de comunidade universitária de instituições federais de ensino superior do Ceará e seus familiares”.



A pesquisa foi desenvolvida junto aos estudantes da graduação de uma Instituição Federal de Ensino Superior (IFES) do estado do Ceará, que ocupa a 18ª posição entre as melhores universidades brasileiras, sendo a 2ª do Norte e Nordeste¹¹.

Foram incluídos no estudo os estudantes que estavam regularmente matriculados em cursos diurnos e noturnos do semestre 2020.1 (n = 235 cursos), pertencentes aos três *campi* da cidade de Fortaleza e quatro *campi* no interior do estado, nas cidades de Sobral, Quixadá, Crateús e Russas.

Para o cálculo da amostra, considerou-se a população de 30.152 alunos, uma confiança de 95%, 3% de erro amostral e 50% de frequência esperada de uso das medidas de proteção e controle contra a COVID-19. O tamanho da amostra calculado foi de 1.031 discentes, estratificados segundo a unidade acadêmica.

A coleta de dados foi realizada em dezembro/2020, por meio de questionário eletrônico, autopreenchido *online*, do sistema Elasa-Forms (<https://elasalearning.com.br/elasalearning/>), contendo informações sobre: 1. os aspectos sociodemográficos: gênero; idade; estado civil; local de residência; renda familiar mensal e auxílios recebidos durante a pandemia e saneamento básico; 2. as condições de saúde do estudante e de seus familiares: se é portador de doença crônica; se pertence a grupos de risco para COVID-19 (idosos, hipertensos, diabéticos, asmáticos, doença pulmonar obstrutiva crônica, transplantados, imunossuprimidos, pessoas em tratamento de câncer); se desenvolveu sinais e sintomas sugestivos de COVID-19 de março a dezembro de 2020; se realizou testes de COVID-19 e os motivos para sua não realização; 3. o acesso a serviços de saúde.

No que diz respeito às medidas de prevenção e controle da COVID-19, foram coletadas informações com relação a: 1. uso de máscara ao sair de casa; a higiene das mãos antes e depois de colocar a máscara; o manuseio da máscara; o tempo de uso e troca da máscara; e o lugar onde era guardada a máscara usada; 2. medidas de higiene das mãos, em situações como: assoar o nariz, tossir, espirrar, antes e depois de usar o banheiro, após contato com animais, antes de comer e preparar alimentos e se cumpre todas as regras recomendadas para lavagem das mãos (esfregando todos os dedos, unhas, a frente e as costas da mão, o polegar e sua curva); tipo (sabão, detergente, álcool gel ou álcool líquido a 70%) e origem dos produtos de higiene (doação, compra, fabricação própria, não tem condições de comprar); e 3. distanciamento social: situações em que costuma sair de casa, distância física entre as pessoas e meios de transporte utilizados.

O questionário eletrônico foi testado entre estudantes dessa e de outra IFES, num total de dez pessoas, sendo realizados ajustes e adaptações na apresentação *online* e no seu *layout*.

Para o preenchimento do questionário, uma carta convite foi enviada, através de *e-mail* institucional, para todos os estudantes da IFES do estudo. Na carta constava o *link* da pesquisa (covid.diamarcado.com.br) para que o estudante pudesse acessar, ler e concordar com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(TCLE), para só, então, responder o questionário da pesquisa, tendo a possibilidade de interrompê-lo em qualquer momento e continuar o preenchimento no momento mais oportuno.

Os dados foram coletados *online* e armazenados no servidor *Cloud Service Digital Ocean*, em arquivo no Excel (versão 2020), e foi realizada uma análise descritiva exploratória dos dados, com apresentação das frequências absolutas e relativas, bem como, média e desvio padrão mínimo e máximo para quantitativas utilizando pacote estatístico SPSS (versão 21).

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (CAAE: 34396520.9.0000.5054; nº do parecer: 4.159.777) e contempla todos os aspectos éticos da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Dos 2.097 universitários que responderam ao questionário, foram excluídos 360 porque pararam de responder à pesquisa em algum momento e não a completaram, restando 1.737 respondentes. As características sociodemográficas e as condições sanitárias nos domicílios dos participantes são apresentadas na Tabela 1.

A maior parte dos respondentes era do sexo feminino (57,6%), estava na faixa etária entre 20 e 24 anos (50,0%), eram solteiros (88,5%), residentes em Fortaleza (67,6%), em moradias com saneamento básico (79,0%) e com renda familiar ≤ 2 salários mínimos (50,0%) (Tabela 1).

Durante o período de março a dezembro/2020, 351 universitários (20,2%) receberam auxílio da IFES, e 1.229 (70,7%) referiram que algum membro da família recebeu auxílio por parte do governo federal, principalmente o auxílio emergencial.

Com relação às condições de saúde dos participantes, 17,2% afirmaram serem portadores de doença crônica e que 69,5% de suas famílias possuíam pessoas do grupo de risco para COVID-19, com média de 2,0 ± 1,1 indivíduo.

Dos 1.732 universitários que responderam ao questionário sobre o aparecimento de sintomas da COVID-19, entre março e dezembro de 2020, a maioria, 955 (55,1%), afirmou que sim. Destes, 397 (41,6%) realizaram teste para COVID-19, com 13,2% testando positivo; 372 não realizaram teste, pois: não achou necessário (n = 115; 31,0%), não houve indicação (n = 77; 20,7%), não encontrou onde realizar (n = 54; 14,5%), não estava disponível (n = 53; 14,2%) ou apresentou outras justificativas (n = 73; 19,6%); e 186 não responderam (19,4%). No geral, a prevalência de casos confirmados da COVID-19 entre os universitários foi de 7,4%.

Nos seis meses anteriores à pesquisa, 64,4% dos universitários realizaram alguma consulta médica, 22,2% recorreram a serviços de emergência/urgência, e 2,3% foram hospitalizados.

Com relação aos familiares, dos 1.727 universitários que responderam a essa pergunta, 952 (55,1%) afirmaram que algum familiar apresentou sintomas da COVID-19, nos seis meses que

**Tabela 1.** Características dos universitários, segundo aspectos sociodemográficos e condições sanitárias dos domicílios. Ceará, dezembro, 2020 (n = 1.737).

Variável/Categoria	Frequência (n)	%
Gênero		
Feminino	1.001	57,6
Masculino	720	41,5
Não binário	12	0,7
Não respondeu	4	0,2
Faixa etária		
15 - 19	381	22,0
20 - 24	866	50,0
25 - 29	228	13,0
30 - 34	117	6,7
35 ou +	128	7,4
Não respondeu	17	0,9
Estado civil		
Solteiro(a)	1.537	88,5
Casado(a)	171	9,8
Separado(a)	18	1,0
Viúvo(a)	5	0,3
Não respondeu	6	0,4
Local de residência (n = 1.731)		
Fortaleza	1.175	67,6
Região metropolitana	252	14,5
Sobral	75	4,3
Quixadá	24	1,4
Russas	16	0,9
Crateús	12	0,7
Outro	177	10,2
Não respondeu	6	0,4
Residência com acesso ao saneamento básico (n = 1.726)		
Sim	1.371	79,0
Não	355	20,4
Não respondeu	11	0,6
Renda familiar (SM*)		
< 1	231	13,3
1	195	11,2
> 1 e < 2	511	29,4
> 2 e < 3	254	14,6
> 3 e < 5	268	15,4
> 5 e < 10	154	9,0
> 10	106	6,1
Não respondeu	18	1,0

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

SM: Salário mínimo (R\$ 1.045,00; ano base: 2020).

antecedem a pesquisa. Destes, 921 responderam sobre a realização de teste para COVID-19 pelo familiar, onde 36,6% apresentaram teste positivo e apenas 173 (51,3%) ficaram isolados em casa. De maneira geral (n = 1.727), a prevalência de casos COVID-19 entre os familiares foi de 19,5%.

Dos 1.737 universitários que responderam ao estudo, 91,2% referiram que sempre usavam máscara ao sair de casa (Tabela 2). Por sua vez, com relação ao seu manuseio, 29,7% afirmaram

Tabela 2. Características dos universitários, segundo uso e manuseio das máscaras, higiene das mãos, e distanciamento social. Ceará, dezembro, 2020 (n = 1.737).

Variável/Categoria	Frequência (n)	%
Máscara		
Usa máscara ao sair de casa	1.584	91,2
Lava as mãos antes de colocar a máscara	516	29,7
Para colocar a máscara segura no elástico	1.338	77,0
Costuma tocar no tecido para ajustar a máscara	1.565	90,1
Costuma trocar a máscara de 2 em 2 h	197	11,4
Costuma guardar a máscara usada em um saquinho	574	33,1
Lava as mãos após retirar a máscara	1.019	58,8
Cumprir todas as regras de cuidados para manuseio da máscara	24	1,4
Higiene das mãos		
Costuma lavar as mãos:		
Após assoar o nariz	1.144	65,9
Após tossir	513	29,5
Após espirrar	662	38,1
Antes de usar o banheiro	339	19,5
Após usar o banheiro	1.601	92,2
Após contato com animais	859	49,5
Antes de comer ou preparar alimentos	1.522	87,6
Cumprir todos os hábitos de higiene das mãos	114	6,6
Quando lava as mãos cumpre as regras ensinadas nas campanhas de saúde	752	43,4
Distanciamento social		
Grau de distanciamento social:		
Sai só em casos de extrema necessidade	383	22,0
Sai para atividades que não sejam de extrema necessidade	1.137	65,5
Passa grande parte do tempo fora de casa	216	12,5
Quando sai à rua, mantém distância física de pelo menos 2 m		
Sim	598	34,4
Não	1.139	65,6

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.



que lavavam as mãos antes de colocar a máscara, e 58,8%, após retirá-la; 77,0% sempre colocavam a máscara segurando no elástico, sem tocá-la; mas, 90,1% referiram tocá-la enquanto estava em uso. Em relação ao tempo de uso, apenas 11,4% trocavam a máscara de 2 em 2 h. Dos participantes do estudo, 33,1% tinham o costume de guardar a máscara usada em um saquinho. De maneira geral, apenas 1,4% dos participantes cumpriam todas as recomendações para o manuseio correto da máscara.

No que diz respeito aos cuidados com a higiene pessoal (Tabela 2), verificou-se que 65,9% costumavam lavar as mãos após assoar o nariz, após tossir (29,5%) e espirrar (38,1%). Antes de usar o banheiro para fazer suas necessidades fisiológicas, 19,5% tinham o costume de lavar as mãos, enquanto 92,2% o faziam após o uso do banheiro. A lavagem das mãos após o contato com animais era realizada por 49,5% e antes de comer ou preparar alimentos, por 87,6%. Entretanto, observou-se que apenas 6,6% dos participantes cumpriam adequadamente todas essas regras de boa higiene pessoal.

No geral, 43,4% dos universitários sempre lavavam as mãos conforme as regras estabelecidas pela OMS, pelas agências reguladoras ou disponibilizadas nas campanhas sanitárias transmitidas através dos meios de comunicação (Tabela 2). A maioria afirmou que costumava comprar máscara (86,2%), álcool gel a 70% ou líquido (86,2%), e sabão/sabonete/detergente para limpeza das mãos (95,9%).

Com relação ao distanciamento social (Tabela 2), 65,4% referiram que passavam grande parte do tempo em casa, mas que costumavam sair para participar de atividades que não eram de extrema necessidade, seguido de 12,5% que afirmaram passar grande parte do tempo fora de casa. Foram poucos os que mantinham a distância de pelo menos 2 m entre as pessoas (34,4%) e a maior parte dos universitários afirmou utilizar transportes públicos, como ônibus, táxi, moto táxi ou veículo leve sobre trilhos (VLT) para se deslocar até a universidade (70,2%).

DISCUSSÃO

O estudo ocorreu no momento em que a IFES se encontrava no processo de ensino remoto (não presencial). Possibilitou avaliar a aplicação das medidas de prevenção e controle da COVID-19 entre os universitários e identificou a prevalência da doença entre eles e seus familiares. Tem mérito por estar entre os primeiros estudos realizados, em nível nacional, diferindo dos demais trabalhos por não ter privilegiado apenas universitários da área da saúde¹² ou categorias específicas da área da saúde, tais como medicina¹³, enfermagem¹⁴ e odontologia¹⁵.

Os respondentes do questionário eletrônico eram, majoritariamente, do sexo feminino, jovens, solteiros, sendo residentes, principalmente, no município de Fortaleza, e com bom acesso ao saneamento básico. Representavam, em geral, a classe média. A maior participação feminina pode estar relacionada ao fato de as mulheres estarem mais comprometidas com o seu bem-estar, a sua saúde e a dos seus familiares, e por possuírem melhor percepção da situação, em relação aos homens^{16,17,18}.

A maioria dos universitários residia em Fortaleza ou em municípios que compõem a região metropolitana. A alta densidade populacional, a concentração de atividades econômicas e a confluência da mobilidade humana para a região podem predispor a população como um todo, e os universitários, ao risco de contrair a COVID-19^{18,19,20}.

A situação vivenciada, de março a dezembro de 2020, com a implementação de medidas de distanciamento social para conter a propagação da COVID-19, nos vários estados e municípios brasileiros, gerou uma expressiva crise, não só sanitária, mas também econômica e social²¹, que também afetou a maioria das famílias dos estudantes da IFES investigada, levando-as a buscar auxílios governamentais ou, no caso dos estudantes, auxílio universitário (alimentação), para garantir boas condições de vida^{22,23}.

Como evidenciado no estudo de Aquino et al.², essas políticas de proteção social e de renda mínima ao trabalhador formal são fundamentais para o êxito das medidas de distanciamento social. Entretanto, esses recursos parecem ter sido insuficientes e disponibilizados com atraso²².

Observou-se no grupo pesquisado a presença de estudantes e familiares pertencentes ao grupo de risco para COVID-19. Consequentemente, esta parcela dos participantes do estudo é elegível para a vacinação prioritária, pois são indivíduos que referiram algumas condições e fatores de risco a serem considerados para possíveis complicações da COVID-19, tais como: hipertensão arterial, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, miocardiopatias de diferentes etiologias e neoplasia maligna^{3,24}.

Outro aspecto observado foi o fato de parcela considerável dos estudantes que referiram ter sinais e sintomas da COVID-19 não ter realizado teste para confirmação da doença. É sabido que o diagnóstico da COVID-19 é um desafio em todo mundo²⁵. No Ceará, a testagem vem sendo disponibilizada gratuitamente para a população através de Centros de Testagem, montados em praças, ou mediante agendamento para atendimento em *drive-thru*. Entretanto, nos primeiros meses da epidemia, a demanda era sempre superior à oferta de testes²⁶. Na IFES do estudo, a instituição realizou testagem gratuita de COVID-19 pontual para alunos da graduação, servidores docentes e técnico-administrativos^{27,28}.

Apesar de uma parcela dos universitários não ter realizado o teste, observou-se uma busca acentuada por consultas médicas e de emergência, referida pelos estudantes, nos seis meses que antecederam a pesquisa, o que pode explicar a possível seleção de casos para testagem ou não, a partir da recomendação médica, e as possíveis internações hospitalares.

De março a dezembro de 2020, a capital do Ceará, Fortaleza, teve dois picos de casos confirmados: um entre abril e maio, com média móvel sempre acima de 600 casos, seguido de redução até julho; e outro em outubro, que se estendeu até o presente momento (maio de 2021), com média móvel, na maior parte das vezes, em ascensão²⁹.

A prevalência de casos confirmados da COVID-19, encontrada entre os universitários e seus familiares, aproxima-se da que foi



encontrado nos estudos de: Garces et al.³⁰, realizado nos dois primeiros meses do início da epidemia no Ceará (10,37%); de Hallal et al.³¹, realizado em Fortaleza (cerca de 15,00%); e de Rafael et al.³², realizado na Escola Brasileira de Enfermagem (4,00%). No cenário internacional, identificou-se o estudo realizado na Universidade de Bristol, na Inglaterra, com estudantes da graduação e pós-graduação, que identificou uma prevalência de 3%⁹.

No que diz respeito aos aspectos que podem ter colaborado na contaminação dos universitários e seus familiares, encontram-se os seguintes fatos: primeiro, a maioria dos estudantes referiram que seus familiares recorreram às políticas de proteção social e de renda mínima ao trabalhador formal, e que, provavelmente, submeteram-se às longas filas e aglomerações nas instituições bancárias, ou que os estudantes tinham familiares trabalhando nos setores considerados essenciais²². Segundo, apesar da maioria dos universitários afirmar que fez uso de máscara ao sair de casa, o seu manuseio não foi considerado como dos mais adequados, já que muitos negligenciaram a lavagem das mãos antes e depois de usá-la ou tiveram o hábito de tocá-la durante seu uso. Além disso, poucos foram os que relataram guardar a máscara usada de forma adequada.

A preocupação é ainda maior quando se percebe a falta de cuidados com a higiene pessoal, ao tossir, ao espirrar, no momento de ir ao banheiro, antes e depois de fazer suas necessidades fisiológicas; ainda, antes de comer ou manusear alimentos, e ao ter contato com animais. Evidenciou-se, também, que parcela considerável dos participantes do estudo não seguiam as regras divulgadas para a lavagem correta das mãos, que obedece a toda uma técnica e passo a passo específico^{3,33}. Os achados não diferem do estudo de Villela et al.³⁵, realizado no Brasil, no qual os autores evidenciaram baixa adesão às medidas de proteção, principalmente entre os mais jovens (18 a 25 anos), nos dois primeiros meses da presença da COVID-19 no país.

O não cumprimento dessas medidas certamente pode favorecer a contaminação e a possibilidade de contrair o vírus e outros microorganismos³⁴. Revisão sistemática desenvolvida por Uribe et al.³⁶ evidenciou que a maior adesão às medidas preventivas e as atitudes frente a doença estão associadas ao maior conhecimento em saúde. Portanto, fica evidente a necessidade de reforçar a realização de campanhas educativas sobre a doença e regras de higiene pessoal, etiqueta respiratória, nas várias situações referidas, como medidas de controle e prevenção à COVID-19, não só entre os estudantes^{12,13,14,15}, mas também envolvendo a população como um todo, seguindo as recomendações das autoridades nacionais e internacionais^{3,34}.

Outro aspecto evidenciado no estudo foi o fato de que alguns estudantes e familiares com COVID-19 não cumpriram com o isolamento domiciliar, o que pode ter favorecido a transmissão da doença entre eles. Limitar esse contato é fundamental para interromper a cadeia de transmissão da COVID-19^{34,37}, aliado ao uso contínuo de máscara^{37, 38, 39}.

No que diz respeito ao isolamento social, são poucos os universitários que só saíam de casa em situações de extrema

necessidade, estando, a maioria, em constante circulação em diferentes ambientes, o que aumentou a possibilidade de contaminação. Tal achado não difere de estudo realizado entre estudantes da área da saúde dos Estados Unidos da América e do Brasil¹² e da pesquisa nacional realizada pelo Datafolha, em dezembro de 2020, na qual se verificou que 54% das pessoas referiram que saíam de casa para trabalhar ou fazer outras atividades, tomando os cuidados necessários⁴⁰.

Esta situação parece um pouco melhor do que a encontrada por Costa de Assis et al.¹⁹, que identificaram uma baixa adesão ao isolamento social (49,7%) na cidade de Fortaleza, no período entre 26 de fevereiro e 16 de maio de 2020.

Foi observado também, no nosso estudo, que a maioria dos estudantes universitários referiu que costuma utilizar o transporte coletivo para ir à universidade, principalmente o ônibus. Com as medidas de distanciamento social implementadas na pandemia, as empresas tiveram uma queda na demanda e absorveram custos extras para atender as medidas governamentais, como a higienização dos veículos, aquisição de equipamentos de proteção para os trabalhadores, e evitar aglomerações nos veículos; por consequência, tiveram redução de receita, o que gerou prejuízos para as empresas de transporte coletivo⁴¹.

Em várias capitais pesquisadas por Lima et al.⁴¹, esses fatores ocasionaram a venda e redução da frota de veículos, o que pode favorecer constantes aglomerações nos horários de pico. Importante frisar que, se a situação da redução da frota de veículos permanecer, juntamente com as não observações das medidas de proteção e controle contra a COVID-19, esse poderá ser o principal mecanismo de contaminação dos estudantes, caso não optem pelo transporte particular ou ativo (caminhada e bicicleta). Consequentemente, a propagação no meio universitário, em situação de normalização, poderá ser rápida.

Para que isso seja evitado, além dos protocolos institucionais em que constam as medidas de proteção e o controle contra a COVID-19, o modelo de movimento, desenvolvido por Shaw et al.⁴², demonstra que reduzir o número de pessoas, a taxa de contato e o tempo de permanência no *campus* são estratégias eficazes para retardar a propagação do patógeno. A testagem entre estudantes seria outro processo necessário, o que já foi realizado, pelo menos em uma ocasião, pela instituição de origem dos alunos participantes do presente estudo²⁷.

Desde o início da epidemia da COVID-19 no Ceará (março de 2020), a IFES de origem dos participantes desta pesquisa segue as orientações dos vários decretos estaduais que tratam, entre outros, da suspensão das aulas presenciais em universidades e demais estabelecimentos de ensino públicos e privados, e instituiu os Comitês de Enfrentamento ao coronavírus, em nível central e nos Centros e Faculdades que compõem a estrutura da instituição, responsáveis pela elaboração dos planos de enfrentamento da COVID-19, que englobam as medidas de proteção e cuidados contra a COVID-19, recomendadas pelas autoridades internacionais e nacionais, como, por exemplo, o Protocolo de Biossegurança para retorno das atividades nas instituições



federais de ensino, instituído pelo Ministério da Educação, através da Portaria n° 572/2020. Neste documento, é reforçada a necessidade de promover a divulgação das regras, orientações para colocação, uso, retirada e descarte correto de máscaras, e medidas de prevenção ao contágio.

Da mesma forma, nos momentos em que foram facultadas a oportunidade de retorno às atividades presenciais, a IFES e seus comitês deliberaram sobre os cuidados necessários para este retorno, por meio, por exemplo, da Portaria n° 158, de 16 de outubro de 2020, restringindo esse retorno a algumas atividades, principalmente, no que diz respeito às aulas práticas e aos estágios supervisionados obrigatórios, respeitando os protocolos de biossegurança gerais e específicos, disponibilizando, inclusive, material de proteção individual para docentes e discentes, e recomendando atenção especial aos universitários que apresentassem comorbidades e outras situações de risco relacionadas à COVID-19⁴³, acrescidos da monitorização sistemática dos sintomas e triagem da COVID-19 entre discentes, principalmente os que estejam em treinamento na área da saúde, docentes e técnico-administrativos³².

A situação atual ainda requer muitas precauções e cuidados¹⁰. Portanto, é importante que os estudantes universitários tenham consciência da gravidade e dos riscos que essa doença traz, sendo necessário preservar ou promover mudanças necessárias para manter ou se adequar às medidas de proteção e cuidado contra a COVID-19, quais sejam, uso de máscara, lavagem das mãos, distanciamento e isolamento social, até que todos possam estar vacinados e com imunidade assegurada contra essa terrível doença. Por sua vez, a IFES deve garantir as condições necessárias para o cumprimento das regras sanitárias na instituição.

Nosso trabalho não avaliou o tipo de máscara utilizada pelos estudantes, mas um estudo de Pereira-Ávila et al.⁴⁴ apontou que a do tipo “caseira” de tecido/algodão prevaleceu entre a população brasileira. De acordo com a revisão integrativa realizada por

Silva et al.⁴⁵, esse tipo de máscara só seria efetiva se associada a outras medidas protetivas, tais como “isolamento domiciliar, boa etiqueta respiratória e higiene regular das mãos”, parâmetros que devem ser intensificados por muitos dos estudantes que participaram da pesquisa.

Algumas limitações do estudo podem ser mencionadas. A coleta de informações de algumas variáveis foi baseada no autorrelato (referência a doenças crônicas, manifestações clínicas da COVID-19 e resultado positivo de teste para a COVID-19). A prevalência de casos positivos para COVID-19 pode estar subestimada em função de que boa parte das pessoas que referiu sinais e sintomas de síndrome gripal não tinha realizado teste, o que pode refletir a desigualdade no acesso aos testes diagnósticos. Deve-se considerar, também, o período recordatório utilizado no estudo (nove meses) e a possibilidade de viés de memória. No que diz respeito ao viés de seleção, acredita-se que tenha sido minimizado, em função da ampla distribuição de *chips* aos estudantes de baixa renda pela IFES, o que permite o uso do celular para responder ao instrumento. Não se sabe ao certo até que ponto o viés de informação pode ter influenciado nos resultados relativos às medidas de prevenção e controle, pois são medidas exigidas pelas autoridades sanitárias e governamentais, podendo ocorrer superestimativas, por exemplo, do uso de máscara.

CONCLUSÕES

São muitas as evidências encontradas que predispõem os estudantes universitários a riscos frente a esta pandemia, devido ao manuseio inadequado das máscaras, a falta de cuidados com a higiene pessoal, o costume de utilizar transporte coletivo para seus deslocamentos a universidade e o não cumprimento de medidas de distanciamento social. Na luz desse cenário, acredita-se que os achados podem fornecer subsídios para o fortalecimento da educação em saúde e atitudes de biossegurança, para minimização de riscos diante de tais tragédias.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization - WHO. COVID-19 public health emergency of international concern (PHEIC): global research and innovation forum: towards a research roadmap. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 10 jun 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/publications/m/item/COVID-19-public-health-emergency-of-international-concern-\(pheic\)-global-research-and-innovation-forum](https://www.who.int/publications/m/item/COVID-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum).
2. Aquino EML, Silveira IH, Pescarini JM, Souza-Filho RAJA, Rocha AS, Ferreira A et al. Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. *Cienc Saúde Coletiva*. 2020;25(Supl.1):2423-46. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020256.1.10502020>
3. Ministério da Saúde (BR). Guia de vigilância epidemiológica emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019: COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
4. World Health Organization - WHO. Advice on the use of masks in the context of COVID-19: interim Guidance. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 5 jun 2020]. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-cov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4
5. World Health Organization - WHO. Mask use in the context of COVID-19: interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 17 maio 2021]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337199>
6. World Health Organization - WHO. Water, sanitation, hygiene and waste management for COVID-19: technical brief. Geneva: World Health Organization; 2020.
7. Howard J, Huang A, Li Z, Tufekci Z, Zdimal V, Westhuizen HM et al. An evidence review of face masks against COVID-19. *Proc Natl Acad Sci*. 2021;118(4):1-12. <https://doi.org/10.1073/pnas.2014564118>



8. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med.* 2020;27(2):1-4. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa020>
9. Nixon E, Trickey A, Christensen H, Finn A, Thomas A, Relton C et al. Contacts and behaviours of university students during the COVID-19 pandemic at the start of the 2020/2021 academic year. *Sci Rep.* 2021;11:1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91156-9>
10. Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz. Boletim observatório COVID-19: semana epidemiológica 10 e 11, de 7 a 11 de março de 2021. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2021[acesso 29 abr 2021]. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/documento/boletim-do-observatorio-COVID-19-fiocruz-semanas-10-e-11-de-2021>
11. Universidade Federal do Ceará - UFC. UFC é novamente avaliada entre as mil melhores universidades do mundo, aponta ranking CWUR. Goiânia: Universidade Federal do Ceará; 2020[acesso 2 jun 2021]. Disponível em: <http://www.ufc.br/noticias/14688-ufc-e-novamente-avaliada-entre-as-mil-melhores-universidades-do-mundo-aponta-ranking-cwur>
12. Geer LA, Radigan R, Bruneli GL, Leite LS, Belian RB. COVID-19: a cross-sectional study of healthcare students' perceptions of life during the pandemic in the United States and Brazil. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(17):1-12. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179217>
13. Silva GS, Avila GO, Lubianca FN, Lubianca JPN, Michelon VMM, Kalil DP et al. Prevalence of COVID-19 in medical school and residency in Porto Alegre, RS. *Rev Assoc Med Bras.* 2022;68(2):206-11. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20211114>
14. Reis RK, Meneguetti MG, Malaguti-Toffano SE, Sousa LRM, Oliveira E, Silva AC et al. Knowledge, behaviors, and perceptions of risk of COVID-19 among Brazilian nursing students: a cross-sectional study. *Nurse Educ.* 2021;46(6):E158-63. <https://doi.org/10.1097/NNE.0000000000001109>
15. Aragão MGB, Gomes FIF, Paixão-de-Melo LPM, Corona SAM. Brazilian dental students and COVID-19: a survey on knowledge and perceptions. *Eur J Dent Educ.* 2022;26(1):93-105. <https://doi.org/10.1111/eje.12676>
16. Pimenta D. Pandemia é coisa de mulher: breve ensaio sobre o enfrentamento de uma doença a partir das vozes e silenciamentos femininos dentro das casas, hospitais e na produção acadêmica. *Tessituras.* 2020;8(1):8-19. <https://doi.org/10.15210/tes.v8i0.18900>
17. Sousa AR, Carvalho ESS, Santana TS, Sousa AFL, Figueiredo TFG, Escobar OJV et al. Men's feelings and emotions in the COVID-19 framing. *Cienc Saúde Coletiva.* 2020;25(9):3481-91. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020259.18772020>
18. Lima DLF, Dias AA, Rabelo RS, Cruz ID, Costa SC, Nigri FMN et al. COVID-19 in the state of Ceará: behaviors and beliefs in the arrival of the pandemic. *Cienc Saude Coletiva* 2020; 25(5):1575-86. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020255.07192020>
19. Assis SJC, Lopes JM, Guedes MBOG, Sanchis GJB, Araujo DN, Roncalli AG. Primary health care and social isolation against COVID-19 in northeastern Brazil: ecological time-series study. *PLoS One.* 2021;16(5):1-12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250493>
20. Câmara SF, Pinto FR, Silva FR, Gerhard F. Vulnerabilidade socioeconômica à COVID-19 em municípios do Ceará. *Rev Adm Pública.* 2020;54(4):1037-51. <https://doi.org/10.1590/0034-761220200133>
21. Cortes GS, Silva FBG. Impactos econômicos e financeiros da COVID-19. In: Silva MGC, Sousa MHL, organizadores. Temas de economia da saúde VI: contribuição para a gestão do SUS em tempos da COVID-19. Fortaleza: Universidade Estadual do Ceará; 2020. p. 245-62.
22. Sousa FJP, Alves ALC, Lourenço CMV, Freitas FCM, Maia Filho GA. Consequências da COVID-19 nas condições de ensino, emprego e renda dos discentes e familiares e o acesso às políticas de auxílio emergencial. In: Silva MGC, Sousa MHL, organizadores. Temas de economia da saúde VI: contribuição para a gestão do SUS em tempos da COVID-19. Fortaleza: Universidade Estadual do Ceará; 2020. p. 166-76.
23. Sousa FJP, Alves ALC, Lourenço CMV, Freitas FCM, Maia Filho GA. COVID-19, implicações econômicas e políticas assistenciais às famílias dos discentes da Universidade Federal do Ceará. In: Silva MGC, Sousa MHL, organizadores. Temas de economia da saúde VI: contribuição para a gestão do SUS em tempos da COVID-19. Fortaleza: Universidade Estadual do Ceará; 2020b. p.177-87.
24. Lemos DRQ, D'Angelo SM, Farias LABG, Almeida MM, Gomes RG, Pinto GP et al. Health system collapse 45 days after the detection of COVID-19 in Ceará, Northeast Brazil: a preliminary analysis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53:1-6. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0354-2020>
25. Magno L, Rossi TA, Mendonça-Lima FW, Santos CC, Campos GB, Marques LM et al. Challenges and proposals for scaling up COVID-19 testing and diagnosis in Brazil. *Cienc Saúde Coletiva* 2020;25(9):3355-64. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020259.17812020>
26. Paulino N. Ceará tem quase 90% de subnotificações de COVID-19, aponta estudo. *Diário do Nordeste.* 28 abr 2020[acesso 29 maio 2021]. Disponível em: <https://diariodonordeste.verdesmares.com.br/metro/ceara-tem-quase-90-de-subnotificacoes-de-COVID-19-aponta-estudo-1.2239418>
27. Redação. UFC amplia testagem gratuita de COVID-19 para alunos de graduação. *Diário do Nordeste.* 18 ago 2020[acesso 19 abr 2021]. Disponível em: <https://diariodonordeste.verdesmares.com.br/metro/ufc-amplia-testagem-gratuita-de-COVID-19-para-alunos-de-graduacao-1.2978783>
28. Instituto de Ciência do Mar - Labomar. Universidade realiza nova testagem gratuita de servidores docentes e técnico-administrativos para COVID-19 de 13 a 16 de outubro. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2020[acesso 29 abr 2021]. Disponível em: <http://www.ufc.br/noticias/noticias-de-2020/15100-universidade-realiza-nova-testagem-gratuita-de-servidores-docentes-e-tecnico-administrativos-para-COVID-19-de-13-a-16-de-outubro>



29. Coordenadoria de Vigilância em Saúde, Célula de Vigilância Epidemiológica. Informe semanal COVID-19: 19ª semana epidemiológica. Fortaleza: Prefeitura de Fortaleza; 2021.
30. Garces TS, Sousa GJB, Florêncio RS, Cestari VRF, Pereira MLD, Moreira TMM. COVID-19 in a state of Brazilian northeast: prevalence and associated factors in people with flu-like syndrome. *J Clin Nurs*. 2020;29(21-2):4343-8. <https://doi.org/10.1111/jocn.15472>
31. Hallal PC, Hartwig FP, Horta BL, Silveira MF, Struchiner CJ, Vidaletti LP et al. SARS-CoV-2 antibody prevalence in Brazil: results from two successive nationwide serological household surveys. *Lancet Glob Heal*. 2020;8(11):E1390-8. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30387-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30387-9)
32. Rafael RMR, Correia LM, Mello AS, Prata JA, Gallasch CH, Pérez Júnior EF et al. Segurança e educação durante a COVID-19: prevalência, fatores associados e planos de reabertura da faculdade de enfermagem. *Esc Anna Nery*. 2021;25(spe):1-10. <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2020-0528>
33. World Health Organization - WHO. Handwashing challenge. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 30 maio 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/campaigns/connecting-the-world-to-combat-coronavirus/safehands-challenge/handwashing-challenge>
34. Pan-American Health Organization - PAHO. Transmissão do SARS-CoV-2: implicações para as precauções de prevenção de infecção. Washington: Pan-American Health Organization; 2020[acesso 20 abr 2021]. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52472/OPASWBRACOV-1920089_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y
35. Villela EFM, López RVM, Sato APS, Oliveira FM, Waldman EA, Van den Bergh R et al. COVID-19 outbreak in Brazil: adherence to national preventive measures and impact on people's lives, an online survey. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10222-z>
36. Uribe FAR, Godinho RCS, Machado MAS, Oliveira KRDSG, Neira Espejo CA, Sousa NCV et al. Health knowledge, health behaviors and attitudes during pandemic emergencies: a systematic review. *PLoS One*. 2021;16(9):1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256731>
37. Mesenburg MA, Hallal PC, Menezes AMB, Barros AJD, Horta BL, Barros FC et al. Chronic non-communicable diseases and COVID-19: EpiCOVID-19 Brazil results. *Rev Saúde Pública*. 2021;55:1-11. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055003673>
38. Wang Y, Tian H, Zhang L, Zhang M, Guo D, Wu W et al. Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. *BMJ Glob Health*. 2020;5(5):1-9. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002794>
39. Doung-ngern P, Suphanchaimat R, Panjangampatthana A, Janekrongtham C, Ruampoom D, Daochaeng N. Associations between mask-wearing, handwashing, and social distancing practices and risk of COVID-19 infection in public: a case-control study in Thailand. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(11):2607-16. <https://doi.org/10.3201/eid2611.203003>
40. Opinião Pública. Isolamento atinge menor patamar da pandemia em dezembro. Datafolha. 21 dez 2020[acesso 18 maio 2021] Disponível em: <https://datafolha.folha.uol.com.br/opiniaopublica/2020/12/1989191-isolamento-atinge-menor-patamar-da-pandemia-em-dezembro.shtml>
41. Lima GCLS, Carvalho GSD Figueiredo MZ. A incompletude dos contratos de ônibus nos tempos da COVID-19. *Rev Adm Publ*. 2020;54(4):994-1009. <https://doi.org/10.1590/0034-761220200292>
42. Shaw AK, White LA, Michalska-Smith M, Borer ET, Craft ME, Seabloom EW et al. Lessons from movement ecology for the return to work: modeling contacts and the spread of COVID-19. *PLoS ONE*. 2021;16(1):1-22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242955>
43. Universidade Federal do Ceará - UFC. Cursos de odontologia em Fortaleza e Sobral retomam aulas práticas com atendimento ao público. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2021[acesso 29 abr 2021]. Disponível em: <http://www.ufc.br/noticias/15461-cursos-de-odontologia-em-fortaleza-e-sobral-retomam-aulas-praticas-com-atendimento-ao-publico>
44. Pereira-Ávila FMV, Lam SM, Góes FGB, Gir E, Pereira-Caldeira NMV, Teles AS et al. Factors associated with the use and reuse of face masks among Brazilian individuals during the COVID-19 pandemic. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2020;28:1-9. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.4604.3360>
45. Silva ACO, Almeida AM, Freire MEM, Nogueira JA, Gir E, Nogueira WP. Cloth masks as respiratory protections in the COVID-19 pandemic period: evidence gaps. *Rev Bras Enferm*. 2020;73(supl.2):1-6. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0239>

Contribuição dos Autores

Arrais PSDA, Laurentino EM - Concepção, planejamento (desenho do estudo), análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Linard AG, Fonteles MMF, Sousa FJP, Almeida PC - Concepção e redação do trabalho. Almeida PC - 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. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

A importância da Vigilância Sanitária na avaliação de projetos arquitetônicos dos estabelecimentos sujeitos ao controle sanitário

The importance of Sanitary Surveillance in the evaluation of architectural projects of establishments subject to sanitary control

RESUMO

Márcia Pereira Soldate 

Ana Maria Caldeira Oliveira* 

Introdução: A avaliação da estrutura física de estabelecimentos de saúde e de interesse à saúde é complexa e requer análise técnica específica quanto a seus espaços e equipamentos, cabendo ao profissional capacitado avaliar se todas essas questões atendem ao mínimo necessário para a garantia do cuidado à saúde. **Objetivo:** Demonstrar a importância da Vigilância Sanitária na avaliação da estrutura física dos estabelecimentos sujeitos ao controle sanitário mediante a análise de projetos arquitetônicos. **Método:** Trata-se de um estudo exploratório, retrospectivo, com utilização de abordagem quali-quantitativa. A pesquisa utilizou dados secundários, sendo autorizada pela Diretoria de Vigilância em Estrutura Física (DVEF) da Superintendência de Vigilância Sanitária do Estado de Minas Gerais. O estudo considerou os projetos apresentados à DVEF no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2020. Buscou-se identificar as principais normas utilizadas e os principais aspectos considerados no processo de licenciamento sanitário. **Resultados:** Falta de acessibilidade, cruzamento de fluxos, desorganização espacial dos ambientes, falta de ventilação ou ventilação inadequada, pouca ou nenhuma iluminação natural, área insuficiente ou até mesmo o superdimensionamento de ambientes, materiais de acabamento inadequados e implantação em local inapropriado (próximo a leitos de rios, indústrias poluentes) foram alguns dos problemas encontrados nos projetos arquitetônicos avaliados. **Conclusões:** A avaliação prévia de projetos arquitetônicos de estabelecimentos de saúde e de interesse à saúde é mais um aliado na obtenção de serviços que congreguem segurança, eficiência e efetividade em suas atividades, visando eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde inerentes às atividades desenvolvidas em todo tipo de estabelecimento de atendimento à saúde humana.

PALAVRAS-CHAVE: Vigilância Sanitária; Projeto Arquitetônico; Risco à Saúde

Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil

* E-mail: amcoliveira@bol.com.br

Recebido: 07 mar 2022

Aprovado: 01 jul 2022

Como citar: Soldate MP, Oliveira AMC. A importância da Vigilância Sanitária na avaliação de projetos arquitetônicos dos estabelecimentos sujeitos ao controle sanitário. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 10(3): 96-105, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.02052>

ABSTRACT

Introduction: The assessment of the physical structure of health facilities and those of interest to health is complex and requires specific technical analysis regarding their spaces and equipment, and it is up to the trained professional to assess whether all these issues meet the minimum necessary to guarantee health care. **Objective:** To demonstrate the importance of sanitary surveillance in the evaluation of the physical structure of establishments subject to sanitary control through the analysis of architectural projects. **Method:** This is an exploratory, retrospective study, using a quali-quantitative approach. The research used secondary data, being authorized by the Board of Surveillance in Physical Structure (DVEF) of the Superintendence of Sanitary Surveillance of the State of Minas Gerais. The study considered the projects submitted to DVEF from January 2019 to December 2020. We sought to identify the main standards used and the main aspects considered in the health licensing process. **Results:** Lack of accessibility, crossing of flows, spatial disorganization of the environments, lack of ventilation or inadequate ventilation,



little or no natural lighting, insufficient area or even the oversizing of environments, inadequate finishing materials, implantation in an inappropriate location (close to river beds, polluting industries), were some of the problems found in the evaluated architectural projects. **Conclusions:** The prior assessment of architectural projects of health facilities and of interest to health is another ally in obtaining services that bring together safety, efficiency, and effectiveness in their activities, aiming to eliminate, reduce or prevent health risks inherent to the activities carried out in all types of human health care establishments.

KEYWORDS: Health Surveillance; Architectural Project; Health Risk

INTRODUÇÃO

A complexidade e a importância da regulação sanitária e o contexto da reforma do Estado brasileiro levaram à criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) por meio da promulgação da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999¹. Autarquia com independência administrativa que tem entre suas finalidades a promoção e a proteção da saúde da população por meio do controle sanitário dos ambientes, e como algumas de suas competências estabelecer normas, propor, acompanhar e executar as políticas, as diretrizes e as ações de vigilância sanitária.

A Anvisa coordena o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) a partir de um processo de negociação entre os integrantes desse sistema, não havendo uma relação de subordinação entre os entes federados, mas sim a pactuação e o compartilhamento de competências entre as instâncias, nos termos de solidariedade e da responsabilidade².

Compete aos órgãos que integram o SNVS, nas três esferas de governo, a elaboração das normas que regulamentam o funcionamento dos estabelecimentos que desenvolvem processos produtivos e que oferecem serviços à população dentro de seu campo de abrangência².

O componente estadual do SNVS é constituído pelos órgãos de Vigilância Sanitária (Visa) das Secretarias Estaduais de Saúde e de algumas autarquias especiais. Já a descentralização para o componente municipal ainda não se deu por completa, uma vez que nem todo município é dotado de um serviço de Visa estruturado².

Em Minas Gerais (MG), a Vigilância Sanitária Estadual foi instituída a partir da Lei Estadual nº 13.317, de 24 de setembro de 1999, também conhecida como Código de Saúde do Estado de MG³. Em 2019, foi publicado o Decreto nº 47.769, de 29 de novembro de 2019⁴, que trata da organização da Secretaria de Estado de Saúde (SES) de MG. Em seu art. 4º são elencados os componentes da estrutura orgânica da SES e, entre eles, está a Superintendência de Vigilância Sanitária a qual é composta por quatro diretorias: Diretoria de Vigilância em Estrutura Física (DVEF), Diretoria de Vigilância em Serviços de Saúde (DVSS), Diretoria de Vigilância em Medicamentos e Congêneres (DVMC) e Diretoria de Vigilância em Alimentos (DVA).

Dentre as diversas atividades desenvolvidas por estas diretorias, destaca-se a avaliação de projetos arquitetônicos de estabelecimentos de serviços de saúde e de interesse à saúde, a qual é desempenhada pela DVEF. Além da avaliação de projetos arquitetônicos, essa diretoria é responsável pela participação na

elaboração de normas estaduais específicas e de normas federais, contribuindo e participando de grupos técnicos na Anvisa, pela emissão da licença necessária ao funcionamento do estabelecimento, pelo treinamento, apoio e monitoramento da avaliação de projetos realizados nas Superintendências e Gerências Regionais de Saúde espalhadas pelo território de MG, além de outras atividades.

No art. 35 do Decreto nº 47.769/2019⁴, estão elencadas as competências da DVEF:

Art. 35 - A Diretoria de Vigilância em Estrutura Física tem como competência implementar, monitorar e executar em caráter complementar, as ações de controle sanitário relacionadas a estrutura física dos estabelecimentos de interesse a saúde, no âmbito do Estado, com atribuições de:

I - estabelecer normas e padrões, em caráter suplementar, de procedimentos de vigilância sanitária em estrutura física;

II - avaliar e aprovar projetos arquitetônicos de estabelecimentos sujeitos ao controle sanitário, conforme legislação vigente;

III - coordenar, acompanhar, avaliar e assessorar as unidades regionais de saúde e os municípios nas ações de vigilância sanitária em estrutura física;

IV - executar, em caráter complementar, ações de inspeção na área de estrutura física;

V - orientar os prestadores de serviços de saúde na elaboração dos projetos arquitetônicos de reforma, ampliação e construção dos estabelecimentos sujeitos ao controle sanitário;

VI - orientar, acompanhar e assessorar as ações e os serviços, de natureza técnica, desempenhados pelas Superintendências e Gerências Regionais de Saúde no âmbito de sua atuação;

VII - executar e fiscalizar os contratos ou instrumentos congêneres no âmbito de sua atuação.

A estrutura física de estabelecimentos de saúde e de interesse à saúde é complexa e necessita constantemente passar por avaliação técnica específica quanto a seus espaços, equipamentos e processos de trabalho. Muitos aspectos devem ser considerados



nos projetos físicos e cabe ao profissional de arquitetura ou engenharia, com conhecimento específico das normas sanitárias, avaliar aqueles mais adequados a cada realidade.

O estabelecimento de saúde e de interesse à saúde “nasce” a partir de uma arquitetura e uma engenharia planejadas, organizadas e bem estruturadas. Os ambientes devem possibilitar o desenvolvimento das atividades de maneira eficiente, eficaz e segura a todos os envolvidos.

Requisitos básicos como: organização espacial, dimensionamento dos ambientes, fluxos, iluminação e ventilação devem ser atendidos em sua integralidade objetivando a maior redução possível dos riscos sanitários. E cabe ao profissional capacitado avaliar se todos esses itens atendem ao mínimo necessário para proporcionar o cuidado adequado à saúde de quem utiliza o ambiente. Importante observar que a ideia de qualidade está presente em todos os tipos de avaliação que têm como característica principal a atribuição do juízo de valor⁵.

O objetivo desse trabalho foi demonstrar a importância da Visa na avaliação dos projetos arquitetônicos de estabelecimentos de saúde e de interesse à saúde, visando eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde.

MÉTODO

Trata-se de um estudo exploratório, retrospectivo, com utilização de abordagem quali-quantitativa. A pesquisa utilizou dados secundários, sendo consultados o banco de dados interno da DVEF da Superintendência de Vigilância Sanitária do Estado de MG, com sua autorização. Foram analisadas planilhas de Excel com dados referentes a todos os estabelecimentos avaliados nos anos de 2019 e 2020. Além disso, foi consultado o Portal da Vigilância em Saúde da Secretaria de Estado de Saúde de MG, na página da diretoria de infraestrutura física, para busca por legislações sobre infraestrutura física⁶ e, na página de licenciamento sanitário, para busca de legislações sobre licenciamento sanitário⁷. Também foi consultado o Portal da Anvisa, na página de legislação⁸. Para acessar as informações desse portal é necessário saber o número do ato e o ano. As normas técnicas pesquisadas no portal estão listadas na Tabela 2.

O presente trabalho considerou os projetos apresentados à DVEF no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2020. Buscou-se identificar as principais normas utilizadas e os

principais aspectos considerados no processo de licenciamento sanitário. Foram coletados dados referentes ao número de projetos aprovados e reprovados e as principais não conformidades encontradas nestes últimos. Complementarmente, foi realizada uma análise documental de vários documentos emitidos pela DVEF nesse período.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Normas mais utilizadas nos processos de avaliação

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa n° 50, de 21 de fevereiro de 2002⁹, é a norma base de toda análise de projetos arquitetônicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. É um documento com caráter normativo e compulsório, utilizado pelas secretarias estaduais/municipais na avaliação dos projetos de estabelecimentos assistenciais de saúde a serem construídos, ampliados ou reformados, sejam eles públicos ou privados, integrantes ou não do Sistema Único de Saúde (SUS).

Além da RDC n° 50/2002⁹, são utilizadas outras RDC da Anvisa, Leis Federais, Leis Estaduais, Leis Municipais, Decretos, Portarias Ministeriais, Portarias Interministeriais, Normas Regulamentadoras, Resoluções Estaduais, Instruções Normativas, manuais etc.

Importante esclarecer que as RDC Anvisa são resoluções publicadas pela Diretoria Colegiada da Anvisa, cujo processo de elaboração conta com a colaboração de técnicos especialistas em diversas áreas de atuação. São normas disciplinadoras que devem ser seguidas nacionalmente por todos os estabelecimentos de assistência à saúde e de interesse à saúde. Elas estabelecem parâmetros mínimos para que os estabelecimentos funcionem de forma adequada, garantindo qualidade na prestação dos serviços de saúde.

Atualmente somente são obrigados a ter seus projetos arquitetônicos aprovados na Visa aqueles estabelecimentos classificados como de alto risco, ou seja, aqueles que apresentem perigo potencial de ocorrência de danos à integridade física e à saúde humana em decorrência do exercício de sua atividade econômica¹⁰.

No Quadro 1 estão apresentadas as normas técnicas relativas ao grau de risco sanitário e suas atividades econômicas. O Quadro 2 traz as RDC mais utilizadas na avaliação de projetos arquitetônicos na área da saúde e o Quadro 3, as normas

Quadro 1. Normas que detalham o grau de risco sanitário das atividades econômicas.

Norma	Detalhamento
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
RDC n° 418, de 1° de setembro de 2020	Altera a RDC n° 153/2017, que dispõe sobre a classificação do grau de risco para as atividades econômicas sujeitas à vigilância sanitária, para fins de licenciamento, e dá outras providências
Resolução SES/MG n° 7.426, de 25 fevereiro de 2021	Estabelece a classificação de risco das atividades econômicas sujeitas ao controle sanitário para fins de licenciamento sanitário no âmbito do estado de Minas Gerais

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada; SES/MG: Secretaria Estado da Saúde de Minas Gerais.



Quadro 2. Resoluções da Diretoria Colegiada mais utilizadas na avaliação de projetos arquitetônicos na área da saúde.

Norma	Detalhamento
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
RDC nº 189, de 18 de julho de 2003	Dispõe sobre a regulamentação dos procedimentos de análise, avaliação e aprovação dos projetos físicos de estabelecimentos de saúde no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, altera o regulamento técnico aprovado pela RDC nº 50/2002 e dá outras providências
RDC Nº 502, de 27 de Maio de 2021	Dispõe sobre o funcionamento de Instituição de Longa Permanência para Idosos, de caráter residencial.
RDC nº 302, de 13 de outubro de 2005	Dispõe sobre regulamento técnico para funcionamento de laboratórios clínicos
RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007	Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias
RDC nº 36, de 3 de junho de 2008	Dispõe sobre regulamento técnico para funcionamento dos serviços de atenção obstétrica e neonatal
RDC nº 38, de 4 de junho de 2008	Dispõe sobre a instalação e o funcionamento de serviços de medicina nuclear <i>in vivo</i>
RDC nº 51, de 6 de outubro de 2011	Dispõe sobre os requisitos mínimos para a análise, avaliação e aprovação dos projetos físicos de estabelecimentos de saúde no SNVS e dá outras providências
RDC nº 06, de 30 de janeiro de 2012	Dispõe sobre as boas práticas de funcionamento para as unidades de processamento de roupas de serviços de saúde e dá outras providências
RDC nº 06, de 1º de março de 2013	Dispõe sobre os requisitos de boas práticas de funcionamento para os serviços de endoscopia com via de acesso ao organismo por orifícios exclusivamente naturais
RDC nº 222, de 28 de março de 2018	Regulamenta as boas práticas de gerenciamento dos resíduos de serviços de saúde e dá outras providências
RDC 611/22: RDC Nº 611, de 9 de Março de 2022	Estabelece os requisitos sanitários para a organização e o funcionamento de serviços de radiologia diagnóstica ou intervencionista e regulamenta o controle das exposições médicas, ocupacionais e do público decorrentes do uso de tecnologias radiológicas diagnósticas ou intervencionistas.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

SNVS: Sistema Nacional de Vigilância Sanitária; RDC: Resolução da Diretoria Colegiada.

técnicas complementares da Secretaria Estado da Saúde de Minas Gerais (SES/MG).

Na avaliação de projetos também podem ser utilizadas as seguintes Normas Brasileiras (NBR) da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT): NBR 6.492/1994 Representação de Projetos de Arquitetura; NBR 13.532/1995 Elaboração de projetos de edificações - Arquitetura; e NBR 9.050/2020 Acessibilidade a edificações, mobiliários, espaços e equipamentos urbanos.

Além dessas, há várias outras normas que auxiliam no processo de avaliação das estruturas físicas dos estabelecimentos. Muitas normas sanitárias não tratam diretamente da área física, porém dão subsídios para que sejam feitas exigências de acordo com os tipos de atendimentos/procedimentos realizados nos estabelecimentos.

Dados referentes ao número de projetos aprovados e reprovados

A DVEF da Superintendência de Vigilância Sanitária do Estado de MG (nível central) realiza a avaliação de projetos de estabelecimentos de alto risco dos 853 municípios que compõem o estado de MG, sendo responsável pela avaliação de projetos de todos os graus de complexidade de 168 Municípios, somados aos de alta complexidade dos outros 685 municípios.

As avaliações são organizadas em documentos de reprovação e documento de aprovação. Nos anos de 2019 a 2020, os documentos eram assim nomeados: documentos de reprovação

- Ofício (OF) e Análise Preliminar (AP); documento de aprovação - Parecer Técnico (PT).

A AP é o documento que lista todos os ajustes necessários a serem realizados no projeto arquitetônico para que este se torne adequado às normas sanitárias. Já o OF é utilizado para comunicação pontual ao regulado de pendências em relação ao projeto arquitetônico, sendo também um documento de reprovação, porém diverso da AP, já que não apresenta uma listagem tão extensa de ajustes. O PT é o documento de aprovação que atesta a regularização do projeto arquitetônico às normas sanitárias relacionadas à sua estrutura física.

O número de avaliações a que um projeto arquitetônico é submetido é variável, e depende muito da qualidade do profissional de engenharia/arquitetura responsável por sua elaboração, bem como de seu grau de conhecimento, tanto do risco sanitário quanto das legislações sanitárias específicas, e da tipologia e dimensão do estabelecimento (drogaria, consultório, clínica, hospital, indústria etc.).

A DVEF realizou em todo o ano de 2019 o total de 2.500 avaliações de projetos arquitetônicos de estabelecimentos de saúde e de interesse à saúde localizados em todas as regiões do estado de MG. Foram avaliados 1.314 estabelecimentos (alguns estabelecimentos deram entrada mais de uma vez no mesmo ano). Dentre essas 2.500 avaliações, 1.195 foram AP, 290 OF e 1.015



Quadro 3. Normas da Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES/MG).

Norma	Detalhamento
Resolução SES nº 1.332, de 26 de novembro de 2007	Institui no Estado de Minas Gerais normas complementares à RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007, expedida pela Anvisa, que dispõe sobre as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias
Resolução SES nº 1.479, de 29 de julho de 2008	Altera o art. 12 e os itens 1.4, 1.7, 1.8 e 2.6 do Anexo Único da Resolução SES nº 1.332/2007, que institui no estado de Minas Gerais normas complementares à RDC nº 67/2007
Resolução SES nº 1.559, de 13 de agosto de 2008	Aprova o regulamento técnico que estabelece condições para a instalação e funcionamento dos EAO no estado de Minas Gerais
Resolução SES nº 1.889, de 25 de maio de 2009	Aprova o regulamento técnico, submetido à Consulta Pública nº 25, em 10 de outubro de 2008, que estabelece condições para a instalação e funcionamento de estabelecimentos de prótese odontológica no estado de Minas Gerais e dá outras providências
Resolução SES nº 3.182, de 23 de março de 2012	Aprova o regulamento técnico que estabelece condições para a instalação e funcionamento de serviços de fisioterapia no estado de Minas Gerais
Resolução SES nº 3.962, de 16 de outubro de 2013	Institui programa físico para as UBS tipo I, II e III e as UBS de Apoio
Resolução SES nº 7.533, de 2 de junho de 2021	Aprova o regulamento técnico que estabelece os requisitos básicos de proteção e segurança em RM e disciplina a prática, visando à defesa da saúde dos pacientes, dos profissionais envolvidos e do público em geral

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

SES: Secretaria Estadual de Saúde; Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; art.: artigo; EAO: estabelecimentos de assistência odontológica; UBS: Unidades Básicas de Saúde de Apoio; RM: ressonância magnética.

PT. Uma média de 208 avaliações/mês. Esses dados são apresentados na Tabela 1.

O número de AP correspondeu a 46,0%; o de OF a 13,4% e o de PT a 39,0% do total de projetos avaliados em 2019. Ou seja, o percentual de aprovação foi de 39,0% enquanto o de reprovação foi de 59,4%.

A Tabela 2 traz os dados do ano de 2020, ano do advento da pandemia da COVID-19. O número de avaliações sofreu um impacto, principalmente nos meses iniciais, resultando num total de 2.118 avaliações, sendo 1.125 AP; 219 OF e 774 PT. Uma média de 176 avaliações/mês. Foram avaliados 1.175 estabelecimentos.

O número de AP correspondeu a 59,2%, o de OF, a 5,3% e o de PT, a 35,4% do total de projetos avaliados em 2020. Ou seja, o percentual de aprovação foi de 35,4% enquanto o de reprovação foi de 64,5%.

Verifica-se que a quantidade de projetos que receberam reprovação é muito alta. Desse modo, é possível concluir que muitos estabelecimentos de serviços de saúde e de interesse à saúde não se encontram adequados às normas sanitárias, comprometendo a qualidade e a segurança dos atendimentos, podendo vir a gerar riscos sanitários à população.

A avaliação dos estabelecimentos de serviços de saúde e de interesse à saúde

Para a obtenção do alvará sanitário, os estabelecimentos de serviços de saúde e de interesse à saúde, classificados como de alto risco, precisam ter o projeto arquitetônico de sua área física aprovado pela Visa. Conforme o §1º e 2º do art. 8º do Código de Saúde do Estado de MG³:

é estabelecimento de serviço de saúde aquele destinado a promover a saúde do indivíduo, protegê-lo de doenças e agravos, prevenir e limitar os danos a ele causados e

Tabela 1. Número das avaliações de projetos arquitetônicos realizadas em Minas Gerais referentes ao ano de 2019.

Ano 2019	Análise preliminar (AP)	Parecer técnico (PT)	Ofício (OF)	Total
Janeiro	87	71	16	174
Fevereiro	101	66	12	179
Março	72	85	26	183
Abril	91	74	13	178
Mai	117	106	30	253
Junho	129	11	36	276
Julho	123	72	14	209
Agosto	91	85	18	194
Setembro	83	102	27	212
Outubro	101	93	31	225
Novembro	92	58	36	186
Dezembro	108	92	31	231
Total	1.195	1.015	290	2.500

Fonte: Elaborada pelos autores, 2022.

reabilitá-lo quando sua capacidade física, psíquica ou social for afetada.

é estabelecimento de serviço de interesse da saúde aquele que exerce atividade que, direta ou indiretamente, possa provocar danos ou agravos à saúde da população.

Entre os serviços de saúde estão: os estabelecimentos hospitalares e de pronto atendimento, clínicas, laboratórios, consultórios etc. Por sua vez, os serviços de interesse da saúde contemplam desde fabricantes, comerciantes e distribuidores de alimentos, medicamentos, produtos para a saúde, cosméticos e saneantes até serviços sociais e coletivos relacionados à saúde.



Tabela 2. Número das avaliações de projetos arquitetônicos realizadas em Minas Gerais referentes ao ano de 2020.

Ano 2020	Análise preliminar (AP)	Parecer técnico (PT)	Ofício (OF)	Total
Janeiro	88	60	46	194
Fevereiro	99	54	21	174
Março	108	60	20	188
Abril	100	77	18	195
Maiο	70	68	11	149
Junho	70	63	17	150
Julho	94	72	19	185
Agosto	88	60	08	156
Setembro	71	63	18	152
Outubro	98	54	12	164
Novembro	117	70	18	205
Dezembro	122	73	11	206
Total	1.125	774	219	2.118

Fonte: Elaborada pelos autores, 2022.

Para avaliação dos projetos arquitetônicos dos estabelecimentos de serviço de saúde e dos estabelecimentos de serviço de interesse à saúde, o proponente deve apresentar, basicamente, os seguintes documentos: Requerimento de Aprovação do Projeto Arquitetônico (RAPA); cópia da Anotação de Responsabilidade Técnica (ART/CREA), no caso de engenheiro/a, ou do Registro de Responsabilidade Técnica (RRT/CAU), no caso de arquiteto/a, quitados, cópia do Documento de Arrecadação Estadual (DAE) referente ao pagamento da taxa de saúde pública (quando o estabelecimento não for isento desta taxa) e seu respectivo comprovante de quitação, a Memória de Cálculo da área de intervenção, o Relatório Técnico e o Projeto Básico de Arquitetura (PBA). Em alguns casos específicos, são solicitados documentos complementares, atinentes ao caso concreto.

No RAPA são checados: os dados cadastrais do estabelecimento, o endereço, o tipo de obra (construção, reforma/adequação ou ampliação), as áreas de intervenção e a identificação dos responsáveis pelo estabelecimento e pelo projeto arquitetônico.

Em seguida, são verificados os dados e a quitação da ART/CREA ou do RRT/CAU do responsável pelo projeto arquitetônico. É averiguado se o profissional possui habilitação para o desenvolvimento de projetos arquitetônicos.

Na sequência, passa-se à verificação da correspondência entre o valor indicado no RAPA e o valor pago no DAE, com base na Memória de Cálculo e no projeto arquitetônico apresentado, podendo ser necessário o recálculo das áreas de intervenção e ser solicitada uma complementação de pagamento do valor por erros de cálculo por parte do autor do projeto.

Após a verificação desses documentos, passa-se à leitura do Relatório Técnico, o qual deverá basicamente conter: os objetivos e as atividades do estabelecimento ou dos serviços/setores/

unidades a serem reformados, ampliados ou construídos, a especificação básica de materiais de acabamento de pisos, paredes e tetos, entre outros, de todos os ambientes, a descrição dos sistemas adotados de ventilação mecânica e de ar-condicionado (quando previstos), o quadro do número de leitos (no caso de estabelecimento hospitalar), discriminando os leitos de internação e de Centro de Terapia Intensiva (CTI)/Unidade de Terapia Intensiva (UTI); no caso de indústrias: apresentação em planta do fluxograma dos processos industriais, desde a entrada de matéria-prima à saída de produto acabado, além da relação de matérias-primas e dos equipamentos utilizados na produção, bem como de produtos fabricados.

Além disso, no Relatório Técnico deverão constar: o horário de funcionamento, o quantitativo de funcionários, a demanda média e a faixa etária das pessoas atendidas, o fluxo de atendimento e de processos de trabalho, os tipos e a complexidade dos atendimentos, procedimentos, cirurgias, exames e atividades realizados, as especialidades médicas atendidas, como serão realizados os processamentos de artigos, instrumentos e materiais utilizados, os serviços terceirizados, os sistemas de abastecimento de água, de esgoto, o recolhimento de resíduos sólidos etc.

Todas essas informações são importantes e cruciais na definição do programa mínimo ao qual o estabelecimento deve atender. Elas ajudam a definir se a estrutura física do estabelecimento pode ou deve ser ampliada ou reduzida, se necessita de uma reforma maior ou menor, se está bem localizada, organizada, estruturada ou não.

Após a leitura do Relatório Técnico, passa-se à avaliação do projeto básico de arquitetura. O projeto básico de arquitetura é composto pelas pranchas arquitetônicas, que contêm as peças gráficas (plantas, cortes, fachadas, detalhamentos, mapas etc.) e suas respectivas identificações, legendas e textos.

Os principais aspectos observados no PBA são: implantação/localização do estabelecimento, acessibilidade, organização espacial, fluxo, número, dimensionamento e *layout* dos ambientes, materiais de acabamento, iluminação, ventilação, instalações de gases, água, esgoto, energia elétrica, rotas de fuga e local para depósito temporário dos resíduos sólidos.

O Relatório Técnico e o PBA são indispensáveis e se complementam. As informações constantes no Relatório Técnico devem ser compatíveis com as informações constantes no PBA e vice-versa. No caso específico de estabelecimentos de saúde e de interesse à saúde, não bastam as informações básicas encontradas em Memoriais Descritivos simples, como a encontrada em outros tipos de estabelecimentos. É necessária a descrição detalhada de tudo o que acontece e como acontece em cada ambiente. Assim, o Relatório Técnico englobaria o Memorial Descritivo usual e um Memorial de Atividades com informações específicas e atinentes às atividades de saúde e de interesse à saúde desenvolvidas no estabelecimento.

Um dos principais aspectos verificados nos projetos é a organização espacial do estabelecimento. Uma boa setorização dos



ambientes é fundamental para a garantia das boas práticas nos procedimentos de saúde e de interesse à saúde. O fluxo de pessoas e o de materiais devem ser otimizados e bem pensados visando à garantia da eficiência e segurança dos processos.

Principais não conformidades encontradas nos projetos

Donabedian¹¹ propôs a avaliação da qualidade a partir da tríade estrutura, processo e resultados. Esse enfoque tem sido muito utilizado na obtenção de dados sobre os atributos que constituem ou definem a qualidade. Para o autor, a estrutura engloba os instrumentos e os recursos, bem como as condições físicas e organizacionais.

Piso, parede e teto, equipamentos (recursos físicos), recursos humanos e recursos organizacionais, Procedimentos Operacionais Padrão (POPs), manuais e protocolos são indicadores de boas práticas relacionados à estrutura¹².

Hubner e Ravache¹³ destacaram o cenário, exposto pela pandemia da COVID-19, das estruturas hospitalares brasileiras, que é, na maioria das vezes, bastante precário e sem projetos que atendam às normas estabelecidas para os projetos arquitetônicos destinados a este fim. Segundo essas autoras¹³, os estabelecimentos de assistência à saúde devem atender:

as exigências de qualquer tipo de público, como a temperatura, umidade, luminância, acústica tanto para fatores internos como externos, desde a posição das janelas até o isolamento das paredes, já que a ventilação natural não só proporciona conforto como também ajuda no combate a infecções hospitalares. Tudo deve ser controlado para alcançar o conforto adequado.

O relato de experiência em um hospital universitário¹⁴ mostrou que foi necessário adequar a estrutura física existente com vistas ao atendimento do usuário com COVID-19, priorizando a segurança dos profissionais e dos usuários.

Foi realizada a revisão da disponibilidade de gases medicinais; adequação da rede elétrica; aquisição de novos geradores para aporte ao elevado número de equipamentos, principalmente relacionados ao aumento de leitos de UTI; inclusão de visores de vidro nas portas das enfermarias para reduzir a frequência de entrada da equipe multiprofissional no quarto; fechamento e sinalização de locais de passagem de usuários COVID-19 com indicação em solo e bloqueios físicos restringindo o máximo a circulação de pessoas; reserva de elevadores exclusivo para funcionários e usuários com COVID-19; adequação e adição de pias para lavagens das mãos, ajuste de salas para paramentação, refeitório, alojamento de funcionários; revisão e ajuste de sistemas de ventilação; sinalização com placas e letreiros dos novos ambientes, fazendo distinção entre as áreas limpas, potencialmente contaminadas e contaminadas; entre outros¹⁴.

Este estudo aponta ainda para a necessidade de se enfrentar duas questões evidenciadas pela pandemia: o esgotamento físico

e mental da força de trabalho em saúde e a infraestrutura hospitalar desgastada¹⁴.

Nas avaliações realizadas pela DVEF, várias irregularidades foram constatadas nos projetos arquitetônicos, como, por exemplo: implantação em local inapropriado (próximo de leitos de rios, indústrias poluentes) ou implantação inadequada (sem respeito aos afastamentos legais e necessários, sem considerar a carta geográfica, insolação, ventilação); falta de acessibilidade; cruzamento de fluxo; desorganização espacial dos ambientes; falta de ventilação ou ventilação inadequada; pouca ou nenhuma iluminação natural; área insuficiente ou até superdimensionamento de ambientes; materiais de acabamento inadequados, dentre outros.

Nos momentos de atendimento aos regulados, visando à resolução de dúvidas e de questionamentos acerca dos itens apontados nos documentos de reprovação, é perceptível o desconhecimento dos processos de trabalho de cada atividade realizada nas edificações e a falta de interação com os proprietários destas estruturas. O autor do projeto muitas vezes não é especializado em arquitetura e engenharia de estabelecimentos assistenciais e de interesse à saúde, o que resulta em projetos “desconectados” com a realidade e a especificidade de cada estabelecimento.

Somam-se a isso erros básicos de representação nas peças gráficas, denotando desconhecimento das normas técnicas de desenho e também baixa qualidade técnica dos profissionais.

Em artigo científico, César et al.¹⁵ buscaram determinar as irregularidades mais frequentemente encontradas durante as inspeções sanitárias realizadas em MG. Verificou-se que uma parte significativa se relacionou à infraestrutura:

O segundo tipo de irregularidade mais encontrada foi aquele relacionado aos requisitos de infraestrutura, no formulário exemplificado por: irregularidades em pisos, tetos, paredes ou outra estrutura; problemas de ventilação e/ou iluminação; estrutura incompatível com projeto arquitetônico aprovado; ausência/não aprovação de projeto arquitetônico (quando exigível); dentre outras.

Em Freitas e Santos¹⁶, foram identificadas 137 irregularidades sanitárias constatadas pelas diversas inspeções sanitárias realizadas em 59 estabelecimentos e equipamentos de assistência de alta complexidade e de interesse à saúde no município de Franca, em São Paulo, no período de agosto de 2008 a julho de 2009, destas, 32 (23,36%) estavam relacionadas à área física.

Essas irregularidades são caracterizadas pelo desrespeito “às exigências mínimas da legislação sanitária, seja pela dimensão da área, pelo tipo de revestimento de paredes e pisos, pela iluminação e ventilação, pelo *layout*, seja pelo fluxo de circulação de pessoal e materiais”¹⁶.

Diante de tantos problemas constatados, tanto no processo de avaliação dos projetos arquitetônicos quanto nos momentos de inspeção sanitária, é clara e evidente a importância da



verificação da estrutura física dos estabelecimentos de saúde e de interesse à saúde.

A avaliação prévia dos projetos arquitetônicos dos estabelecimentos evita muitos percalços durante a execução das obras de construção, reforma, adequação e ampliação. Além disso, impede que problemas de estrutura física sejam apontados apenas nos momentos de inspeção sanitária, o que pode gerar transtornos e atritos, somando-se ao fato de que nem sempre a equipe de inspeção poderá contar com um agente sanitário com formação técnica na área de arquitetura e engenharia.

Implantação da gestão da qualidade na Diretoria de Vigilância em Estrutura Física

A gestão da qualidade tem sido destaque no contexto gerencial, afirmando-se como espaço teórico e prático de produção de conhecimento. Dessa maneira, qualificar as ações de Visa por meio do aprimoramento dos processos de gestão tornou-se pauta de trabalho da Anvisa e dos demais componentes do SNVS¹⁷.

Nesse sentido, a Anvisa publicou em 2018, a RDC nº 207, de 3 de janeiro¹⁸, que dispõe sobre a organização das ações de vigilância sanitária, exercidas pelas três esferas de governo, relativas à Autorização de Funcionamento, Licenciamento, Registro, Certificação de Boas Práticas, Fiscalização, Inspeção e Normatização, no âmbito do SNVS.

Essa RDC tem como uma de suas premissas que: “a implementação do Sistema de Gestão da Qualidade é requisito estruturante para qualificação das ações de vigilância sanitária exercidas pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios”.

Assim, objetivando alcançar maior eficiência no atendimento ao setor regulado e mais qualidade nos seus processos de trabalho, a Visa de MG participa, desde 2019, no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (Proadi-SUS) e da parceria institucional entre o Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) e a Anvisa, do projeto intitulado “Institucionalização de práticas avaliativas: a gestão estratégica da vigilância sanitária baseada em evidências”¹⁹.

A proposta é institucionalizar práticas avaliativas por meio de uma estratégia de modelização que permita conhecer as ações desenvolvidas pelas organizações de Visa. Para tanto, foi necessário discutir os princípios, as diretrizes e as práticas desenvolvidas pelas instâncias de Visa, bem como detalhar as relações entre as atividades e os seus efeitos¹⁹.

Nesse sentido, a DVEF iniciou o levantamento de dados e a revisão de seus processos de trabalho. Algumas mudanças já foram implementadas e outras seguem em estudos de viabilidade e em processo de implantação para que se torne mais célere e eficiente a análise e aprovação de projetos arquitetônicos.

Assim, a primeira mudança realizada foi a redução em 33,3% no prazo para a análise de projetos arquitetônicos. O prazo que antes era de até 90 dias passou para até 60 dias corridos. Essa

redução significativa se deve, primeiramente, ao advento das novas normas sobre a classificação do grau de risco para as atividades econômicas sujeitas à Visa^{10,20,21}. Essas normas acabaram com a obrigatoriedade de estabelecimentos classificados como de baixo e médio risco sanitário terem os projetos de suas áreas físicas aprovados pelos órgãos de Visa.

Além das citadas normas, outros aspectos que contribuíram para a redução no prazo foram: a reorganização e a redistribuição dos processos administrativos (projeto arquitetônico e os demais documentos que o acompanham) a partir de sua tipologia e grau de complexidade e, também, a partir da fase de obtenção de alvará em que o estabelecimento se encontra. Cada arquiteto da DVEF passou a ficar responsável, preferencialmente, por tipologias e pelas complexidades específicas e os processos passaram a ser separados em processos de obtenção de alvará inicial (1º alvará) e em processos de renovação de alvará sanitário.

Outra mudança já implantada foi na nomenclatura adotada para os documentos de aprovação e reprovação. A AP passa a ser nomeada de Parecer Técnico de Indeferimento e o PT de Parecer Técnico de Aprovação, resultando numa melhor padronização dos documentos.

A implantação do Sistema de Gestão da Qualidade na DVEF tem sido fundamental para a melhoria dos processos de trabalho e dos atendimentos oferecidos ao setor regulado.

Importante relatar que a RDC nº 207/2018¹⁶ foi revogada pela RDC nº 560, de 30 de agosto de 2021²², mas a nova RDC manteve a citada premissa de implementação do Sistema de Gestão da Qualidade no SNVS.

CONCLUSÕES

A atual pandemia da COVID-19 colaborou para demonstrar a importância de uma estrutura física bem planejada, fundamental para a garantia da qualidade dos serviços nela oferecidos. Em edificações afetas à área da saúde, essa qualidade é indispensável e deve ser atestada pela segurança, pela eficiência e pela efetividade.

Assim, visando à garantia de todos esses elementos, principalmente no que concerne à minimização dos riscos sanitários inerentes a todo e qualquer tipo de atividade, é primordial que sejam observados e atendidos os parâmetros mínimos necessários para a construção, reforma, adequação e ampliação de estabelecimentos de serviços de saúde e de interesse à saúde.

Após a elaboração do projeto arquitetônico pelo profissional de arquitetura ou engenharia é necessário que ele passe previamente pela avaliação técnica de profissionais da Visa antes de ser executado. Esta etapa é fundamental, haja vista que muitas deficiências, erros e irregularidades poderão ser constatados e corrigidos a tempo, evitando-se problemas futuros e resultando em uma estrutura física funcional, econômica e eficiente.



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. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Introdução a vigilância sanitária. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2021[acesso 12 nov 2021]. Disponível em: <https://www.escolavirtual.gov.br/curso/117>
3. Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais - SES-MG. Lei Nº 13.317, de 24 de setembro de 1999. Dispõe sobre o código de saúde do estado de Minas Gerais. Diário Oficial do Estado. 25 set 1999.
4. Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais - SES-MG. Decreto Nº 47.7694, de 29 de novembro de 2019. Dispõe sobre a organização da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Diário Oficial do Estado. 30 nov 2019.
5. Aguilar MJ, Ander-Egg E. Avaliação de programas e serviços sociais. Petrópolis: Vozes; 1994.
6. Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais - SES-MG. Estrutura física. Portal da Vigilância Sanitária. 2021[acesso 12 set 2021]. Disponível em: <http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/diretoria-de-infraestrutura-fisica/>
7. Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais - SES-MG. Licenciamento sanitário. Portal da Vigilância em Saúde. 2021[acesso 18 set 2021]; Disponível em: <http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/licenciamento-sanitario/>
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Legislação. Portal da Anvisa. 2021[acesso 21 set 2021]; Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/legislacao>
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 50, de 21 de fevereiro 2002. Dispõe sobre o regulamento técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. Diário Oficial União. 20 mar 2002.
10. 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.
11. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Q.* 2005;83(4):691-729. <https://doi.org/10.1111/j.1468-0009.2005.00397.x>
12. Hospital Moinhos de Vento. Curso de boas práticas de inspeção em serviços de saúde. Porto Alegre: Hospital Moinhos de Vento; 2021[acesso 2 nov 2021]. Disponível em: [https://lms.hospitalmoinhos.org.br/courses/course-v1:Moinhos+ANVISA_2021_BPISS+ANVISA_2021_BPISS_T1/courseware/f301c](https://lms.hospitalmoinhos.org.br/courses/course-v1:Moinhos+ANVISA_2021_BPISS+ANVISA_2021_BPISS_T1/courseware/f301c171f7e641a7bc67727661b61334/94abd160ccd470ea3f8b02ce353f805/?child=first)
13. Hubner MB, Ravache RL. Arquitetura hospitalar, desafios e influências na saúde. *Connect Line.* 2021;(24):105-14. <https://doi.org/10.18312/connectionline.v0i24.1635>
14. Bernardino E, Nascimento JD, Raboni SM, Sousa SM. Gestão do cuidado no enfrentamento da COVID-19 em hospital de ensino. *Rev Bras Enferm.* 2021;74(suppl1):1-6. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0970>
15. César DF, Silva PMF, Figueiredo SC, Laguardia FC. Principais irregularidades em estabelecimentos sujeitos a controle sanitário. *Vigil Sanit Debate.* 2020;8(4):101-10. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01518>
16. Freitas FP, Santos BMO. Irregularidades sanitárias como marcador de risco à saúde: um desafio para a vigilância sanitária. *Vigil Sanit Debate.* 2013;1(1):43-51. <https://doi.org/10.3395/vd.v1i1.4>
17. Silva WM, Sousa AIA, Barca DAAV, Santos CM, Zanetta BL. Gestão da qualidade na administração pública: autoavaliação sobre a aplicação de práticas em órgãos do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. *Vigil Sanit Debate.* 2021;9(3):40-8. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01833>
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 207, de 3 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.
19. Dubeux LS, Almeida CK, Felisberto E, Medeiros GAR, Ávila SG, Barca DAAV et al. Institucionalização de práticas avaliativas em vigilância sanitária: aprimorando coletivamente a gestão por meio da modelização das intervenções. *Vigil Sanit Debate.* 2020;8(4):27-36. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01698>
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 418, de 1 de setembro de 2020. Altera a resolução de diretoria colegiada (RDC) Nº 153, de 26 de abril de 2017, que 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. 1 set 2020.
21. Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais - SES-MG. Resolução Nº 7.426, de 25 fevereiro de 2021. Estabelece as regras do licenciamento sanitário e os prazos para resposta aos requerimentos de liberação de atividade econômica de que trata o decreto estadual Nº 48.036 de 2020, no âmbito da vigilância sanitária do estado de Minas Gerais. Diário Oficial do Estado. 26 fev 2021.



22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 560, de 30 de agosto de 2021. 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. Oficial da União. 31 ago 2021.

Contribuição dos Autores

Soldate MP - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Oliveira AMC - 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. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Métodos alternativos para determinação da potência de veneno e antiveneno botrópico: aplicações e perspectivas para o controle da qualidade

Alternative methods for potency evaluation for *Bothrops* venom and antivenom: applications and perspectives for quality control

RESUMO

Renata Norbert Costa Nundes^{I,II,*} 

Humberto Pinheiro de Araújo^I 

Gutemberg Gomes Alves^{III} 

Isabella Fernandes Delgado^I 

Octavio Augusto França Presgrave^{I,IV} 

Wlamir Corrêa de Moura^{I,IV} 

Marcelo Salabert Gonzalez^{V,VI,VII} 

Introdução: Acidentes com animais peçonhentos são classificados como doenças tropicais negligenciadas e são atualmente a mais frequente causa de intoxicação em humanos no Brasil. O único tratamento disponível é a rápida administração de antivenenos específicos e de qualidade garantida. Para assegurar a eficácia e a segurança desses produtos, são realizados ensaios de determinação da potência *in vivo* para veneno e antiveneno, desde as etapas de produção até sua liberação final. Apesar dos diversos estudos sobre métodos alternativos ao ensaio murino, nenhum método foi efetivamente validado. **Objetivo:** Compilar os métodos alternativos desenvolvidos para os antivenenos botrópicos, avaliando sua disponibilidade, perspectivas e aplicações em laboratórios de produção e controle da qualidade. **Método:** Foi realizada uma busca nas bases PubMed, BVS e Scopus entre novembro de 2021 e junho de 2022. Foram identificados 89 trabalhos, dos quais 31 foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade. **Resultados:** Nos métodos alternativos identificados, observamos a preferência de 42,80% dos estudos por metodologias que utilizem linhagens celulares como método alternativo aos ensaios murinos, sendo que a maioria destes trabalhos 58,30% optou pela linhagem celular Vero. **Conclusões:** Pela diversidade das toxinas encontradas em cada gênero de serpentes, entende-se que é de extrema importância que o ensaio de potência dos antivenenos tenha como base a avaliação e a quantificação precisa da inibição da atividade biológica dos venenos. Ensaios de citotoxicidade são amplamente utilizados e têm acumulado evidências de sua adequação como importante ferramenta alternativa ao ensaio murino para o controle da qualidade de veneno e antiveneno antibotrópico.

PALAVRAS-CHAVE: Métodos Alternativos; Veneno Botrópico; Antiveneno Botrópico; Controle da Qualidade

ABSTRACT

Introduction: Accidents with venomous animals are classified as neglected tropical diseases and are currently the most frequent cause of intoxication in humans in Brazil. The only available treatment is the rapid administration of specific, quality-assured antivenoms. To ensure the efficacy and safety of these products, *in vivo* potency determination tests for venom and antivenom are performed during the production stages, until final release. Despite several studies on alternative methods to the murine assay, no method has been effectively validated. **Objective:** To compile alternative methods developed for *Bothrops* antivenoms, assessing the availability of the methods and the prospects and applications in *Bothrops* venom and antivenom production and quality control laboratories. **Method:** A search was conducted in PubMed, BVS, and Scopus databases between November 2021 and June 2022. 89 articles were identified, of which 31 were selected according to the eligibility criteria. **Results:** We observed in the alternative methods identified a preference of 42.80% of the studies for methodologies that use cell lines as an alternative

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

^{II} Programa de Pós-Graduação em Ciência e Biotecnologia, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^{III} Departamento de Biologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^{IV} Centro Brasileiro para Validação de Métodos Alternativos (BraCVAM), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^V Laboratório de Biologia de Insetos, Departamento de Biologia Geral, Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{VI} Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Entomologia Molecular, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFF), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{VII} Programa de Pós-Graduação Interdisciplinar em Física Aplicada, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

* E-mail: renata.nundes@incqs.fiocruz.br

Recebido: 29 mar 2022

Aprovado: 10 ago 2022

Como citar: Nundes RNC, Araújo HP, Alves GG, Delgado IF, Presgrave OAF, Moura WC, Gonzalez MS. Métodos alternativos para determinação da potência de veneno e antiveneno botrópico: aplicações e perspectivas para o controle da qualidade. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 10(3):106-121, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.02055>



method to the murine assays, and most of these works (58.30%) opted for a VERO cell line. **Conclusions:** Due to the diversity of toxins found in each genus of snakes, it is understood that the potency assay for antivenoms should be based on the evaluation and precise quantification of the inhibition of biological activity of venoms. Cytotoxicity assays are widely used and have been accumulating evidence of their suitability as an important alternative tool to the murine assay for quality control for *Bothrops* venom and antivenom.

KEYWORDS: Alternative Methods; Bothrops Venom; Bothrops Antivenom; Quality Control

INTRODUÇÃO

Serpentes de importância médica responsáveis pelos acidentes com envenenamento em humanos são encontradas em cerca de 160 países e observa-se uma incidência elevada, o que é um grave problema de saúde pública na África, Oriente Médio, Ásia, Oceania e América Latina¹. Ocorrem no mundo anualmente cerca de 2,7 milhões de envenenamentos por picada de serpentes, acarretando de 81 mil a 138 mil mortes por ano. Quase 7.400 homens, mulheres e crianças são picados diariamente e, dentre os acidentados, cerca de 380 morrem². Segundo os últimos dados disponíveis no Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas, acidentes com animais peçonhentos ultrapassaram as intoxicações por medicamentos e já são a primeira causa de intoxicação em seres humanos, com 35,25% dos casos notificados no Brasil³. O envenenamento por picadas de serpentes pode matar até seis vezes mais pessoas se comparado a outras doenças existentes nos países tropicais em desenvolvimento⁴. Atualmente os acidentes ofídicos continuam negligenciados ainda que as taxas de incidência e mortalidade sejam superiores às das outras doenças tropicais negligenciadas. Embora haja uma série de fatores contribuindo para a elevada incidência, somente em 2018 os acidentes por picadas de serpentes foram elevados para a Categoria A na lista de Doenças Tropicais Negligenciadas². A ocorrência desses acidentes ofídicos predominantemente em países pobres soma-se com outros problemas de saúde pública como doenças endêmicas causadas por vetores, doenças parasitárias e tuberculose⁴.

Nos objetivos da Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável⁵, é previsto fomentar esforços internacionais visando melhorar a disponibilidade e acessibilidade de antivenenos seguros e eficazes para todos. Nesse sentido, é imprescindível que a produção e a qualidade de antivenenos atendam aos padrões internacionalmente aceitos, através da cooperação entre academia, indústria, instituições públicas e privadas para inovação e modernização^{6,7,8}.

Os antivenenos são classificados como produtos biológicos por serem produzidos a partir das imunoglobulinas obtidas de animais hiperimunizados com antígenos específicos de uma ou mais espécies de serpente. Consequentemente, estes produtos podem apresentar variações que tornam imprescindível a análise de cada lote produzido⁹. Em relação ao gênero *Bothrops*, cada mililitro do antiveneno deve conter imunoglobulinas suficientes para neutralizar 5 mg do veneno. No Brasil, o Instituto Butantan (IB) em São Paulo, o Instituto Vital Brazil (IVB) em Niterói/Rio de Janeiro, a Fundação Ezequiel Dias (Funed) em Belo Horizonte (MG) e o Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos (CCPI) do Paraná são os laboratórios públicos responsáveis pela produção de antivenenos,

dentre outros imunobiológicos. Já o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (INCQS - Fiocruz) no Rio de Janeiro é o laboratório público de referência nacional responsável pelo controle da qualidade dos antivenenos e produtos sujeitos a vigilância sanitária^{10,11,12}.

Em todas as etapas da produção de veneno até a liberação dos lotes de antivenenos, são utilizados animais, tanto pelos produtores como pelo controle da qualidade oficial: serpentes para extração de veneno, roedores para alimentação destas serpentes, animais de grande porte como cavalos para produção das imunoglobulinas e camundongos para a testagem de Dose Letal 50% (DL₅₀) e Dose Efetiva 50% (DE₅₀). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é incontestável a necessidade de mudança e a implantação de métodos 3Rs visando o bem-estar animal^{5,13}. Importantes questões ligadas à experimentação animal incluem também: (i) a variabilidade genética apresentada pelas espécies de animais experimentais em relação à espécie humana; (ii) as determinações referentes à ética na experimentação animal; (iii) o desenvolvimento de novas alternativas para substituir o uso de animais em ensaios toxicológicos; e (iv) a segurança de fármacos. Nesse contexto, vários métodos *in vivo* deverão ser substituídos por modelos *in vitro* ou *in silico*, e na impossibilidade de exclusão de modelos animais, tem-se buscado utilizar uma quantidade menor de animais ou até mesmo utilizar os mesmos animais para diferentes ensaios (procedimento não permitido para ensaios com venenos)^{8,13}.

Desde 2001, a OMS recomenda o desenvolvimento de métodos alternativos ao modelo de letalidade murina DL₅₀ e DE₅₀. É consenso que os ensaios murinos *in vivo* causam sofrimento aos animais, são onerosos e apresentam pequena ou nenhuma correlação com o envenenamento e terapia em humanos. Assim, o Comitê de Padronização Biológica da OMS considera que “esforços devem ser direcionados para o desenvolvimento de métodos alternativos para a substituição de ensaios em roedores para a determinação da potência de antivenenos”¹⁴.

Há décadas, existem apelos, tanto por parte da comunidade científica quanto por parte de entidades ligadas ao bem-estar animal, para o desenvolvimento de ensaios alternativos capazes de substituir os métodos oficiais de DL₅₀ e DE₅₀. Porém, existem controvérsias entre os benefícios dos ensaios animais, frente ao impacto da experimentação animal (morte, dor e sofrimento). Atualmente existem métodos alternativos capazes de reduzir o número de animais ou que utilizam sistemas *in vitro* em substituição ao ensaio de letalidade murina para a determinação



da potência de antivenenos. Infelizmente, estes sistemas não são ainda oficialmente validados como substitutos aos ensaios murinos^{15,16}. Deve-se, no entanto, considerar que ensaios *in vivo* ou *in vitro* apresentam limitações técnicas inerentes. Os protocolos de inoculação de veneno e veneno/antiveneno por via intraperitoneal em camundongos não reproduzem a situação natural. Os acidentes atingem os membros inferiores em 80% dos casos, além de envolverem inoculação por via intradérmica e/ou intramuscular, enquanto nos camundongos, o ensaio é realizado pela via intraperitoneal ou endovenosa¹⁷. Portanto, cuidados devem ser tomados para evitar extrapolações simplistas destes ensaios para a situação clínica. Além disso, a resposta fisiológica de roedores ao envenenamento e terapia pode diferir significativamente do ocorrido em humanos. Estas limitações fazem com que o modelo murino reproduza o envenenamento e o tratamento em humanos aquém do ideal¹⁸. Entretanto, os ensaios de DL₅₀ e de DE₅₀ permanecem os métodos oficiais para a determinação da potência sendo ainda amplamente utilizados por serem os únicos ensaios descritos na Farmacopeia Brasileira^{11,15,16,19} e em vários estudos clínicos demonstraram que a DE₅₀ é bastante útil, porém não infalível ao prever a eficácia dos antivenenos na prática clínica.

O desenvolvimento de métodos alternativos ao uso de animais na avaliação da potência dos antivenenos deve ser encorajado, fazendo-se necessário que as potenciais alternativas sejam cuidadosamente avaliadas para garantir a validade dos resultados. Pesquisas devem ser realizadas para o desenvolvimento tanto do refinamento dos protocolos dos ensaios *in vivo* quanto das alternativas *in vitro*. Os resultados de qualquer modificação nos protocolos ou protocolos alternativos devem ser rigorosamente comparados com os resultados dos métodos oficiais, para garantir a validade estatística dos métodos propostos¹⁶.

Ainda que não tenham ocorrido iniciativas coordenadas e padronizadas de validação dos testes *in vitro* para a substituição do uso de animais em antivenenos botrópicos, a literatura científica apresenta diversos estudos independentes, apresentando avaliações de diferentes métodos. Conhecer essas evidências pode trazer uma maior compreensão sobre sua adequabilidade, eficácia e limitações, apontando caminhos para futuros estudos de validação. Nesse contexto, esta revisão pretendeu compilar os métodos alternativos desenvolvidos para os antivenenos botrópicos, avaliando a disponibilidade dos métodos, as suas perspectivas e aplicações no controle da qualidade de veneno e antiveneno botrópico.

MÉTODO

Uma pesquisa foi realizada entre novembro de 2021 e junho de 2022 nas bases de dados: PubMed (Medline), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scopus. Durante a busca eletrônica, os seguintes termos livres foram usados: “*Bothrops*”, “*Bothrops jararaca*”, “antivenom”, “*in vitro*”, “cell based”, “potency”, “potency evaluation” e “neutralizing potency”, gerando as seguintes chaves de busca:

- PubMed: (*Bothrops jararaca* or *Bothrops* or jararaca) [tiab] AND (*in vitro* or cell based) [tiab] AND (potency or neutralizing potency) [tiab];

- BVS: (*Bothrops jararaca* or *Bothrops* or jararaca) AND (*in vitro* or cell based) AND (potency or neutralizing potency);
- Scopus: (*Bothrops* AND “*in vitro*” AND neutralizing potency).

Crítérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade para inclusão de estudos abrangem artigos em inglês, espanhol ou português, de acordo com os critérios modificados de PIO, em que: P (população) = cultura de células, plasma, ovos; I (intervenção) = testes *in vitro*; O (desfecho) = determinação da potência de antiveneno botrópico.

Os seguintes critérios de exclusão foram aplicados aos estudos: estudos sobre o efeito do veneno em outros organismos, estudos nos quais o ensaio *in vitro* consistia apenas de pré-incubação para o ensaio *in vivo*, estudos nos quais a finalidade era avaliação de moléculas, mediadores de inflamação, efeito de um componente do veneno e alvos terapêuticos, estudos de refinamento do método *in vivo*, além de artigos fora de tópico.

Seleção e extração de dados

Todos os títulos e resumos dos artigos foram avaliados e selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade. As duplicatas foram excluídas usando o gerenciador de referências Zotero® que compara os títulos, o *International Standard Book Number* (ISBN) e o *Digital Object Identifier* (DOI). Em seguida, os artigos que não foram excluídos durante a avaliação dos resumos foram lidos e julgados de acordo com os critérios de elegibilidade, tipo de metodologia realizada, principais resultados obtidos e perspectivas para implantação. Para extração de dados, itens de informação científica e técnica foram tabulados e analisados no Microsoft Office Excel 2013. Os dados extraídos incluíram o ano de estudo de publicação, autor, matrizes biológicas, países de origem das serpentes, metodologia utilizada, finalidade do estudo e desfechos dos estudos.

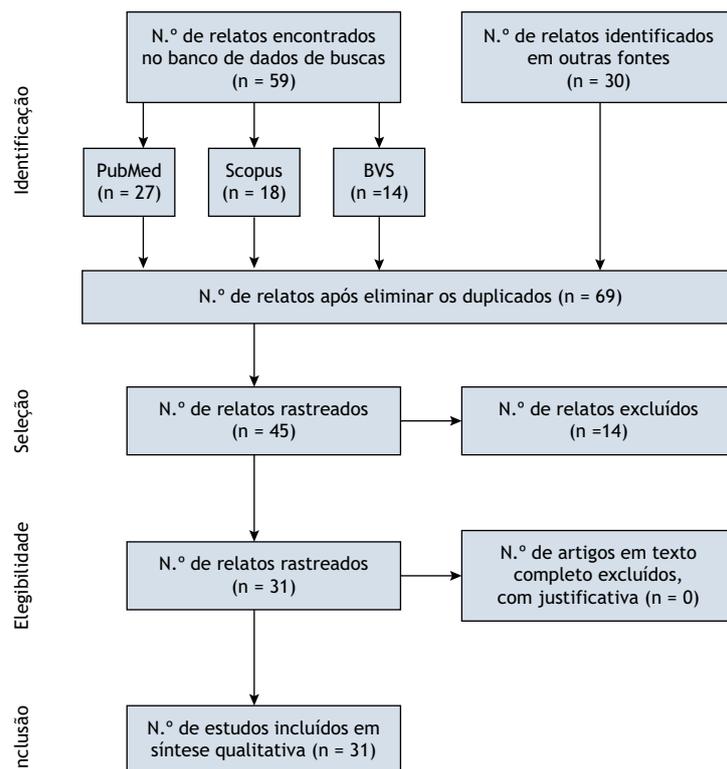
RESULTADOS

Pesquisa de banco de dados

A busca eletrônica encontrou 89 trabalhos científicos. Um registro de patente foi encontrado em outra fonte de pesquisa e incluído manualmente nos artigos selecionados. Após a exclusão das duplicatas, um total de 69 trabalhos foi avaliado para elegibilidade aplicando os critérios de exclusão. Destes, 24 não atenderam aos critérios definidos previamente e 45 trabalhos foram posteriormente analisados. Após a leitura completa, 31 trabalhos foram selecionados. Portanto, 58 foram excluídos do estudo porque não atenderam aos critérios de elegibilidade (Figura 1).

Análise dos artigos selecionados

No Quadro, encontram-se descritas as características dos estudos incluídos, como: autor, ano de publicação, objetivo do estudo e os principais achados.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2022.
N.º: número; BVS: Biblioteca Virtual em Saúde.

Figura 1. Fluxograma do processo de triagem e seleção dos artigos utilizando modelo Prisma²⁰.

Analisando os 31 artigos selecionados, três deles são de revisão^{7,9,49}, portanto 28 efetivamente utilizaram matrizes biológicas em testes. Observamos a preferência de 42,80% dos estudos por metodologias que utilizem linhagens celulares como método alternativo aos ensaios em murinos (12 de 28 artigos)^{13,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31}, 25,00% utilizaram plasma^{32,33,34,35,36,37,38}, 14,28% utilizaram venômica^{42,43,44,49}, 10,70% utilizaram gelatina^{39,40,41}, 7,10% utilizaram enzimas^{45,46}, enquanto um único estudo (3,50%) utilizou anticorpos⁴⁷ e outro utilizou sangue em papel filtro⁴⁸.

Outra abordagem são os ensaios encontrados que medem a coagulação sanguínea^{32,33,34,35,38}. Destes, quatro estudos utilizaram plasma humano^{32,33,35,38}, um estudo utilizou plasma aviário³⁴ e um trabalho de plasma humano realizou em paralelo um ensaio com fibrinogênio bovino³³. Outros três ensaios mediram o diâmetro do halo hemolítico na degradação de gel de agarose^{39,40,41}. Encontramos ensaios comparando dois métodos^{24,25,48} e até três métodos^{34,45,47}.

No entanto, novas técnicas de venômica estão sendo investigadas buscando elucidar a complexidade na composição dos venenos, na identificação das variações interespecies e intra-especies observadas a partir da origem geográfica e do estágio de desenvolvimento das serpentes^{42,43,44}. O estudo das proteínas e peptídeos do veneno bruto chama-se proteômica e, aliados a essa técnica, estão os bancos de dados e algoritmos facilitando o mapeamento da composição de cada veneno⁴⁹.

Convém destacar que a maioria dos autores realizou estudos de citotoxicidade, por meio do qual avaliaram a função metabólica ou a integridade da membrana em células viáveis expostas previamente ao veneno botrópico, enquanto outros trabalhos abordaram a quantidade de células vivas após a exposição. Foram utilizadas linhagens de células musculares (C2C12), mimetizando a ação do veneno nos músculos; linhagens de células renais (Vero) que podem simular os efeitos tóxicos dos venenos botrópicos; células de macrófagos murinos obtidas da cavidade peritoneal (RAW 264.7) sabidamente envolvidas nos processos inflamatórios e de necrose, células endoteliais de camundongo que formam o epitélio de revestimento interno de veias e do coração (tEND), células tumorais (MGS0-3), além de células já padronizadas em estudos de viabilidade como HeLa.

As metodologias utilizadas foram: I) Método de redução MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) 2,5-difeniltetrazólio) no qual o corante é reduzido a formazan apenas nas células vivas; II) Método azul de tripan que avalia o número de células viáveis; III) Medição da liberação de lactato desidrogenase (LDH), enzima esta que é liberada quando ocorre dano à membrana plasmática; IV) Método de conversão de resazurina em resorufina por células vivas; V) Técnica de quantificação de células com corante Azul Brilhante de Coomassie (CBB R-250) que cora proteínas e lipídios celulares.

Dentre os 28 trabalhos, 18 compararam métodos *in vitro* com o método *in vivo*^{13,21,22,23,24,26,29,30,31,33,34,35,37,39,40,41,47,48} (Figura 2).



Quadro. Artigos incluídos na revisão e suas características de acordo com autor, ano de publicação, objetivo do estudo e principais achados.

Autor	Ano	Objetivo do estudo	Principais achados
Williams et al. ⁷	2019	Revisão sobre os desafios e as estratégias a serem adotadas para prevenção, controle e redução dos acidentes com serpentes.	Compilaram as principais ações globais a serem coordenadas pela OMS com base em quatro pilares: I) garantir tratamento seguro, eficaz, acessível a todos; II) capacitar e engajar as comunidades; III) fortalecer os sistemas de saúde; IV) captação de recursos para a implantação do roteiro.
Nundes ¹³	2017	Pré-validar ensaio <i>in vitro</i> para determinação da potência de veneno e antiveneno botrópico.	O método proposto demonstrou a capacidade do veneno botrópico de provocar efeito citotóxico em células Vero e comprovou confiabilidade nas precisões intra-ensaios e interensaios. Os resultados credenciam a metodologia a seguir no processo de validação (reprodutibilidade interlaboratorial).
Lomonte et al. ²¹	1994	Ensaio de citotoxicidade em células endoteliais baseado na liberação de LDH para veneno de <i>Bothrops asper</i> .	A toxina BaH-1, apesar de sua potente ação hemorrágica <i>in vivo</i> , não induziu a citotoxicidade significativa, no entanto, a miotoxina II foi citotóxica para condições de ensaio idênticas.
Lomonte et al. ²²	1999	Realizar ensaio de citotoxicidade em miotubos de C2C12 baseado na liberação de LDH para veneno de <i>Bothrops asper</i> .	Miotubos de músculo esquelético, obtidos após diferenciação de mioblastos C2C12, foram significativamente mais suscetíveis à ação citotóxica das miotoxinas do que as células endoteliais.
Oliveira et al. ²³	2002	Correlacionar a dose citotóxica 50% (CT ₅₀) de oito venenos em células Vero com a dose letal 50% (DL ₅₀) e correlacionar a CT ₅₀ com DPM (dose proteolítica mínima).	<i>B. neuwieddi</i> mattogrossensis e <i>B. leucurus</i> foram os mais citotóxicos, enquanto <i>B. atrox</i> e <i>Bothrops</i> sp foram os venenos menos citotóxicos. Uma correlação significativa foi obtida entre CT ₅₀ e DL ₅₀ por injeção intravenosa, exceto para <i>B. n. mattogrossensis</i> . Também foi encontrada uma correlação positiva entre CT ₅₀ e LD ₅₀ e entre a CT ₅₀ e a DPM.
Zobiole et al. ²⁴	2015	Realizar ensaio de citotoxicidade (MTT) e genotoxicidade em células Vero para o veneno de <i>Bothrops moojeni</i> .	O veneno apresentou citotoxicidade dependente da concentração de células com valor de CC ₅₀ obtido de 4,09 ± 0,04 µg/mL, e também foi genotóxico para células Vero a 4 µg/mL.
Menezes et al. ²⁵	2016	Realizar ensaio de citotoxicidade MTT e LDH para o veneno de <i>Bothropoides insularis</i> .	O veneno causa morte celular e proliferação em macrófagos, dependendo da concentração e do tempo de exposição. A citotoxicidade também foi confirmada pela dosagem de LDH, tanto em amostras clínicas como experimentais.
Lopes-Souza et al. ²⁶	2019	Desenvolvimento de um método <i>in vitro</i> para determinação da potência do antiveneno antibotrópico.	A concentração de veneno capaz de reduzir 50% da viabilidade celular foi 11,79 µg/mL. Houve diminuição da viabilidade celular dependente da concentração de veneno.
Rodrigues et al. ²⁷	2018	Analisar a composição do veneno de <i>B. brazili</i> . As atividades enzimáticas foram analisadas <i>in vitro</i> .	Foi identificado um total de 189 proteínas. O veneno de <i>B. brazili</i> apresentou alta atividade de SVSP, mas baixa atividade de PLA 2, quando comparado a outros venenos de <i>Bothrops</i> . Além disso, o veneno de <i>B. brazili</i> reduziu a viabilidade em células VERO.
Rodrigues et al. ²⁸	2020	Analisar os componentes do veneno de <i>B. brazili</i> . A citotoxicidade do veneno foi testada em células Vero.	Foram identificadas cerca de 37 proteínas de <i>B. brazili</i> . Este trabalho fornece uma visão geral da composição do veneno de <i>B. brazili</i> e demonstra a eficácia dos antivenenos peruanos e brasileiros no tratamento de acidentes com esta espécie.
Mora-Obando et al. ²⁹	2014	Estudar o sinergismo existente entre duas enzimas fosfolipases do veneno de <i>B. asper</i> em células C2C12.	Em ambos os estágios de diferenciação celular, a combinação das miotoxinas induziu a uma citotoxicidade significativamente maior em comparação com o efeito de qualquer uma das toxinas sozinha. O efeito observado foi claramente sinérgico e não apenas aditivo.
Lopes-Souza et al. ³⁰	2015	Testar a citotoxicidade de cinco venenos em células MGSO-3. A atividade proteolítica foi testada <i>in vitro</i> e correlacionada com dados <i>in vivo</i> previamente publicados.	O estudo confirmou que as toxinas do veneno de <i>Bothrops</i> são distribuídas de forma diferente nas diversas espécies. O conhecimento de tais diferenças pode ser de grande relevância para o entendimento dos efeitos do envenenamento por picada de cobra e produção de antivenenos. Os resultados obtidos indicam que uma bateria de métodos <i>in vitro</i> pode ser utilizada para determinar as principais atividades tóxicas de <i>Bothrops</i> .
Guerra-Duarte et al. ³¹	2015	Caracterizar 11 venenos de serpentes peruanas do gênero <i>Bothrops</i> através de ensaio de citotoxicidade com três linhagens celulares (MGSO3, Vero e HeLa).	Os venenos foram capazes de reduzir a viabilidade celular em todas as linhagens testadas. Cada veneno apresentou um padrão específico de toxicidade, por isso foram divididos em quatro grupos de acordo com sua composição. Os venenos do grupo um foram os menos citotóxicos e apresentavam menor quantidade de LAAO, enquanto os do grupo quatro foram os mais tóxicos e com maiores quantidades de LAAO. Houve uma correlação entre esses valores, enquanto que para outras atividades enzimáticas não foi encontrada correlação.
Demple et al. ³²	1990	Analisar e comparar um quadro de envenenamento humano em paralelo com ensaio de coagulação <i>in vitro</i> .	O veneno de <i>B. neuwieddi</i> causa a coagulação do fibrinogênio dependente da concentração. Os resultados <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> mostraram redução nos Fatores II, V e X em plasma humano após picada de serpente <i>B. neuwieddi</i> . A administração de antiveneno acelera a eliminação das proteases do veneno da circulação sanguínea do paciente.
Laing et al. ³³	1992	Comparar a eficácia de três lotes de antivenenos botrópicos em ensaios <i>in vivo</i> e ensaios de coagulação <i>in vitro</i> .	Os antivenenos foram igualmente eficazes na neutralização da atividade coagulante do plasma <i>in vitro</i> , da coagulação do fibrinogênio <i>in vitro</i> e atividade necrosante <i>in vivo</i> .

Continua



Continuação

Oguiura et al. ³⁴	2014	Determinar a dose mínima coagulante, atividade pró-coagulante do veneno e a dose efetiva do antiveneno usando o ensaio ROTEM.	As concentrações dos venenos botrópicos que induzem à coagulação do plasma de frango citrato em 60 seg são significativamente maiores se comparadas às apresentadas quando dosadas em plasma humano.
Chacón et al. ³⁵	2015	Comparar o ensaio de neutralização da atividade coagulante em plasma humano citrato ao ensaio de neutralização da letalidade murina.	Houve uma correlação significativa entre a neutralização da letalidade e a neutralização da atividade coagulante <i>in vitro</i> para o veneno de <i>B. asper</i> .
Martins et al. ³⁶	2009	Avaliar a atividade hemolítica <i>in vitro</i> do veneno e da fosfolipases A2 de <i>B. lanceolatus</i> .	Tanto o veneno de <i>B. lanceolatus</i> como as fosfolipases A2 isoladas podem causar hemólise indireta de eritrócitos em ovelhas, camundongos, vacas e cavalos. Sendo que os cavalos são os mais susceptíveis. A incubação do veneno em diferentes temperaturas indicou que o componente do veneno responsável pela hemólise é termolábil.
Rial et al. ³⁷	2006	Determinar a potência do antiveneno de <i>B. alternatus</i> em amostras de sangue de cavalos hiperimunizados com antivenenos e frações Fab'2.	Uma correlação significativa foi encontrada entre os valores de Elisa e o ensaio <i>in vivo</i> . A principal vantagem do método foi conseguir analisar a capacidade de neutralização do plasma hiperimune e antiveneno, independentemente se for IgG total ou fração Fab'2.
Estevão-Costa et al. ³⁸	2016	Avaliar a eficácia do antiveneno botrópico produzido no Instituto Nacional de Salud (INS, Peru) e na Fundação Ezequiel Dias (Funed, Brasil), para neutralizar as principais atividades tóxicas de cinco venenos Botrópicos.	Os padrões eletroforéticos das proteínas desses venenos mostraram diferenças significativas na composição, número e intensidade das bandas. Ambos os antivenenos são igualmente eficazes para neutralizar o veneno de <i>Bothrops</i> e apresentaram reação cruzada a venenos não incluídos na formulação como veneno de <i>B. atrox</i> .
Gutiérrez et al. ³⁹	1988	Realizar ensaio com veneno/antiveneno pré-incubados e inocular em gel de agarose contendo eritrócitos de ovelha e gema de ovo para medir o diâmetro do halo hemolítico e a correlação com ensaio <i>in vivo</i> .	Observou-se uma dose-resposta linear. Vários lotes de antiveneno neutralizaram a atividade hemolítica, indicando que a neutralização ocorre devido a uma reação imunológica específica. Apresentou ainda uma correlação significativa em 15 amostras de antivenenos capazes de neutralizar a hemólise indireta e a neutralização da letalidade.
Heneine et al. ⁴⁰	1988	Desenvolver imunoenensaio Elisa para a determinação da potência de antiveneno botrópico e a correlação com o ensaio <i>in vivo</i> .	Dois frações do veneno com atividade hemorrágica e duas frações com atividade de fosfolipases exibiram uma correlação com o antiveneno. Os resultados indicam que o uso de antígenos menos complexos pode ser aplicado no desenvolvimento de métodos alternativos para a determinação da potência de antiveneno botrópico.
Maria et al. ⁴¹	1988	Correlacionar o ensaio <i>in vivo</i> com a neutralização da atividade hemolítica de fosfolipases A2.	Nenhuma correlação entre a neutralização da letalidade e os títulos de Elisa contra o veneno bruto foi observada para antivenenos botrópicos brasileiros. Porém uma alta correlação foi encontrada entre os títulos de Elisa e a neutralização da letalidade ao usar a fração tóxica do veneno.
Sanz et al. ⁴²	2020	Realizar venômica e antivenômica de <i>B. brazili</i> .	Além de contribuir com a caracterização do veneno de <i>B. brazili</i> , este estudo demonstrou imunorreação específica do antiveneno botrópico brasileiro com todas as toxinas de <i>B. brazili</i> .
Gutierrez et al. ⁴³	2009	Revisão antivenômica.	A proteômica caracteriza os venenos em relação aos perfis toxicológicos de cada espécie. Isto pode ajudar muito na concepção de testes personalizados para cada veneno. Pode contribuir para introdução de diferentes testes <i>in vitro</i> e na redução de uso de animais associado aos ensaios <i>in vivo</i> . Uma vez que as tecnologias proteômicas não são disponíveis em muitos países, a organização de parcerias acadêmicas e de saúde pública devem ser promovidas, envolvendo laboratórios com tecnologia e recursos, mas, ao mesmo tempo, capacitando países de baixa renda da Ásia, África e América Latina.
Mora-Obando et al. ⁴⁴	2021	Aplicação de antivenômica para comparar a imunorreatividade específica e paraespecífica de seis antivenenos botrópicos contra três venenos colombianos.	Os resultados concordam com estudos anteriores ao revelar a capacidade de antivenenos botrópicos se neutralizarem em testes pré-clínicos, venenos de <i>Bothrops</i> da América Central e do Sul, e destacam diferenças quantitativas em seus DE ₅₀ . A combinação de antivenômica e ensaio de neutralização <i>in vivo</i> fornece informações relevantes para delinear as espécies e a faixa geográfica de aplicabilidade clínica de um antiveneno.
Mendoza et al. ⁴⁵	2008	Analisar a inibição das atividades das fosfolipases A2, LAAO e hialuronidase como um indicador da potência de antivenenos <i>in vitro</i> .	A exposição do antiveneno a temperaturas superiores a 25 °C mostrou que o antiveneno no estado líquido sofreu alterações. Concluiu que uma dose das três enzimas estudadas, mas principalmente da hialuronidase, poderia servir como um indicador <i>in vitro</i> da potência do antiveneno produzido pelo INS.
Avila et al. ⁴⁶	2010	Desenvolver ensaio <i>in vitro</i> utilizando a enzima LAAO do veneno de <i>B. jararaca</i> como antígeno para Elisa e determinar a potência do antiveneno botrópico.	Patente: PI 1004449-3 A2 ⁵¹ .

Continua



Continuação

Rafael et al. ⁴⁷	2008	Realizar ensaio Elisa com anticorpos mono e policlonais anti-jararhagin capazes de detectar metaloproteases em um <i>pool</i> de venenos de <i>B. jararacussu</i> .	Obteve uma correlação significativa entre as amostras de atividade hemorrágica e sua reatividade com o MAJar 3, demonstrando o potencial do método Elisa como uma alternativa aos testes hemorrágicos <i>in vivo</i> . Sugere que o imunoenensaio pode ser uma ferramenta confiável na determinação dos níveis hemorrágicos de metaloproteases em vítimas de mordidas de serpentes.
Maria et al. ⁴⁸	2001	Determinar a potência de 16 antivenenos em amostras de sangue em papel-filtro pelo método Elisa e sua correlação com ensaio <i>in vivo</i> .	Os resultados indicam que o ensaio Elisa com amostras de sangue em papel-filtro pode ser um método alternativo para avaliar a potência dos antivenenos durante a imunização de equinos. Esta metodologia já é comumente usada em testes sorológicos, pois facilita muito a coleta, transporte e armazenamento de amostras.
Tan ⁴⁹	2022	Revisão antivenômica.	Caracteriza as diferentes metodologias de venômica: I) Proteômica - o estudo das proteínas e peptídeos do veneno bruto; II) Transcriptômica - o estudo do RNA ou DNA extraído a partir da glândula secretora de veneno e III) Genômica - o estudo do genoma sequenciado a partir da extração de qualquer tecido da serpente. Discute ainda os desafios ao avanço dessas técnicas pela necessidade constante de aprimoramento da metodologia, atualização dos bancos de dados e inclusão de espécies menos conhecidas.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

OMS: Organização Mundial da Saúde; LDH: lactato desidrogenase; B.: *Bothrops*; MTT: brometo de 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) 2,5-difeniltetrazólio; LAAO: L-aminoácido oxidase; Elisa: ensaio imunoenzimático; CT50: dose citotóxica 50%; DL50: dose letal 50%; DPM: dose proteolítica mínima; SVSP: serina proteases; ROTEM: tromboelastometria; seg: segundos; DE50: dose efetiva 50%; INS: *Instituto Nacional de Salud*.

A maioria dos trabalhos apresentou boa correlação entre o método *in vitro* e *in vivo*, entretanto, Maria et al.⁴¹ não obtiveram correlação para antivenenos botrópicos brasileiros, apesar da alta correlação entre os títulos de Elisa (ensaio imunoenzimático) e a neutralização da letalidade ao usar a fração tóxica para revestir as placas. De acordo com Oliveira et al.²³, há uma correlação significativa entre a dose citotóxica (CT₅₀) e a dose letal mediana (DL₅₀) por injeção intravenosa, exceto para venenos de *Bothrops neuwieddi* matogrossensis e *Lachesis muta*. Analisando a correlação entre CT₅₀ e a DL₅₀ por via intraperitoneal ou entre CT₅₀ e a dose proteolítica mínima (MPD) também foi encontrada uma correlação positiva, porém duas espécies não se ajustaram em ambos os casos: *Bothrops atrox* e *Bothrops* sp. Esses resultados são corroborados pelos trabalhos^{23,35,39} que reforçam a especificidade dos venenos e a necessidade de ensaios diferenciados.

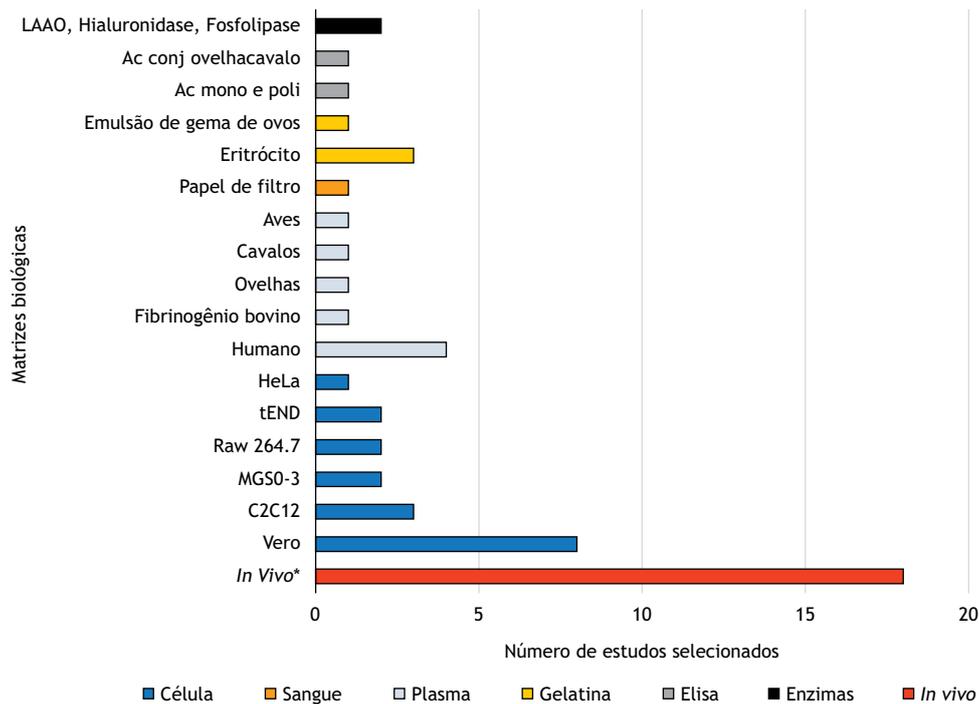
Mora-Obando et al.²⁹ observaram que o efeito tóxico de duas miotoxinas do veneno causou um aumento significativo do efeito citotóxico em mioblastos, miotubos e em camundongos em comparação ao efeito de qualquer uma das toxinas isoladamente. Este trabalho defende que seja analisada não apenas a ação de toxinas purificadas, mas também o sinergismo que ocorre entre as diferentes toxinas do veneno potencializando seu efeito tóxico.

Dos 31 trabalhos apresentados neste estudo, 17 trabalhos utilizaram exclusivamente o veneno bruto, o *pool* de venenos ou as frações do veneno de uma única espécie de serpente^{13,21,22,24,25,26,32,33,35,36,39,40,41,45,46,47,48}, 12 trabalhos foram feitos com serpentes da espécie *Bothrops jararaca*^{13,23,26,30,33,34,38,40,41,42,46,48}, seis trabalhos, com serpentes da espécie *Bothrops asper*^{21,22,29,35,39,44}. Alguns autores utilizaram mais de uma espécie no mesmo trabalho. Apenas 11 dos 31 trabalhos realizaram estudos com antivenenos^{13,21,23,24,25,26,27,28,38,42,44}. Três trabalhos foram realizados com anticorpos de cavalos hiperimunizados^{36,37,48} (Figura 3).

Podemos observar que, dos 31 trabalhos selecionados, 15 trabalhos utilizaram veneno de serpentes do Brasil^{13,23,24,25,26,28,33,34,38,40,41,42,46,47,48} e um trabalho utilizou veneno de *Bothrops jararaca* como controle³¹, seis trabalhos utilizaram veneno de serpentes da Costa Rica^{21,22,35,39,44,29}, sete trabalhos foram realizados com veneno de serpentes do Peru^{23,27,28,31,38,44,45}. Três trabalhos foram realizados com veneno de serpentes de diferentes países da América Latina: Argentina, Peru, Brasil e Bolívia²³, Peru e Bolívia³⁸ e Colômbia⁴⁴.

Dos 31 trabalhos relacionados, 15 são de desenvolvimento de métodos alternativos^{21,22,24,25,27,28,29,31,32,33,36,38,42,43,44}, 12 trabalhos selecionados têm como objetivo a substituição do ensaio com animais na produção/indústria^{23,26,30,34,35,37,39,40,41,45,46,47}. A maioria destes trabalhos sugeriu a substituição parcial apenas durante as primeiras etapas de produção de antivenenos: na imunização de cavalos e nos processos de fracionamento do plasma. Sugeriram ainda que o ensaio de DL₅₀ permaneça nas últimas etapas da produção do antiveneno e para o controle da qualidade do produto final³⁵, e ainda recomendaram o ensaio em camundongos para liberação de lotes de antivenenos⁴¹. Apenas dois trabalhos tiveram como objetivo a substituição para o controle da qualidade^{13,34} (Figura 4).

Os métodos alternativos para potência de antivenenos encontrados nessa seleção avaliaram os anticorpos específicos contra as toxinas do veneno ou as toxinas que mostraram uma correlação entre o acidente botrópico, a atividade de neutralização *in vivo* e os resultados *in vitro*. A maioria dos testes *in vitro* foi realizada em triplicata intraensaios, exceto por: Maria et al.⁴¹, Guerra-Duarte et al.³¹ e Rodrigues et al.²⁸, que fizeram apenas duplicatas intraensaios. Outra exceção foi a utilização da fórmula da Farmacopeia Europeia⁵⁰ por Heneine⁴⁰ enquanto o ensaio padrão *in vivo* utiliza a Farmacopeia Brasileira¹¹. Foi observada uma grande variedade de controles negativos utilizados nos estudos: salina, solução salina tamponada com fosfato (PBS), água, soro não imune e antivenenos.



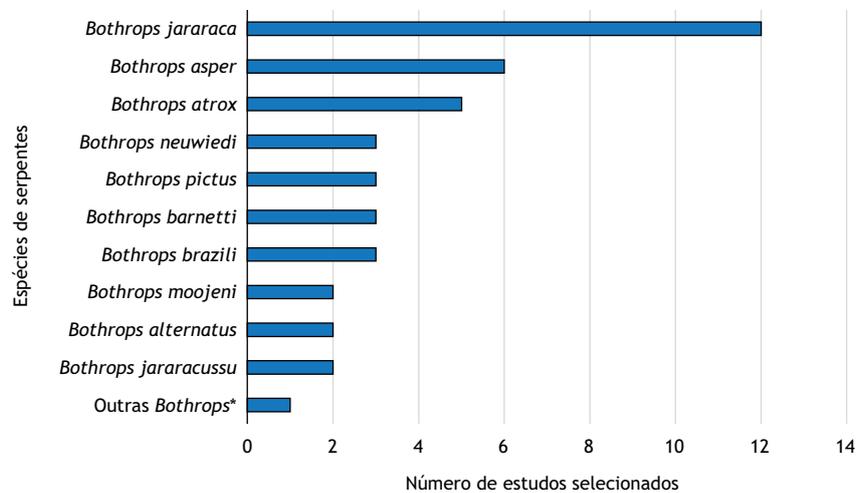
Fonte: Elaborada pelos autores, 2022.

**in vivo*: corresponde aos 18 trabalhos selecionados que compararam os ensaios *in vitro* com ensaios *in vivo*.

Obs: Alguns trabalhos utilizaram mais de uma linhagem celular.

LAO: L-aminoácido oxidase; Ac conj ovelhacavalo: anticorpo conjugado ovelhacavalo; Ac mono e poli: anticorpo monoclonal e policlonal.

Figura 2. Matrizes biológicas utilizadas nos artigos selecionados.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2022.

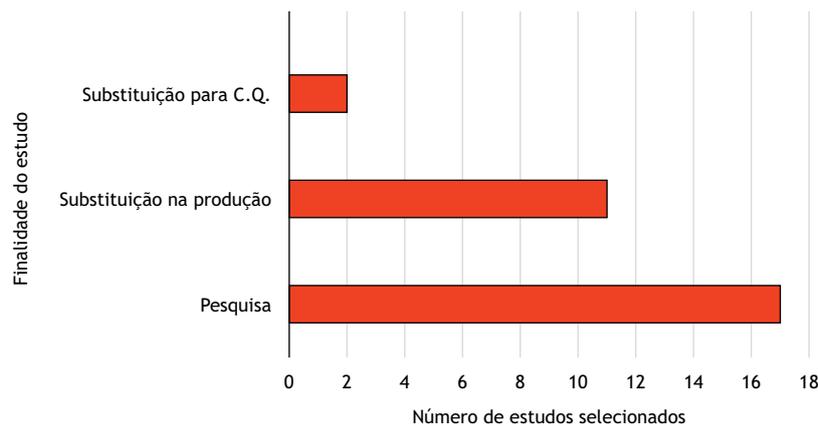
Outras *Bothrops**: *Bothropoides insularis*, *Bothriopsis bilineata smaragdina*, *B. nummifer*, *B. godmani*, *B. lanceolatus*, *B. pubescens*, *B. leucurus*, *B. rhombeatus*, *B. ayerbei*, *B. andianus*, *B. castelnaudi*, *B. chloromelas*, *B. microphthalmus*, *B. oligolepis*, *B. peruviana*, *B. taeniata*. Os venenos destas espécies foram utilizados uma única vez.

Figura 3. Espécies de serpentes *Bothrops* nos trabalhos selecionados.

DISCUSSÃO

Os primeiros dados compilados pela OMS sobre mortalidade mundial devido ao envenenamento por picada de serpentes foram publicados em 1954, com estimativa de 30 mil a 40 mil mortes por ano no mundo. Daquela época até os dias atuais, sabe-se que o número de casos é bem maior, porque muitos

dados são subnotificados⁵¹. Somente 55 anos depois da primeira publicação⁵¹ foi dada a devida importância aos envenenamentos por picadas de serpentes, sendo estes incluídos pela OMS na lista de doenças tropicais negligenciadas. Em 2010, a OMS definiu antivenenos como medicamentos essenciais e publicou as diretrizes para sua respectiva produção.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2022.
C.Q.: Controle da Qualidade.

Figura 4. Finalidade dos estudos selecionados.

A partir desta publicação, surgiram as primeiras orientações acerca da necessidade de se melhorar a qualidade, a segurança e a regulamentação dos antivenenos - único tratamento disponível para envenenamento por picadas de serpentes. Nela, há uma ênfase para os esforços realizados por vários grupos na implantação do conceito dos 3Rs no desenvolvimento e controle da qualidade de antivenenos e, em 2017, houve uma revisão dessa publicação^{1,2,6,16}.

A primeira vez que a OMS citou a importância dos métodos alternativos para substituição de roedores nos ensaios para determinação da potência de antivenenos foi em 2001¹⁴. Embora o objetivo almejado seja a substituição dos animais, enquanto as validações ocorrem, esforços devem ser feitos para garantir o refinamento da técnica e a redução do número de animais nesses ensaios. Ainda em 2017, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA)⁵² publicou um Guia para aceitação regulatória de ensaios com abordagens dos 3Rs no controle em processo para medicamentos humanos e veterinários. Esta publicação teve como objetivo orientar e incentivar o desenvolvimento de testes baseados na substituição, redução e refinamento da experimentação animal. Neste documento são elencados os critérios para aceitação regulatória de adaptações em ensaios já existentes em compêndios oficiais ou novos ensaios desde que um dos 3Rs seja aplicado. Mesmo assim, é necessário atestar a metodologia através de protocolos padronizados com parâmetros cientificamente aceitos, demonstrar a precisão e relevância do método, ou seja, o método deve ser efetivo para a finalidade biológica que o ensaio se propõe a comprovar. Em seguida, deve-se ratificar a metodologia como confiável, robusta e reprodutível por meio de estudos interlaboratoriais e, finalmente, comprovar que o método é útil para o propósito criado, sendo tão bom ou melhor do que a metodologia vigente atual na predição dos efeitos testados. Apesar da grande diversidade de artigos encontrados, nenhum destes métodos foi submetido a um estudo interlaboratorial ou de validação frente à metodologia oficial vigente (modelo letal murino) para a determinação da potência de antiveneno botrópico. Os estudos selecionados foram apenas até os estágios de desenvolvimento, padronização

ou pré-validação. Atualmente, o desafio é realizar um estudo de validação adequado para conseguir sua aceitação regulatória.

Desde então a OMS tem demonstrado uma grande preocupação com este problema de saúde pública, tanto que convocou especialistas da área para desenvolver estratégias a serem implantadas nos próximos anos até 2030. Dentre todas as definições está a redução de 50% das mortes e sequelas incapacitantes através da disponibilidade de antivenenos seguros e eficazes que são garantidos pelo controle da qualidade^{2,5}.

Nesta revisão, foi possível identificar que existem trabalhos publicados sobre métodos alternativos para antivenenos com resultados promissores: apresentando uma correlação significativa entre a atividade biológica do veneno estudado e a neutralização da atividade *in vitro*^{13,23,27,30,31,35,37,39,40,41,47,48}. Porém, devido à especificidade dos venenos de cada gênero de serpentes e da sua importância médica relacionada à sua localização geográfica, foram realizados estudos com várias metodologias, utilizando controles distintos e tempo de exposição heterogêneos. Esta diversidade possibilita identificar os eventos chaves e dessa forma sugerir uma estratégia de testes integrados. Além das publicações, observa-se a existência de muitos grupos de trabalho em diferentes instituições de pesquisa e ensino ampliando as possibilidades de parcerias para preencher as lacunas desse grande desafio.

Gutiérrez et al.⁸ trouxeram uma importante revisão sobre a complexidade relacionada aos testes *in vitro* quanto à finalidade e à eficácia pré-clínica de antivenenos. A fisiopatologia do envenenamento botrópico ocorre pela ação das toxinas isoladas ou sinergicamente na qual seu efeito tóxico é potencializado. Existem ainda duas vias de ação das toxinas: no local da picada (edema firme, dor, sangramento, necrose) e/ou sistêmico (hemorragia, hipotensão, insuficiência renal). Além disso, após a inoculação do veneno, cada organismo reage à introdução do veneno com uma cascata de reações inflamatórias. Já para ensaios para controle da qualidade em processo são recomendados os ensaios *in vitro* tanto para as etapas de produção de anticorpos em equinos



quanto para análise quantitativa de anticorpos neutralizantes durante o fracionamento do plasma.

As descobertas dos mecanismos de imunidade para soros datam de 1890, quando Behring e Kitasato publicaram o primeiro trabalho sobre o desenvolvimento da imunidade à difteria e ao tétano em animais. Apenas dois anos após esta publicação foi realizado o primeiro ensaio em humanos com soro antidiftérico^{53,54,55}. Na prática, a utilização do soro antitetânico foi consolidada em 1914 devido à necessidade de administração em soldados feridos na Primeira Guerra Mundial⁵⁶. O método de inibição da ligação entre toxina e antitoxina (ToBI) é um exemplo bem-sucedido de método alternativo validado e incluído na Farmacopeia Europeia tanto para as etapas de produção de vacinas antitetânicas como para o controle da qualidade^{57,58}. O INCQS e o IB validaram o teste de potência para soro antirrábico (RFFIT)^{11,59}.

Soros hiperimunes são produtos biológicos que, por consequência, sofrem variações a cada lote produzido. Nas últimas décadas foram desenvolvidos vários métodos alternativos ao uso de animais baseados nos conceitos dos 3Rs. Já para os antivenenos, embora tenham sido desenvolvidos vários métodos, nenhum conseguiu finalizar o processo de validação.

Os estudos relacionados abaixo podem ser divididos em duas áreas: (i) a área de pesquisa, com a visão clínica e o desenvolvimento de medicamentos para outros fins e (ii) estudos relacionados com uma visão regulatória, como estudos pré-clínicos para o registro de novos produtos para o controle da qualidade em processo nas etapas de produção de antivenenos e liberação de lotes.

Para o controle da qualidade, foi encontrado um depósito de patente número PI 1004449-3 A2⁴⁶ referente a um kit para determinação da potência *in vitro*. Este kit consiste em placas semeadas com a enzima L-aminoácido oxidase (LAAO) do veneno da serpente *B. jararaca* responsável por efeitos tóxicos do veneno como: hemorragia, inflamação e edema. Esta enzima foi utilizada como antígeno para sensibilizar placas de Elisa e determinar a potência neutralizante dos antivenenos botrópicos.

Seels desenvolveu um ensaio em ovos embrionados com seis dias de incubação, ou seja, no período inicial de desenvolvimento embrionário que é sabidamente um período em que os embriões não sentem dor. Este teste é amplamente estudado para outros desfechos como método alternativo para irritação ocular e aceito pelas Comissões de Ética no Uso de Animais (CEUA) se realizado até o 9º dia de incubação. O ensaio é realizado pela inoculação da mistura de veneno e antivenenos na região vascularizada do saco vitelino. A vantagem desse método é a observação do efeito hemorrágico nos discos contendo veneno e a neutralização do efeito hemorrágico pelo disco contendo antiveneno. Além da visualização dos efeitos tóxicos do veneno, esse método proporciona a gravação para posterior análise e comparação. Como os ovos embrionados estão no período antes do desenvolvimento neurológico não se pode testar venenos neurotóxicos^{15,60,61}.

Chacon et al.³⁵, em concordância com Pornmuttakun e Ratana-banangkoon⁶² e Oguiura et al.³⁴, descreveram como a neutralização dos efeitos coagulantes tem correlação com a potência de

antivenenos. Estes estudos levam em consideração que o extravasamento induzido por metaloproteases parece ser o principal fator por trás do efeito letal do veneno de *Bothrops asper*, por consequência os anticorpos contra metaloproteases hemorrágicas também seriam eficazes contra esta enzima pró-coagulante. Embora tenham observado a correlação entre neutralização dos efeitos coagulantes *in vitro* e atividade letal para o veneno de *B. asper*, esse efeito poderá não acontecer para todos os venenos. Portanto, deve-se realizar os ensaios para cada veneno/antiveneno respeitando sua especificidade intrínseca.

Algumas técnicas já foram desenvolvidas pelos laboratórios que trabalham com venenos e antivenenos para substituição dos animais no controle da qualidade nos processos de produção, tais como métodos imunológicos (antivenômica e Elisa) para rastrear antivenenos e avaliar anticorpos em cavalos hiperimunizados, além de métodos *in vitro* que avaliem as atividades tóxicas dos venenos que apresentem boa correlação com métodos *in vivo* (atividades enzimáticas, cultura de células, teste de coagulação, ligação de receptores e preparação neuromuscular)^{4,63,64,65}. Apesar da variedade de atividades fisiopatológicas presentes nos venenos de *Bothrops* e *Lachesis*, foi demonstrado que existe uma correlação, para alguns venenos, entre a CT₅₀ e a DL₅₀ e CT₅₀ e a DPM^{24,66}.

Chacon et al.³⁵ correlacionaram o ensaio *in vivo* com o ensaio *in vitro* de atividade coagulante de plasma humano. Esta inovação quando colocada em prática também possibilitará uma redução do número de animais para controle da qualidade nas etapas de produção. As técnicas para redução devem ser encorajadas e validadas enquanto buscamos a substituição por métodos *in vitro*.

Guerra-Duarte et al.³¹ testaram a viabilidade celular utilizando o reagente Alamar Blue® em três linhagens celulares (Vero, MGS03, HeLa) após exposição a dosagens seriadas de venenos. Os resultados demonstraram que cada veneno apresentou um padrão específico de toxicidade com curvas dose-reposta apresentando formato semelhante para todas as linhagens testadas. Desde os anos 1990 se observou os primeiros estudos alternativos para veneno em cultura de células, mas, a partir da década de 2000, ocorreu o ressurgimento dessa abordagem demonstrando ser uma metodologia promissora. Alguns fatores podem contribuir para essa abordagem tanto pelo custo baixo como por serem metodologias já amplamente utilizadas no controle da qualidade. Como exemplo temos o fato de vacinas contra dengue, HPV, febre amarela e tríplice viral serem analisadas em células¹³.

Lopes-Souza et al.³⁰ realizaram ensaio de citotoxicidade em células MGS03 com o veneno das cinco principais espécies de *Bothrops* brasileiras. A atividade proteolítica dos venenos foi testada *in vitro* e correlacionada com dados *in vivo* previamente publicados⁶⁷; assim como Nundes¹³ correlacionou o estudo de citotoxicidade em células Vero com estudo *in vivo* de Araújo et al.^{66,68}. Rodrigues et al.²⁷ compararam os resultados obtidos com estudos anteriores que utilizaram a mesma metodologia^{27,31}. A utilização de dados pré-existentes fazendo-se uma análise retrospectiva dos dados *in vivo* parece ser uma forte tendência para evitar a realização de mais ensaios com animais.



Foram utilizados métodos estatísticos para determinação dos resultados de ensaios tais como: análise de regressão linear de curva dose-resposta^{13,23,24,26,30,31,34,47} ou transformação de Probitos^{35,37,41}.

A maioria dos autores fez a análise estatística pela determinação das precisões, intra e interensaios, por meio do cálculo da variância (coeficiente de variação geométrico), da concordância entre os resultados dos métodos *in vivo* e *in vitro*, e da sensibilidade do método proposto. Alguns estudos compararam os grupos tratados com controles positivos e negativos por análise de variância (ANOVA)^{24,26,30,34,35}, teste de comparação Newman-Keuls^{24,34}, teste t de Student's^{26,35}, teste de Bonferroni's²⁶, Teste t Pareado³³, Teste de Tukey³⁵ e coeficiente de correlação de Pearson's^{37,47}.

Para calcular as precisões foram utilizados os programas GraphPad Prism^{13,24,26,30,31,34}, SigmaStat⁴⁰ para a regressão e a análise estatística e CombiStats¹³.

Com base em todos os resultados encontrados, foram avaliadas as precisões intraensaios, ou seja, avaliação da concordância entre os resultados de um mesmo analista, no mesmo dia e em um ensaio. Também foi calculada a precisão interensaios através da avaliação dos resultados executados em dias diferentes. Para ensaios biológicos um coeficiente de variação de até 20% como em Elisa é um valor aceitável⁶⁹. Sendo assim, é imprescindível a realização de uma próxima etapa para avaliação da reprodutibilidade interlaboratorial.

Os métodos mais usados para comparar duas medidas da mesma variável são: o gráfico de Bland-Altman, a Regressão de Deming e o coeficiente de correlação de concordância de Lin (CCC). Isso é especialmente importante se o objetivo for introduzir um novo método de medição que tenha algumas vantagens (redução de custos ou por biossegurança) em relação a uma técnica de medição existente (o "padrão ouro").

Uma abordagem moderna para comparação de ensaios é o entendimento de que o método substituto não deve ser obrigado a ter uma correlação significativa com o método de referência, uma vez que tanto o ensaio *in vivo* como os ensaios *in vitro* possuem variabilidade inerente. O novo teste deve estar em concordância de resultados com a potência *in vivo* e deve ser capaz de discriminar entre lotes potentes e subpotentes (verdadeiro-negativo). É por isso que alguns autores se referem à "concordância" em vez de "correlação"^{70,71}.

Os três pilares essenciais para garantir a segurança e a eficácia de um produto são: estudos pré-clínicos, boas práticas de fabricação e controle da qualidade. Para validar um método, é imprescindível seguir com o estudo interlaboratorial comparativo à metodologia oficial vigente neste momento, neste caso, o ensaio *in vivo* descrito na Farmacopeia e realizado por laboratórios produtores e de controle da qualidade. Para que o processo de validação deixe de ser uma intenção e vire realidade são necessários: investimento, padrões de referência e atuação integrada entre os profissionais de laboratório até as autoridades regulatórias. É necessário separar a finalidade do

ensaio (pré-clínico, desenvolvimento, controle de qualidade) para avançarmos. Isto fica bem evidente no importante projeto colaborativo entre *National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research* (NC3Rs) e OMS sobre o porquê de usar um grupo tão grande de animais para controle da qualidade de produtos já licenciados⁷². Em contrapartida, nos ensaios pré-clínicos, se um único ensaio não é capaz de mimetizar os efeitos em um organismo completo como se fosse um ser vivo, deve-se avaliar a possibilidade de usar uma estratégia integrada de mais de um ensaio *in vitro* em substituição ao ensaio *in vivo*¹⁰. A venômica, ou seja, o estudo da proteômica dos venenos pode contribuir na identificação das principais toxinas do veneno e a relação com a fisiopatologia dos envenenamentos. Enquanto a antivenômica detecta quais toxinas do veneno se ligam ao antiveneno^{42,43,44}. Devido à grande diversidade mundial de venenos é necessário realizar testes singulares para cada país ou localização geográfica, tanto para ensaios pré-clínicos como para desenvolvimento de métodos alternativos⁴³.

O ensaio *in vivo* não representa com fidelidade o que ocorre nos acidentes ofídicos. A principal diferença está no fato de que no ensaio *in vivo* é feita uma pré-incubação de veneno e antiveneno para inoculação intraperitoneal, enquanto nos acidentes a inoculação precede a soroterapia e a maioria das pessoas é acometida nos membros inferiores, mas a mistura veneno e antiveneno é administrada pela via endovenosa ou intraperitoneal de camundongos. A variabilidade genética e biológica dos animais, além da influência de fatores externos como ambiente e estresse é um problema de qualidade que pode influenciar diretamente nos resultados. Para ensaios *in vitro*, o processo de controle dos parâmetros de ambiente, temperatura, espaço físico, treinamento de pessoal e reprodutibilidade é uma grande vantagem, pois têm resultados liberados em menos tempo e são menos onerosos do que os ensaios com animais. Ainda assim, ensaios *in vitro*, de modo geral, necessitam passar por um processo longo e de custo elevado como a validação que compreende cinco etapas e pode levar cerca de 15 anos para ser concluído. Hartung⁶³ evidencia alguns problemas que precisam ser levados em consideração em cultivos celulares, porém o principal ponto é a implantação nos laboratórios de boas práticas em cultivo celular.

O INCQS tem sistema de garantia da qualidade implantado com base na norma ABNT NBR ISO/IEC 17.025:2017⁷³ visando obter resultados confiáveis e precisos. A implementação desta norma na rotina mitiga grande parte dos problemas citados por Hartung⁶³. Portanto, é imprescindível que os laboratórios implantem um sistema de Garantia da Qualidade, realizando a calibração dos equipamentos, fazendo o monitoramento ambiental e mantendo equipe capacitada, tudo rigorosamente registrado e com fácil rastreabilidade. Ainda que o ensaio não seja credenciado, é recomendável a implementação de sistemas de acreditação de laboratórios de análise, com base na norma ABNT NBR ISO/IEC 17.025:2017⁷³.

Vale ressaltar que existem outras metodologias desenvolvidas⁶⁸ e pré-validadas¹³ que continuam atualmente em fase de



validação. Apesar de não terem sido publicadas, se baseiam na propriedade do veneno botrópico provocar efeito citotóxico em células Vero e na propriedade do soro antibotrópico inibir essa citotoxicidade. Este método visa ser validado para o controle da qualidade em processo e para fins regulatórios. Os critérios definidos para aceitação do ensaio como válido são o controle do veneno e o controle de células; o efeito citotóxico deve apresentar uma relação linear, ou seja, ser proporcional às concentrações de veneno em pelo menos três diluições consecutivas.

A aplicabilidade da metodologia da potência relativa *in vivo* foi avaliada em um estudo colaborativo com a participação de todos os laboratórios produtores nacionais. Foi proposto que a potência do soro antibotrópico seja expressa em unidades neutralizantes (UN) e que cada UN corresponda à capacidade de 1 mL de soro antibotrópico neutralizar 1 mg de veneno botrópico.

Como a metodologia *in vitro* é mais sensível, utiliza uma quantidade menor de soro antibotrópico comparado ao utilizado *in vivo*, sendo assim, para fazermos a equivalência dos valores entre as metodologias devemos converter os valores para UN^{13,14,68}. Portanto, como a potência mínima para a liberação de lote do soro antibotrópico segundo a Farmacopeia Brasileira é de 5 mg/mL, este limite passaria a ser considerado como o mínimo de 5 UN, tanto no sistema murino (*in vivo*) quanto no sistema de inibição da citotoxicidade (*in vitro*). Conforme Araújo et al.⁶⁶ demonstraram em 2017, o melhor caminho para correlacionar dois métodos é através do uso de padrões de referência bem estabelecidos e preferencialmente validados. Para ensaios com veneno vale destacar que uma das vantagens do método *in vitro* é justamente a economia de veneno e soro de referência.

Como parte do processo de validação do ensaio de citotoxicidade em células Vero, foi realizado um ensaio *in vitro* com inibidores enzimáticos⁷⁴. A ortofenantrolina (O-PHE) inibiu as metaloproteases, enquanto o brometo de p-bromofenacila (p-BPB) foi capaz de inibir as fosfolipases A2, comprovando que houve inibição das atividades citotóxicas das principais enzimas presentes no veneno botrópico responsáveis tanto pela toxicidade em humanos como pela letalidade em camundongos.

É importante destacar que, devido às características do envenenamento ofídico, é necessária a avaliação do efeito biológico tanto do veneno quanto do antiveneno. Vale ressaltar que não fez parte desta pesquisa a avaliação *in vitro* dos efeitos neurotóxicos, o que, a princípio, limita essa proposta às serpentes que não tenham neurotoxicidade. Além disso, devido à complexidade da composição dos venenos ofídicos, são fundamentais a correlação estatística e a comprovação da habilidade de quantificar o efeito biológico tanto dos venenos quanto dos antivenenos para a aceitação dos métodos propostos.

Dos 31 trabalhos selecionados nesta revisão, 15 foram realizados utilizando venenos de serpentes do Brasil, demonstrando que pesquisadores brasileiros estão engajados na busca por métodos alternativos. Apesar dos números expressivos, é necessária uma intensa atuação e colaboração entre

as diversas instituições, tais como: laboratórios acadêmicos, de pesquisa, produção e controle a fim de promover os avanços necessários para validação desses estudos. Além de serem escassos, os estudos referentes aos métodos alternativos ao uso de animais encontram-se muito segmentados. Atualmente há uma grande dificuldade para encontrarmos os dados referentes às metodologias, os compêndios oficiais e os avanços nessa área, uma vez que não existe uma compilação dos mesmos em sites oficiais^{75,76}.

Através de uma parceria com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), foi criado, em 2012, o Centro Brasileiro de Validação de Métodos Alternativos (BraCVAM), pioneiro na América Latina e que tem como objetivo validar métodos alternativos ao uso de animais na experimentação e na educação. A criação do BraCVAM representa para a comunidade científica brasileira uma oportunidade de orientação e apoio para a validação de métodos alternativos. Em se tratando de antivenenos que são específicos em cada país e por consequência requerem testes diferenciados, esse protagonismo é imprescindível para que novas metodologias tenham credibilidade e possam ser aceitas mundialmente.

Revisões são necessárias para sumarizar os dados existentes na área, refinar hipóteses e definir estratégias para inovação e implantação de metodologias alternativas. Apesar de termos feito uma busca incessante de artigos, provavelmente não foram encontrados todos os artigos relacionados ao tema.

Os resultados deste estudo quando considerados em conjunto com as vantagens do ensaio *in vitro* (redução do tempo para liberação de lotes de antiveneno, redução de custos, reprodutibilidade e robustez) e sua utilidade em testes de eficácia de antiveneno apresentam-se como um forte candidato para seu uso como uma alternativa para o ensaio de letalidade em murinos.

CONCLUSÕES

Pode-se concluir que as metodologias identificadas na revisão se baseiam nas propriedades tóxicas dos venenos correlacionadas aos efeitos nos acidentes botrópicos. Pela diversidade das toxinas encontradas em cada gênero de serpentes, entende-se que é de extrema importância que o ensaio de potência dos antivenenos tenha como base a avaliação e a quantificação precisa da inibição da atividade biológica dos venenos. Outra questão importante ao propor um método substituto é o ponto de corte que deve ser considerado na aprovação do lote.

Os métodos que são baseados em citotoxicidade devem ser priorizados dentro da estratégia de métodos alternativos, justamente porque ensaios de citotoxicidade para análise de produtos biológicos são metodologias simples, de baixo custo e com exemplos exitosos de implantação nos laboratórios de controle da qualidade para fins regulatórios. No entanto, ainda é necessário que esforços sejam realizados em ensaios interlaboratoriais de validação, permitindo o uso regulatório e a permeabilização destes testes na pesquisa e produção de antivenenos botrópicos.



REFERÊNCIAS

1. World Health Organization - WHO. Snakebites. Genebra: World Health Organization; 2017[acesso 15 out 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/snakebites/disease/en/>
2. World Health Organization - WHO. WHO launches global strategy for prevention and control of snakebite envenoming. Genebra: World Health Organization; 2019[acesso 22 nov 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/23-05-2019-who-launches-global-strategy-for-prevention-and-control-of-snakebite-envenoming>
3. Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde - ICICT. Sistema nacional de informação tóxico-farmacológica Sinitox. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2021[acesso 22 nov 2021]. Disponível em: <https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-nacionais>
4. Gutiérrez JM, Solano G, Pla D, Herrera M, Segura A, Vargas M et al. Preclinical evaluation of the efficacy of antivenoms for snakebite envenoming: state-of-the-art and challenges ahead. *Toxins*. 2017;9(5):1-22. <https://doi.org/10.3390/toxins9050163>
5. World Health Organization - WHO. Ending the neglect to attain the sustainable development goals: a road map for neglected tropical diseases 2021-2030: overview. Geneva: World Health Organization; 2020 [acesso 21 out 2020]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332094>
6. World Health Organization - WHO. Guidelines for the production, control and regulation of snake antivenom immunoglobulins. Geneva: World Health Organization; 2018[acesso 21 out 2020]. Disponível em: https://www.who.int/bloodproducts/snake_antivenoms/snakeantivenomguide/en/
7. Williams DJ, Faiz MA, Abela-Ridder B, Ainsworth S, Bulfone TC, Nickerson AD et al. Strategy for a globally coordinated response to a priority neglected tropical disease: snakebite envenoming. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(2):1-12. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007059>
8. Gutiérrez JM, Vargas M, Segura A, Herrera M, Villalta M, Solano G et al. *In vitro* tests for assessing the neutralizing ability of snake antivenoms: toward the 3rs principles. *Front Immunol*. 2021;11:1-13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.617429>
9. Patra A, Herrera M, Gutiérrez JM, Mukherjee AK. The application of laboratory-based analytical tools and techniques for the quality assessment and improvement of commercial antivenoms used in the treatment of snakebite envenomation. *Drug Test Anal*. 2021;13(8):1471-89. <https://doi.org/10.1002/dta.3108>
10. Araujo HP, Bourguignon SC, Boller MA, Dias AA, Lucas EP, Santos IC et al. Potency evaluation of antivenoms in Brazil: the national control laboratory experience between 2000 and 2006. *Toxicon*. 2008;51(4):502-14. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2007.11.002>
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Farmacopeia Brasileira. 5a ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010.
12. Fan HW, Natal VMA, Augusto PJC, Gutiérrez JM. Situación de los laboratorios públicos productores de antivenenos en América Latina. *Rev Panam Salud Publica*. 2019;43:1-9. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.92>
13. Nundes RNC. Pré-validação do ensaio de potência *in vitro* do veneno botrópico e do soro antibotrópico [dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Controle da Qualidade em Saúde; 2017.
14. Theakston RDG, Warrell DA, Griffiths E. Report of a WHO workshop on the standardization and control of antivenoms. *Toxicon*. 2003;41(5):541-57. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(02\)00393-8](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(02)00393-8)
15. Sells PG. Animal experimentation in snake venom research and *in vitro* alternatives. *Toxicon*. 2003;42(2):115-33. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(03\)00125-9](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(03)00125-9)
16. World Health Organization - WHO. Guidelines for the production, control and regulation of snake antivenoms immunoglobulins. Geneva: World Health Organization; 2012.
17. Solano G, Segura A, Herrera M, Gómez A, Villalta M, Gutiérrez JM et al. Study of the design and analytical properties of the lethality neutralization assay used to estimate antivenom potency against *Bothrops asper* snake venom. *Biologicals*. 2010;38(5):577-85. <https://doi.org/10.1016/j.biologics.2010.05.006>
18. Jorge MT, Ribeiro LA. Dose de soro (antiveneno) no tratamento do envenenamento por serpentes peçonhentas do gênero *Bothrops*. *Rev Assoc Med Bras*. 1997;43(1):74-6. <https://doi.org/10.1590/S0104-42301997000100016>
19. Theakston RDG, Laing GD, Fielding CM, Lascano AF, Touzet JM, Vallejo F et al. Treatment of snake bites by *Bothrops* species and *Lachesis muta* in Ecuador: laboratory screening of candidate antivenoms. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995;89(5):550-4. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(95\)90105-1](https://doi.org/10.1016/0035-9203(95)90105-1)
20. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D et al. Prisma extension for scoping reviews (Prisma-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
21. Lomonte B, Gutiérrez JM, Borkow G, Ovadia M, Tarkowski A, Hanson LA. Activity of hemorrhagic metalloproteinase BaH-1 and myotoxin II from *Bothrops asper* snake venom on capillary endothelial cells *in vitro*. *Toxicon*. 1994;32(4):505-10. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(94\)90302-6](https://doi.org/10.1016/0041-0101(94)90302-6)
22. Lomonte B, Angulo Y, Rufini S, Cho W, Giglio JR, Ohno M et al. Comparative study of the cytolytic activity of myotoxic phospholipases A2 on mouse endothelial (tEnd) and skeletal muscle (C2C12) cells *in vitro*. *Toxicon*. 1999;37(1):145-58. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(98\)00171-8](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(98)00171-8)



23. Oliveira JCR, Oca HM, Duarte MM, Diniz CR, Fortes-Dias CL. Toxicity of south american snake venoms measured by an *in vitro* cell culture assay. *Toxicon*. 2002;40(3):321-5. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(01\)00229-X](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(01)00229-X)
24. Zobiolo NN, Caon T, Bertol JW, Pereira CAS, Okubo BM, Moreno SE et al. *In vitro* and *in vivo* genotoxic evaluation of *Bothrops moojeni* snake venom. *Pharm Biol*. 2015;53(6):930-4. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.950385>
25. Menezes RRPB, Mello CP, Lima DB, Tessarolo LD, Sampaio TL, Paes LCF et al. Involvement of nitric oxide on *Bothropoides insularis* venom biological effects on murine macrophages *in vitro*. *PLoS ONE*. 2016;11(3):1-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151029>
26. Souza LL, Costal-Oliveira F, Stransky S, Freitas CF, Guerra-Duarte C, Braga VMM et al. Development of a cell-based *in vitro* assay as a possible alternative for determining bothropic antivenom potency. *Toxicon*. 2019;170:68-76. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.09.010>
27. Rodrigues CR, Teixeira-Ferreira A, Vargas FFR, Guerra-Duarte C, Costal-Oliveira F, Stransky S et al. Proteomic profile, biological activities and antigenic analysis of the venom from *Bothriopsis bilineata smaragdina* ("loro machaco"), a pitviper snake from Peru. *J Proteomics*. 2018;15(187):171-81. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.07.016>
28. Rodrigues CR, Molina DA, Assis TCS, Liberato C, Melo-Braga MN, Ferreyra CB et al. Proteomic and toxinological characterization of Peruvian pitviper *Bothrops brazili* ("jergón shushupe"), venom. *Toxicon*. 2020;184:19-27. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.05.016>
29. Mora-Obando D, Fernández J, Montecucco C, Gutiérrez JM, Lomonte B. Synergism between basic Asp49 and Lys49 phospholipase A2 myotoxins of viperid snake venom *in vitro* and *in vivo*. *PLoS ONE*. 2014;9(10):1-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109846>
30. Souza LL, Stransky S, Guerra-Duarte C, Flor-Sá A, Schneider FS, Kalapothakis E et al. Determination of toxic activities in *Bothrops* spp. snake venoms using animal-free approaches: correlation between *in vitro* versus *in vivo* assays. *Toxicol Sci*. 2015;147(2):458-65. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv140>
31. Guerra-Duarte C, Lopes-Peixoto J, Fonseca-de-Souza BR, Stransky S, Oliveira D, Schneider FS et al. Partial *in vitro* analysis of toxic and antigenic activities of eleven Peruvian pitviper snake venoms. *Toxicon*. 2015;108:84-96. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.09.007>
32. Dempfle CE, Kohl R, Harenberg J, Kirschstein W, Schlauch D, Heene DL et al. Coagulopathy after snake bite by *Bothrops neuwiedi*: case report and results of *in vitro* experiments. *Blut*. 1990;61:369-74. <https://doi.org/10.1007/BF01738552>
33. Laing GD, Theakston RDG, Leite RP, Silva WDD, Warrell DA. Butantan Institute Antivenom Study Group - BISG. Comparison of the potency of three Brazilian *Bothrops* antivenoms using *in vivo* rodent and *in vitro* assays. *Toxicon*. 1992;30(10):1219-25. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(92\)90438-B](https://doi.org/10.1016/0041-0101(92)90438-B)
34. Oguiura N, Kapronezai J, Ribeiro T, Rocha MMT, Medeiros CR, Marcelino JR et al. An alternative micromethod to access the procoagulant activity of *Bothrops jararaca* venom and the efficacy of antivenom. *Toxicon*. 2014;90:148-54. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.08.004>
35. Chacón FAO, Escalante T, Solano G, Rucavado A, Gutiérrez JM. The lethality test used for estimating the potency of antivenoms against *Bothrops asper* snake venom: pathophysiological mechanisms, prophylactic analgesia, and a surrogate *in vitro* assay. *Toxicon*. 2015;93:41-50. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.11.223>
36. Martins LJ, Araújo PMF, Bom C, Hyslop S, Araújo AL. *In vitro* hemolytic activity of *Bothrops lanceolatus* (fer-de-lance) venom. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2009;15(3):498-508. <https://doi.org/10.1590/S1678-91992009000300011>
37. Rial A, Morais V, Rossi S, Massaldi H. A new Elisa for determination of potency in snake antivenoms. *Toxicon*. 2006;48:462-6. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2006.07.004>
38. Estevão-Costa MI, Gontijo SS, Correia BL, Yarleque A, Vivas-Ruiz D, Rodrigues E et al. Neutralization of toxicological activities of medically-relevant *Bothrops* snake venoms and relevant toxins by two polyvalent bothropic antivenoms produced in Peru and Brazil. *Toxicon*. 2016;122:67-77. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2016.09.010>
39. Gutiérrez JM, Avila C, Rojas E, Cerdas L. An alternative *in vitro* method for testing the potency of the polyvalent antivenom produced in Costa Rica. *Toxicon*. 1988;26(4):411-3. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(88\)90010-4](https://doi.org/10.1016/0041-0101(88)90010-4)
40. Heneine LGD, Carvalho Jr. AD, Barbosa CF, Santos MRA. Development of an ELISA to assess the potency of horse therapeutic polyvalent antithrotophic antivenom. *Toxicon*. 1998;36(10):1363-70. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(98\)00014-2](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(98)00014-2)
41. Maria WS, Cambuy MO, Costa JO, Velarde DT, Chávez-Olórtegui C. Neutralizing potency of horse antithrotophic antivenom: correlation between *in vivo* and *in vitro* methods. *Toxicon*. 1998;36(10):1433-9. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(98\)00077-4](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(98)00077-4)
42. Sanz L, Pérez A, Quesada-Bernat S, Diniz-Souza R, Calderón LA, Soares AM et al. Venomics and antivenomics of the poorly studied Brazil's lancehead, *Bothrops brazili* (Hoge, 1954), from the Brazilian state of Pará. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2020;26:1-14. <https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2019-0103>
43. Gutiérrez JM, Lomonte B, León G, Alape-Girón A, Flores-Díaz M, Sanz L et al. Snake venomics and antivenomics: proteomic tools in the design and control of antivenoms for the treatment of snakebite envenoming. *J Proteomics*. 2009;72(2):165-82. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2009.01.008>



44. Mora-Obando D, Pla D, Lomonte B, Guerrero-Vargas JA, Ayerbe S, Calvete JJ. Antivenomics and *in vivo* preclinical efficacy of six latin american antivenoms towards south-western colombian *Bothrops asper* lineage venoms. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(2):1-36. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009073>
45. Mendoza JC, Fanny L, Liliana Y, Cecilia RN, Armando Y, Silvia P et al. Efecto del antiveneno botrópico sobre las actividades de fosfolipasa a2, l-aminoácido oxidasa y hialuronidasa de los venenos de serpientes peruanas. *Rev Perú Med Exp Salud Publica*. 2008;25(2):174-8.
46. Avila RAM, Ciscotto PH, Maria CWS, Sanches EOF, Olórtegui CDC. Patente PI 1004449-3 A2. Kit para testar a potência neutralizante de soro anti-botrópico *in vitro*. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2010.
47. Rafael AI, Tanjonib I, Fernandesb I, Moura-da-Silvab AM, Furtado MFD. An alternative method to access *in vitro* the hemorrhagic activity of snake venoms. *Toxicon*. 2008;51(4):479-87. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2007.08.014>
48. Maria WS, Pacheco BG, Barbosa CF, Velarde DT, Chávez-Olórtegui C. Determination of the neutralizing potency of horse antithrotophic and anticrotalic antivenoms in blood samples collected on filter paper. *Toxicon*. 2001;39(10):1607-9. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(01\)00130-1](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(01)00130-1)
49. Tan CH. Snake venomics: fundamentals, recent updates, and a look to the next decade. *Toxins*. 2022;14(4):247. <https://doi.org/10.3390/toxins14040247>
50. Council of Europe. European Pharmacopeia. Sainte Ruffine: Council of Europe; 1982.
51. Swaroop S, Grab B. Snakebite mortality in the world. *Bull World Health Org*. 1954;10(1):35-76.
52. European Medicine Agency - EMA. Guideline on the principles of regulatory acceptance of 3Rs (replacement, reduction, refinement) testing approaches. Amsterdam: European Medicine Agency; 2017[acesso 5 jan 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/regulatory-acceptance-3r-replacement-reduction-refinement-testing-approaches>
53. Behring E, Kitasato S. Ueber das zustandekommen der diphtherie-immunität bei thieren. *Dtsch Med Wschr*. 1890;16(49):1-6. <https://doi.org/10.17192/eb2013.0164>
54. Behring E. Die geschichte der diphtherie; mit besonderer berücksichtigung der immunitätslehre. Leipzig: G. Thieme; 1893[acesso 22 out 2021]. Disponível em: <https://www.biodiversitylibrary.org/bibliography/29160>.
55. Pucca M, Cerni F, Janke R, Bermúdez-Méndez E, Ledsgaard L, Barbosa JE et al. History of envenoming therapy and current perspectives. *Frontiers Immunol*. 2019;10(1):1-13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01598>
56. Kaufmann SHE. Remembering Emil von Behring: from tetanus treatment to antibody cooperation with phagocytes. *mBio*. 2017;8(1):1-6. <https://doi.org/10.1128/mBio.00117-17>
57. European Centre for the Validation of Alternative Methods - ECVAM. Statement on the application of the TOBI test for batch potency testing of tetanus vaccines for human use. 15th meeting at the European Centre for the validation of Alternative Methods; 2000 Dec 5-6; Ispra, Itália. Brussels: European Comission; 2000.
58. Council of Europe. European pharmacopeia. 6a ed. Strasbourg: Council of Europe; 2008.
59. Moura W, Frazatti-Gallina NM, Fuches RMM, Romijn P, Leite JPG. Validation of a virus neutralization potency test in BHK-21 cells for rabies immunoglobulins in a two-center study. *J Virol Meth*. 2008;154(1-2):7-13. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2008.09.010>
60. Sells PG, Richards AM, Laing GD, Theakston RDG. The use of hen's eggs as an alternative to the conventional *in vivo* rodent assay for antidotes to haemorrhagic venoms. *Toxicon*. 1997;35(9):1413-21. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(97\)00022-6](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(97)00022-6)
61. Sells PG, Laing GD, Theakston RDG. An *in vivo* but insensate model for the evaluation of antivenoms, (ED₅₀) using fertile hens' eggs. *Toxicon*. 2001;39(5):665-8. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(00\)00191-4](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(00)00191-4)
62. Pornmuttakun D, Ratanabanangkoon K. Development of an *in vitro* potency assay for antivenom against Malayan pit viper *Calloselasma rhodostoma*. *Toxicon*. 2014;77:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2013.10.021>
63. Hartung T. From alternative methods to a new toxicology. *Eur J Pharm Biopharm*. 2011;77(3):338-49. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.12.027>
64. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. Guidance document on an Integrated Approach on Testing And Assessment (IATA) for skin corrosion and irritation. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2017
65. European Centre for the validation of Alternative Methods - ECVAM. Biologicals. EU Science Hub. 2020[acesso 20 dez 2021]. Disponível em: <https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam/alternative-methods-toxicity-testing/validated-test-methods/biologicals>
66. Araújo HP, Lucas EPR, Moura WC, Barbosa FC, Rodrigues RJ, Morais JF et al. Interlaboratory study for the establishment of Brazilian *Bothrops* reference venom and antivenom for potency evaluation of *Bothrops* antivenom. *Biologicals*. 2017;49:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2017.08.006>
67. Sanchez EF, Freitas TV, Ferreira-Alves DL, Velarde DT, Diniz MR, Cordeiro MN et al. Biological activities of venoms from South American snakes. *Toxicon*. 1992;30(1):95-103. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(92\)90505-y](https://doi.org/10.1016/0041-0101(92)90505-y)
68. Araújo HP. Avaliação da metodologia oficial *in vivo* e desenvolvimento de metodologia de inibição de citotoxicidade *in vitro* para a determinação da potência do soro antibotrópico [tese]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2008.



69. Ark A, Kappelle IS, Olander RM, Enssle K, Jadhav S, Donk H et al. The pertussis serological potency test collaborative study to evaluate replacement of the mouse protection test. *Biologicals*. 2000;28(2):105-18. <https://doi.org/10.1006/biol.2000.0247>
70. European Partnership for Alternative Approaches - EPAA. Application of the 3Rs and the consistency approach for improved vaccine quality control. Brussels: European Partnership for Alternative Approaches; 2012 [acesso 12 set 2014]. Disponível em: https://circabc.europa.eu/sd/a/6cfc6e14-4c81-4981-a424-5b51b982da1d/flash-report-vaccines-workshop-october2012_en.pdf
71. Moreira WC, Freitas JFS, Machado NS, Almeida AECC, Moura W. Development and pre-validation of a quantitative multi-dose serological assay for potency testing of inactivated rabies vaccines for human use. *J Virol Methods*. 2019;263:54-9. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2018.10.003>
72. Lilley E, Isbrucker R, Ragan I, Holmes A. Integrating 3Rs approaches in WHO guidelines for the batch release testing of biologicals. *Biologicals*. 2021;74:24-7. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2021.10.002>
73. Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT. NBR ISO/IEC 17025:2017: requisitos gerais para competência técnica de laboratórios de ensaio e calibração. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Normas Técnicas; 2017.
74. Cavalcanti DFB. Avaliação da atividade citotóxica do veneno de *Bothrops jararaca* [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2011.
75. Araújo GL, Campos MAA, Valente MAS, Silva SCT, França FD, Chaves MM et al. Alternative methods in toxicity testing: the current approach. *Braz J Pharm Sci*. 2014;50(1):1-8. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502011000100005>
76. Presgrave O, Caldeira C, Moura W, Cruz M, Méier G, Santos E et al. Participation of Brazil in the world congresses on alternatives and animal use in the life sciences: an increase in commitment to the Three Rs. *Altern Lab Anim*. 2015;43(1):69-72. <https://doi.org/10.1177/026119291504300109>

Contribuição dos Autores

Nundes RNC - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Araújo HP, Alves GG, Gonzalez MS - Concepção, planejamento (desenho do estudo) e redação do trabalho. Delgado IF, OAF Presgrave, Moura WC - 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. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Avaliação do perfil de resistência aos antimicrobianos em cepas de *Escherichia coli* e *Staphylococcus* spp. no canal do Marambaia em Balneário Camboriú, Santa Catarina

Evaluation of the antimicrobial resistance profile of isolated strains of *Escherichia coli* and *Staphylococcus* spp. in the Marambaia river in Balneário Camboriú, Santa Catarina

Anne Caroline Demeneck Lima* 

Charrid Resgalla Junior 

Marcus Adonai Castro da Silva 

Universidade do Vale do Itajaí
(Univali), Itajaí, SC, Brasil

* E-mail: anndemeneck@gmail.com

Recebido: 02 dez 2021

Aprovado: 12 jul 2022

Como citar: Lima ACD, Resgalla Junior C, da Silva MAC. Avaliação do perfil de resistência aos antimicrobianos em cepas de *Escherichia coli* e *Staphylococcus* spp. no canal do Marambaia em Balneário Camboriú, Santa Catarina. Vigil Sanit Debate, Rio de Janeiro, 10(3):122-132, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02026>

RESUMO

Introdução: Durante as últimas décadas, diversos micropoluentes orgânicos foram liberados no meio ambiente como resultado de atividades antropogênicas. Entre eles, se destacam os antibióticos, substâncias pouco biodegradáveis e muito persistentes que, ao se acumularem nos sistemas aquáticos, proporcionam um ambiente favorável à seleção e proliferação de microrganismos resistentes a antimicrobianos. **Objetivo:** Avaliar o perfil de resistência aos antimicrobianos em cepas de *Escherichia coli* e *Staphylococcus* spp., isoladas no rio Marambaia e na praia adjacente, em Balneário Camboriú, Santa Catarina. **Método:** A amostragem foi dividida em seis coletas, totalizando 36 amostras e abrangendo todas as estações do ano. Foram realizadas análises microbiológicas fenotípicas, incluindo morfologia e testes de susceptibilidade aos antimicrobianos. A análise de dados foi realizada com o auxílio dos softwares Excel e Past, versão 4.03, através de análise explorativa e descritiva. **Resultados:** Foi verificada a presença de coliformes totais e termotolerantes, em todos os pontos amostrais, indicando a influência da desembocadura do rio na praia, além disso, a concentração de *E. coli* encontrada nos pontos amostrais está em desacordo com a Resolução Conama n° 357/2005, exceto para os pontos Marambaia 1 e Praia 3. De forma geral, cinco cepas apresentaram resistência a pelo menos três antibióticos, sendo a mais expressiva a ampicilina, com 14 cepas resistentes. O índice MAR para *Staphylococcus* spp. mostrou altos riscos para multirresistência, não apresentando diferenças para os fatores momento e local de coleta, sendo que 96 cepas apresentaram resistência para pelo menos um antibiótico. Foi encontrado um número maior de cepas resistentes aos antimicrobianos eritromicina e clindamicina. **Conclusões:** A presença de *E. coli* é preocupante por se tratar de um coliforme termotolerante, indicativo de contaminação fecal recente. A existência de mecanismos de resistência nessas bactérias pode modificar a microbiota local, colocando em risco a saúde da população. Quanto aos *Staphylococcus* spp., através da avaliação dos dados do índice MAR, verificou-se riscos altos de multirresistência para a maioria dos locais amostrados e em qualquer momento das coletas. Além disso, poucas cepas foram sensíveis para todos os antibióticos testados. A análise do antibiograma revelou que 96 cepas apresentaram resistência para pelo menos uma classe de antimicrobiano. Os mecanismos de resistência que ocorrem em Gram-positivos, apesar de divergirem daqueles ocorridos em Gram-negativos, são igualmente preocupantes, seja do ponto de vista microbiológico ou em questões de saúde pública.

PALAVRAS-CHAVE: Resistência Bacteriana; Antibióticos; Tratamento de Efluentes

ABSTRACT

Introduction: During the last few decades, various organic micropollutants, including antibiotics, have been released into the environment because of anthropogenic



activities. These drugs are poorly biodegradable and very persistent, such that when they accumulate in aquatic systems, they provide a favorable environment for the selection and proliferation of resistant microorganisms. **Objective:** evaluate the antimicrobial resistance profile of isolated strains of *Escherichia coli* and *Staphylococcus* spp taken from the Marambaia river and its adjacent beach, in Balneário Camboriú, in the Brazilian state of Santa Catarina. **Method:** The sampling was divided into six collections, with a total of thirty-six samples, across all seasons of the year. Subsequently, microbiological analyses and antibiotic sensitivity tests were performed. Data analysis was performed using the software programs Excel and Past, version 4.03, through exploratory and descriptive analyses. **Results:** The results showed the presence of total and thermotolerant coliforms at all sampling points, indicating the influence of the river outflow on the beach. Moreover, the concentrations of *E. coli* found in the sampling points are not compliant with Conama Resolution 357/2005, except for the points Marambaia 1 and Praia 3. The MAR index for *Staphylococcus* showed high risks for multidrug resistance, with no differences for the time and place of collection. Ninety-six strains were resistant to at least one antibiotic. The isolated strains showed greater resistance to antibiotics erythromycin and clindamycin. **Conclusions:** The presence of *E. coli* is worrisome because it is a thermotolerant coliform, indicative of recent fecal contamination. The presence of resistance mechanisms in these bacteria can modify the local microbiota, putting the health of the population at risk. As for *Staphylococcus* spp., through the evaluation of the MAR index, high risks of multidrug resistance were found for most of the sampled locations and at any time of collection. In addition, few strains were sensitive to all antibiotics tested. The resistance mechanisms that occur in Gram-positives, despite differing from those that occur in Gram-negatives, are equally worrisome, whether from a microbiological point of view or in terms of public health.

KEYWORDS: Bacterial Resistance; Antibiotics; Wastewater Treatment

INTRODUÇÃO

A expansão urbana ocorre, muitas vezes, sem o devido planejamento, de forma que serviços como coleta e tratamento de esgotos acabam recebendo atendimento limitado.

Segundo o Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento (SNIS)¹, no Brasil, cerca de 98,2% da população urbana é atendida por rede de abastecimento de água e somente 61,9% é atendida com coleta de esgoto. Apenas 49,1% do esgoto gerado passa por algum tipo de tratamento, demonstrando que mais de 50,0% de todo esgoto doméstico do Brasil é lançado *in natura* no ambiente.

Muitas fossas domésticas, por negligência ou falta de recursos financeiros da população, extravasam e invadem os sistemas de coletas pluviais, que não são tratados e acabam desaguando diretamente nos corpos aquáticos. Por outro lado, sabe-se que uma boa parcela da população não assistida por tratamento de esgotos, executa ligações clandestinas nas galerias pluviais ou lançam o esgoto *in natura* diretamente nos córregos das cidades².

Entre os fármacos encontrados como poluentes ambientais, se destacam os antibióticos, capazes de proporcionar um ambiente favorável para a proliferação de resistência bacteriana. Os antibióticos são compostos naturais, sintéticos ou semissintéticos, classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano³.

Antibióticos contribuem para o aumento da expectativa de vida das populações humanas⁴. No entanto, isso pode ser comprometido pela resistência bacteriana aos antibióticos, por reduzir as opções terapêuticas de fármacos efetivos contra patógenos bacterianos⁵.

Contudo, o uso de antibióticos não se restringe aos tratamentos voltados para a saúde humana ou veterinária, sendo também

utilizados na agricultura, pecuária e piscicultura com finalidade profilática e de tratamento. O uso indevido representa um risco à saúde pública, pois acarreta na liberação dessas substâncias no meio ambiente através do esgoto doméstico, efluentes hospitalares e industriais, além do descarte de medicamentos com prazo de validade expirado e as sobras domésticas daqueles não utilizados, selecionando cepas resistentes^{5,6}.

O aumento de bactérias resistentes a antimicrobianos pode trazer danos ao ser humano, além do efeito tóxico aos organismos aquáticos^{7,8}.

Organismos resistentes foram observados em diversos ambientes aquáticos incluindo rios e áreas costeiras, águas superficiais e sedimentos, lagos, oceanos, água potável e esgoto doméstico e hospitalar⁹.

A resistência pode ser considerada um fenômeno ecológico, resposta do microrganismo frente ao amplo uso de antibióticos e sua presença no meio ambiente³.

As bactérias apresentam mecanismos de resistência complexos. Esses mecanismos podem coexistir em uma mesma cepa bacteriana, tornando-a resistente a diferentes classes de antimicrobianos e gerando um perfil de multirresistência¹¹.

Uma bactéria é considerada multirresistente se apresentar resistência a três ou mais classes de antibióticos¹². O aumento de resistência a antibióticos compromete o tratamento de diversas infecções que, até recentemente, eram controláveis¹². Consequentemente, a escolha de muitas drogas importantes no tratamento de infecções bacterianas tem se tornado limitada e pode ocasionar resultados imprevisíveis¹³.

As bactérias podem apresentar resistência intrínseca ou adquirida aos antibióticos. A resistência intrínseca se caracteriza por uma



resposta inata na qual todos os indivíduos de um mesmo gênero ou espécie apresentam resistência a um determinado agente antimicrobiano, devido a particularidades estruturais ou funcionais. Já a resistência adquirida ocorre quando uma bactéria previamente sensível a determinado antimicrobiano desenvolve resistência, podendo ser consequência de mutações em genes cromossômicos ou de aquisição de elementos genéticos móveis, como plasmídeos e transposons, por transferência horizontal de genes¹¹.

Entre as bactérias de maior importância clínica, se encontra a *Escherichia coli*, um bacilo Gram-negativo da família Enterobacteriaceae. É a única espécie do grupo coliforme termotolerante cujo habitat exclusivo é o trato gastrointestinal de seres humanos e de animais homeotérmicos e está presente em grandes quantidades em esgotos, efluentes, águas naturais e solos que receberam contaminação fecal recente, sendo utilizada como bioindicador de qualidade ambiental¹⁴.

Outro gênero de destaque é *Staphylococcus* spp., que compõe a microbiota de seres humanos e animais, habitando pele e mucosas. São patógenos oportunistas, associados a infecções brandas, como infecções de pele e intoxicações alimentares, mas que também podem causar infecções graves, potencialmente fatais, como pneumonias, bacteremias e infecções relacionadas a dispositivos médicos invasivos. Dentre as espécies, *Staphylococcus aureus* é a mais patogênica por possuir uma diversidade de fatores de virulência¹¹.

Bactérias resistentes a antibióticos já foram encontradas em diversos ambientes aquáticos, incluindo efluentes tratados e não tratados, rios e no oceano¹². Contudo, o aporte direto e contínuo desses compostos em águas naturais, proporciona um ambiente que pode favorecer a seleção de genes de resistência em microrganismos patogênicos, tornando-os resistentes^{15,16}.

Visto que esses corpos de água podem ser utilizados pela população, a avaliação dos efeitos da presença de antibióticos nos mananciais e no possível desenvolvimento de resistência em bactérias é fundamental para subsidiar políticas públicas de proteção à vida humana e ao meio ambiente. Neste contexto, o presente trabalho objetivou avaliar o perfil de resistência bacteriana aos antibióticos, na água do rio Marambaia e na praia adjacente, em Balneário Camboriú, Santa Catarina (SC). O foco do estudo foram as bactérias da espécie *Escherichia coli* e bactérias do gênero *Staphylococcus*.

MÉTODOS

Amostragem

A amostragem foi dividida em seis coletas, em um total de seis amostras por coleta, no Rio Marambaia, em Balneário Camboriú. As coletas foram realizadas nas datas 28/10/2020, 25/11/2020, 28/01/2021, 14/04/2021, 26/07/2021 e 29/10/2021. Em cada coleta, três amostras foram provenientes de pontos no decorrer do rio, e três, de pontos ao longo da praia, seguindo pelo deck. O percurso total foi de cerca de 1 km. Ao todo, foram realizadas seis coletas, totalizando 36 amostras.

Enumeração e isolamento de *Escherichia coli*

Para o isolamento de *E. coli*, foi utilizada a análise de coliformes por meio do método de tubos múltiplos, sendo estabelecido, ao final da análise, o número mais provável (NMP) de microrganismos por 100 mL de amostra. O meio de cultura utilizado nessa etapa foi o ágar Cromogênico.

A etapa seguinte, para o isolamento de *E. coli*, consistiu na semeadura por esgotamento das alíquotas positivas para coliformes termotolerantes, em meio de cultura sólido MacConkey, visando o isolamento de cepas de *E. coli* através da morfologia das colônias, que apresentam coloração rosa avermelhada, característica de bactérias fermentadoras de lactose, podendo apresentar a formação de véu ou *swarming*, devido à presença de motilidade através de flagelos¹⁷.

A identificação das colônias e confirmação do resultado, decorreu de provas bioquímicas específicas, como o meio semissólido SIM e meio sólido em tubo inclinado Citrato de Simmons. Em meio SIM, a espécie *E. coli* não produz sulfeto, é móvel e produz indol. Em meio Citrato de Simmons, *E. coli* não utiliza citrato como única fonte de carbono¹⁸.

Enumeração e isolamento de *Staphylococcus* spp.

Para o isolamento de *Staphylococcus* spp., as alíquotas provenientes do rio Marambaia foram inoculadas em dois meios de cultura sólidos: ágar Manitol Sais e ágar Baird-Parker. Para as amostras provenientes dos pontos definidos para a praia, foram inoculadas alíquotas em ambos os meios, por meio do método de membrana filtrante, visando a melhor recuperação dos microrganismos, visto que as amostras apresentaram maior diluição natural nestes pontos.

Em meio Manitol Sais, colônias sugestivas de *Staphylococcus aureus*, fermentadoras de manitol, são maiores e rodeadas de uma zona amarela. As colônias sugestivas de *Staphylococcus coagulase negativa*, por sua vez, são menores e rodeadas por uma zona vermelha ou rosada. Algumas espécies, como *Staphylococcus epidermidis*, podem apresentar colônias brancas¹⁹.

Em meio Baird Parker, as colônias sugestivas de *S. aureus* apresentam colônias negras, brilhantes, rodeadas por halo de lecitinase (zona opaca cercada por um halo claro), enquanto as colônias sugestivas de *Staphylococcus coagulase negativa* apresentam coloração cinza escuro a pretas e não desenvolvem halo ao redor das colônias²⁰.

Antibiograma

O Teste de Sensibilidade a Antibióticos (TSA) ou antibiograma, consiste na determinação *in vitro* da sensibilidade bacteriana através da metodologia de disco-difusão, definida em 1966 por Kirby e Bauer. As medidas obtidas foram comparadas ao valor de referência estabelecido pelo *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (BrCAST)²¹, podendo estabelecer resultados sensíveis, intermediários e resistentes²¹.



Os antibióticos foram escolhidos de acordo com sua importância no tratamento de infecções humanas e animais, causadas por bacilos Gram-negativos da família Enterobacteriaceae e bactérias do gênero *Staphylococcus*.

Para as cepas de *E. coli*, foram testados os antibióticos ampicilina (10 µg), aztreonam (30 µg), cefoxitina (30 µg), ciprofloxacina (5 µg), gentamicina (10 µg), imipenem (10 µg), piperacilina + tazobactam (110 µg) e sulfametoxazol + trimetoprim (25 µg).

Para as cepas de estafilococos foram testados cefoxitina (30 µg), ciprofloxacina (5 µg), clindamicina (2 µg), eritromicina (15 µg) e gentamicina (10 µg).

Para as cepas de estafilococos foi utilizado também o disco de vancomicina (30 µg), no entanto o valor de referência utilizado para a leitura dos halos de inibição se deu por meio do estabelecido pelo *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI)²², como forma de triagem, visto que resultados resistentes necessitam de confirmação através da metodologia da concentração inibitória mínima (CIM)^{21,22}.

Análise de dados

Para a condução das análises estatísticas, inicialmente foi testada a normalidade dos dados, utilizando o teste de Shapiro-Wilk. Neste teste, os dados são considerados normais quando os valores obtidos de p excedem 0,05.

Para comparar as contagens de *Staphylococcus* spp. a partir dos diferentes meios de culturas, foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. Foram comparadas contagens para cada local separadamente, tomando as amostras de diferentes datas de coleta como réplicas. Para as contagens de *S. aureus*, apenas foram testadas as amostras M1, M2 e M3, uma vez que não foi possível distinguir as colônias de *S. aureus* no meio Baird-Parker das restantes nas outras amostras.

Para comparar os diferentes locais ao longo do tempo em relação à resistência antimicrobiana das cepas de *Staphylococcus* spp., foi realizada uma PERMANOVA de dois fatores. As variáveis avaliadas foram os diâmetros dos halos de inibição para cada uma das cepas testadas.

Para as mesmas comparações, mas com base nas cepas de *E. coli*, os dois fatores foram testados de forma independente. Isto foi necessário pois, em função do menor número de cepas isoladas e testadas de *E. coli*, não foi possível obter medidas replicadas para cada combinação dos diferentes níveis dos fatores local e tempo. Sendo assim, na primeira PERMANOVA de um fator, as cepas foram agrupadas pelo fator local; na segunda, pelo fator tempo.

Os índices de resistência múltipla a antibióticos (MAR) para as amostras analisadas foram calculados pela fórmula $MAR = a/(b \cdot c)$, sendo a o número combinado de resistências para todos os isolados e antibióticos da amostra, b o número de antibióticos testados e c o número de isolados analisados através do método de Krumpferman²⁴. Os índices foram calculados apenas para os isolados de *Staphylococcus* spp., pois, para *E. coli*, o número de isolados obtidos foi insuficiente para obter índices para todas as amostras.

RESULTADOS

Enumeração de coliformes totais e termotolerantes

Coliformes totais foram detectados em todos os pontos amostrados (Tabela 1). Apesar da diluição natural ocorrida nos pontos da praia, eles apresentaram resultados semelhantes aos do canal. O ponto com menor concentração de coliformes totais foi o Praia 3.

As maiores concentrações observadas para todos os pontos, ocorreram no período de janeiro a fevereiro de 2021. Na coleta

Tabela 1. Concentrações de coliformes totais e termotolerantes (NMP/100 mL) para cada ponto amostral em cada coleta realizada.

Microrganismo	Data	Pontos de coleta					
		M1	M2	M3	P1	P2	P3
Coliformes totais	28/10/20	4.600	11.000	4.600	2.400	11.000	230
	25/11/20	> 11.000	>11.000	4.600	4.600	2.400	930
	28/01/21	> 11.000	>11.000	> 11.000	> 11.000	> 11.000	> 11.000
	14/04/21	750	>11.000	> 11.000	> 11.000	5.300	> 11.000
	26/07/21	> 11.000	4.600	> 11.000	> 11.000	11.000	4.600
	29/10/21	4.600	11.000	> 11.000	> 11.000	4.600	4.600
Coliformes termotolerantes	28/10/20	1.500	2.400	930	430	1.200	92
	25/11/20	4.600	4.600	930	2.400	930	930
	28/01/21	2.100	11.000	930	> 11.000	4.600	2.400
	14/04/21	230	1.500	> 11.000	4.600	4.400	1.500
	26/07/21	4.600	2.400	> 11.000	> 11.000	2.400	2.400
	29/10/21	930	4.600	11.000	> 11.000	2.400	930

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

M: Marambaia; P: Praia.



referente ao período de julho de 2021, o ponto Marambaia 2 apresentou concentrações menores de coliformes totais em relação aos demais pontos. Verificou-se maior variabilidade ao longo do tempo para os pontos Marambaia 1 e Praia 2.

As maiores concentrações de coliformes termotolerantes foram observadas nos pontos Marambaia 2, Marambaia 3 e Praia 1. Considerando o rio Marambaia um corpo de água salobra de classe 2, a Resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente (Conama) n° 357, de 17 de março de 2005, estabelece que os limites para coliformes termotolerantes não deverão exceder 2.500 por 100 mL em 80% ou mais, de pelo menos seis amostras coletadas durante o período de um ano, com frequência bimestral. Verificou-se que os pontos amostrais Marambaia 2 e Marambaia 3 não atingiram os padrões estabelecidos²⁵.

Para os pontos da praia foram considerados os padrões estabelecidos para corpos de água salina classe 2, cujos limites não devem exceder os 2.500/100 mL. Dessa forma, os pontos amostrais 1 e 2 não cumprem com os padrões estabelecidos.

Temporalmente, houve grande variação entre os pontos do Marambaia. O mesmo ocorre para a Praia 1, quando comparado aos pontos 2 e 3 da praia, nos quais pode-se observar um padrão mais semelhante ao longo do tempo. De forma geral, o ponto 3 da praia apresentou a menor variabilidade, assim como as menores concentrações de coliformes termotolerantes.

Enumeração de *Staphylococcus*

Os valores mais altos de *Staphylococcus* spp. ocorreram nos pontos do Marambaia em janeiro e julho de 2021, em ambos os meios de cultura (Tabela 2). No entanto, através de análise estatística não foi possível verificar diferença entre os meios de cultura avaliados, com exceção do ponto Marambaia 2 ($p = 0,03125$). Nos pontos da praia, observou-se maiores contagens de *Staphylococcus* spp. em janeiro de 2021, podendo considerar também

valores ligeiramente aumentados no período de abril de 2021. Por meio de análises estatísticas, não foi observada diferença entre os meios.

Enumeração de *Staphylococcus aureus*

A análise da morfologia da colônia permitiu a identificação de microrganismos sugestivos de *S. aureus* para os pontos Marambaia nos meios de cultura Manitol Sais e Baird Parker. Já para as alíquotas da praia, a diferenciação morfológica só foi possível para o meio sólido Manitol Sais, uma vez que a membrana filtrante impossibilitou a visualização dos possíveis halos de lecitinase, característicos de *S. aureus*. Sendo assim, a utilização do meio sólido Baird Parker apresentou certa limitação quanto ao isolamento e diferenciação de microrganismos sugestivos de *S. aureus*, e a contagem deste microrganismo para este meio de cultura só foi possível para os pontos do Marambaia (Tabela 3).

Nos pontos da praia, observou-se um número maior de microrganismos isolados nos períodos de janeiro a abril de 2021, com destaque para o ponto Praia 3. No canal do Marambaia, os maiores valores foram encontrados nos pontos 1 e 3 em janeiro de 2021. Entretanto, não houve diferenças entre as contagens obtidas dos dois meios de cultura.

Antibiogramas de *Escherichia coli*

Das 34 cepas avaliadas de *E. coli*, 19 apresentaram sensibilidade para todos os antibióticos testados. As cepas isoladas apresentaram maiores índices de resistência para os antibióticos ampicilina (41,2%) e sulfametoxazol + trimetoprim (26,5%). Resultados intermediários puderam ser observados em determinadas cepas para os antibióticos imipenem (11,8%), ciprofloxacina (8,8%) e piperacilina + tazobactam (2,9%). As cepas isoladas nos pontos 1 do Marambaia e 2 da praia não apresentaram resultados intermediários contra nenhum antibiótico testado.

Tabela 2. Concentrações de *Staphylococcus* spp. (UFC/mL) para cada ponto amostral e coleta realizada, para ambos os meios de cultura.

Meio	Data	Pontos de coleta					
		M1	M2	M3	P1	P2	P3
Ágar Manitol Sais	28/10/20	0,00	30,00	50,00	5,50	6,00	7,50
	25/11/20	6,67	10,00	36,67	3,05	3,65	1,75
	28/01/21	1.180,00	173,33	1.206,67	50,00	60,00	> 100,00
	14/04/21	0,00	0,00	135,00	15,00	11,00	6,75
	26/07/21	233,33	460,00	375,00	4,50	14,00	8,50
	29/10/21	16,67	66,67	186,67	12,40	4,25	2,30
Agar Baird-Parker	28/10/20	600,00	275,00	40,00	4,50	4,65	3,00
	25/11/20	626,67	483,33	525,00	6,00	1,50	0,30
	28/01/21	1.175,00	1.511,67	770,00	55,00	65,00	> 100,00
	14/04/21	105,00	600,00	1.155,00	32,00	> 100,00	5,00
	26/07/21	1.431,67	1.135,00	680,00	20,00	0,93	3,00
	29/10/21	465,83	693,33	595,00	42,50	3,20	2,50

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.
M: Marambaia; P: Praia.

Tabela 3. Concentrações de *S. aureus* (UFC/mL) em cada ponto amostral e coleta realizada, para ambos os meios de cultura.

Meio de Cultura	Data	Pontos de coleta					
		M1	M2	M3	P1	P2	P3
Ágar Manitol Sais	28/10/20	0,00	30,00	50,00	3,35	3,25	5,75
	25/11/20	6,67	10,00	16,67	3,00	3,50	1,75
	28/01/21	408,33	88,33	550,00	30,00	30,00	> 100,00
	14/04/21	0,00	0,00	130,00	12,00	8,00	6,50
	26/07/21	75,00	70,00	33,33	2,00	1,50	1,00
	29/10/21	6,67	50,00	126,67	11,20	4,00	2,00
Agar Baird-Parker	28/10/20	30,00	30,00	0,00	ND	ND	ND
	25/11/20	3,33	6,67	20,00	ND	ND	ND
	28/01/21	283,33	136,67	55,00	ND	ND	ND
	14/04/21	5,00	75,00	30,00	ND	ND	ND
	26/07/21	33,33	36,67	26,67	ND	ND	ND
	29/10/21	20,00	3,33	13,33	ND	ND	ND

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

ND: não determinado.

M: Marambaia; P: Praia.

Tabela 4. Índices de resistência múltipla a antibióticos (MAR) em *Staphylococcus* spp. para os locais de coleta. Os valores destacados indicam as amostras que apresentaram baixo risco de multirresistência, segundo critério estabelecido por Krumpertman²⁴.

Pontos de coleta	Estação do ano/ano de coleta				
	Primavera 2020	Verão 2021	Outono 2021	Inverno 2021	Primavera 2021
M 1	0,38	0,57	0,17	0,25	0,25
M 2	0,60	0,33	0,33	0,33	0,42
M 3	0,52	0,67	0,39	0,46	0,20
P 1	0,42	0,42	0,38	0,22	0,17
P 2	0,43	0,33	0,00	0,42	0,39
P 3	0,27	0,11	0,33	0,50	0,50

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

M: Marambaia; P: Praia.

Por meio do teste de Shapiro-Wilk, verificou-se que os dados não seguem uma distribuição normal ($p < 0,05$). Na análise de PERMANOVA verificou-se que a resistência antimicrobiana não diferiu em relação ao local de coleta ($F = 1,38$; $p = 0,1759$) nem em relação com o momento de coleta ($F = 1,308$; $p = 0,2197$).

Catorze cepas apresentaram resistência a pelo menos um antibiótico testado. Duas cepas foram resistentes a cinco antibióticos, uma cepa a quatro antibióticos e duas cepas a três antibióticos. A maioria destas cepas, com exceção de uma, se originou de amostras do canal do Marambaia.

Antibiogramas de *Staphylococcus* spp.

No total foram avaliadas 117 cepas de *Staphylococcus* spp. As cepas apresentaram mais resistência aos antibióticos das classes macrolídeo e lincosamida. Setenta e cinco cepas foram resistentes à eritromicina (64,1%) e 73 cepas apresentaram resistência à clindamicina (62,4%), sendo que três cepas apresentaram resistência induzida, na qual encontra-se resistência à eritromicina

e falsa sensibilidade à clindamicina, resultando em um achatamento da zona de inibição, adjacente ao disco de eritromicina, com a forma da letra D (D-teste). Em contrapartida, a maior sensibilidade foi para a gentamicina, em todos os pontos avaliados. Os resultados intermediários apareceram com maior frequência quando as cepas foram testadas contra a ciprofloxacina.

Com o auxílio do teste de Shapiro-Wilk, verificou-se que os dados não seguem uma distribuição normal ($p < 0,05$). Pela PERMANOVA, concluiu-se que a resistência aos antibióticos não difere nos fatores momento ($F = 1,0542$, $p = 0,0997$) ou local de coleta ($F = 0,6331$, $p = 0,4981$). Também se verificou que não há interação entre estes fatores ($F = -0,50935$, $p = 0,0541$).

Noventa e seis cepas de *Staphylococcus* spp. foram resistentes a pelo menos um antibiótico. Uma cepa apresentou resistência para todos os antibióticos testados. Seis cepas foram resistentes a quatro antibióticos e 29 cepas a três antibióticos. Estas cepas se originaram tanto do canal quanto dos pontos da praia.



Utilizando os resultados das cepas de *Staphylococcus* spp., foram calculados índices MAR para todas as amostras analisadas (Tabela 4). De acordo com Krumperman²⁴, que considera como maiores riscos de multirresistência aqueles que apresentam valores superiores a 0,20. Verificou-se que a maioria das amostras analisadas apresentam alto risco de multirresistência, considerando os resultados dos antibiogramas deste gênero bacteriano.

As amostras foram comparadas em relação aos índices MAR calculados a partir dos antibiogramas das cepas de *Staphylococcus* spp. Após constatar que os dados se distribuíam normalmente ($p > 0,05$), observou-se que não houve diferenças considerando os fatores momento ($F = 0,6397$, $p = 0,6721$) e local de coleta ($F = 1,182$, $p = 0,3486$).

DISCUSSÃO

O ponto amostral com maior concentração média de coliformes totais foi o Marambaia 2, local que passa pela área mais urbanizada do rio, recebendo maiores influências de construção civil e comercial. Em contrapartida, o ponto amostral com menor concentração média foi o Praia 3, indicando a maior diluição natural, uma vez que se encontra mais distante, recebendo menores influências tanto do rio, quanto do molhe da Barra Norte. Destaca-se que os pontos Marambaia 3 e Praia 1 apresentaram padrões semelhantes quando observados ao longo do tempo, indicando a influência da desembocadura do rio sobre a qualidade microbiológica da praia.

As maiores concentrações observadas para todos os pontos, ocorreram em janeiro a fevereiro de 2021, podendo estar associadas à lixiviação de microrganismos do solo para a água. Em julho de 2021, o ponto Marambaia 2 apresentou concentrações menores de coliformes totais em relação aos demais, podendo ter como causa a forte pressão antropogênica do aporte de resíduos de construção civil observados no momento da coleta. Alusivo aos resultados do ponto 2 da praia, a variabilidade dos dados ao longo do tempo pode ser explicada pela maior presença do uso recreativo do local.

Segundo a Resolução Conama n° 357/2005, os parâmetros devem atender às condições e aos padrões de qualidade de acordo com o uso do corpo de água. O enquadramento dos corpos de água, por sua vez, não deve estar baseado no seu estado atual, mas nos níveis de qualidade que deveriam possuir para atender às necessidades da comunidade²⁵. Considerando o rio Marambaia um corpo de água salobra de classe 2, as condições necessárias para a garantia da qualidade não foram atingidas, haja vista que a contagem média de coliformes termotolerantes ultrapassou o limite de 2.500 NMP/100 mL na maioria dos pontos, com exceção do Marambaia 1 e Praia 3. Esse fato pode estar relacionado ao rio Marambaia no ponto 1 estar mais próximo às porções subterrâneas, recebendo quantidades menores de efluentes e da praia no ponto 3 apresentar maiores índices de diluição natural. Os dados obtidos para os pontos Marambaia 3 e Praia 1 indicam a influência da contaminação do rio até a desembocadura no Pontal Norte.

Ainda de acordo com a Resolução Conama n° 357/2005, os efluentes de qualquer fonte poluidora só poderão ser lançados, direta ou indiretamente, nos corpos de água, após o devido tratamento²⁵. Os efluentes hospitalares contêm uma infinidade de fármacos e metabólitos, entre eles, os antibióticos. Grenni et al.²⁶ enfatizaram que as maiores concentrações de antibióticos ocorrem geralmente em áreas com forte pressão antropogênica, como efluentes de hospitais, esgotos e efluentes domésticos tratados, além de solos manejados com adubo ou usados para criação de gado.

Cabe destacar que o município de Balneário Camboriú é atendido por quatro hospitais. Caso o tratamento dos efluentes hospitalares seja ineficaz, pode acarretar diversos danos para a saúde humana e para o meio ambiente, considerando que o aporte contínuo dessas substâncias com propriedades antimicrobianas pode favorecer a seleção de microrganismos resistentes. Essa prevalência pode modificar a microbiota local, além de colocar em risco a linha tênue entre infecções e tratamento eficaz, agravando a chamada “crise das superbactérias”, colocando fim à era dos antibióticos.

Bactérias multirresistentes já foram observadas fora do ambiente hospitalar como na água do mar e no esgoto tratado na Antártica²⁷, em rios na Nigéria¹², em diferentes pontos no Rio Godavari, na Índia²⁸, e no Brasil, em água e sedimentos²⁹ e efluentes hospitalares^{10,30}.

Cepas de *E. coli* não apresentam resistência intrínseca a nenhum antibiótico, contudo, casos de resistência adquirida vêm sendo reportados tanto em pacientes hospitalizados quando disseminados na comunidade em geral^{31,32}. Os principais mecanismos de resistência em enterobactérias são descritos em cepas produtoras de β -lactamase de espectro estendido (ESBL), β -lactamase AmpC e produtoras de carbapenemases.

As enzimas ESBL são produzidas em muitos bacilos Gram-negativos e conferem resistência às penicilinas, às cefalosporinas e ao aztreonam. São frequentemente detectadas em cepas de *E. coli* e *Klebsiella* spp.^{31,32}.

As carbapenemases foram inicialmente encontradas em *Klebsiella pneumoniae*, recebendo a classificação de KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), no entanto esse mecanismo de resistência rapidamente se espalhou para outras enterobactérias¹¹. De acordo com de Paula et al.³³, os antibióticos carbapenêmicos, são utilizados no tratamento de infecções graves causadas por microrganismos multirresistentes, inclusive produtores da enzima ESBL.

O presente estudo avaliou 34 cepas de *E. coli*. Os resultados obtidos demonstraram maiores índices de resistência para ampicilina e sulfametoxazol + trimetoprim, destacando a necessidade de estudos focados no mecanismo de resistência e possíveis genes envolvidos. Para o carbapenem testado, imipenem, os resultados encontrados demonstram cepas em geral sensíveis, com alguns resultados intermediários e uma cepa resistente.

O índice MAR não foi avaliado em *E. coli*, devido ao baixo n amostral. Contudo, de maneira geral, são consideradas



multirresistentes bactérias que apresentam resistência a três ou mais classes de antibióticos. Através dos resultados obtidos, levanta-se um alerta quanto a seleção de microrganismos resistentes, considerando que cinco cepas apresentaram resistência a pelo menos três antibióticos.

O gênero *Staphylococcus* spp. não é utilizado como parâmetro de qualidade em efluentes e água. Contudo, ele representa um risco emergente para a saúde humana, por se tratar de patógenos oportunistas, usualmente associados a infecções adquiridas na comunidade e no ambiente hospitalar.

Inicialmente foram avaliados dois meios de cultura, buscando destacar aquele que melhor permitiria o isolamento e a recuperação de cepas de *S. aureus* e *Staphylococcus* coagulase negativa. O meio Manitol Sais é amplamente utilizado na prática clínica, visando o isolamento de *Staphylococcus* spp. em amostras biológicas, já o meio Baird Parker, normalmente é utilizado na análise de alimentos. Para este estudo, a análise estatística não apontou diferença para os meios, com exceção do ponto Marambaia 2, no qual o meio Baird Parker demonstrou melhor recuperação dos microrganismos isolados. Tanto o meio Baird Parker quanto o Manitol Sais apresentaram resultados satisfatórios para amostras semeadas por espalhamento, ou seja, as provenientes do rio Marambaia. Para as amostras da praia, a metodologia escolhida, por membrana filtrante, indicou certa limitação para o meio Baird Parker, considerando o isolamento de *S. aureus*, uma vez que a membrana impossibilitou a visualização do halo de lecitinase. Para o isolamento de *Staphylococcus* spp., sem distinção de espécie, ambos os meios de cultura foram satisfatórios.

Para a avaliação da sensibilidade a antibióticos segundo a tabela de cortes clínicos BrCAST, a sensibilidade às cefalosporinas e aos carbapenêmicos em *Staphylococcus* é inferida pela sensibilidade à cefoxitina. O teste disco-difusão é confiável para prever resistência à metilina e à oxacilina. No presente estudo, a cefoxitina foi testada em 117 cepas de *Staphylococcus* spp., apresentando resultado resistente em 37 cepas (31,6%), caracterizando-as como MRSA.

Descoberta em 1960, a metilina foi a primeira penicilina semisintética a compor o uso clínico^{34,35}. Porém, no início da década de 1970, rapidamente surgiram cepas de *S. aureus* com resistência à metilina, identificadas pela sigla MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à metilina), apresentando também resistência aos demais β -lactâmicos³⁶.

Cepas MRSA já foram descritas em praias da Flórida, sendo associadas a infecções na pele, no Havaí e em efluentes antes do tratamento^{37,38,39}.

O principal mecanismo de resistência à oxacilina/metilina está relacionado à alteração do sítio de ação dos β -lactâmicos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) determina que com frequência a resistência à oxacilina é acompanhada por resistência a outras classes de antimicrobianos, como clindamicina, eritromicina e tetraciclina, diminuindo as opções terapêuticas¹¹.

A eritromicina e a clindamicina são amplamente utilizadas no combate a infecções por bactérias Gram-positivas. Contudo, mecanismos de resistência já foram descritos. De acordo com a Anvisa, a resistência aos macrolídeos, lincosaminas e estreptogramina B (MLS B) pode ser constitutiva ou induzível, dependendo da exposição. Na expressão constitutiva, a resistência à eritromicina e à clindamicina é detectada no antibiograma. A forma induzível pode apresentar resistência à eritromicina e falsa sensibilidade à clindamicina. A detecção da resistência induzível pode ser feita pelo D-teste ou disco-aproximação, no qual o disco de eritromicina é colocado próximo ao disco de clindamicina na placa de antibiograma, segundo BrCAST, a distância precisa ser de 12-20 mm borda-borda. Com a difusão da eritromicina através do ágar, a resistência à clindamicina é induzida, resultando em um achatamento da zona de inibição, adjacente ao disco de eritromicina, com a forma da letra D¹¹.

Neste estudo, foram encontradas três cepas com resistência induzível, verificada através do D-teste positivo. De forma geral, 73 cepas apresentaram resistência à clindamicina e 75 cepas foram resistentes à eritromicina. Pelo método de disco difusão, a eritromicina pode ser utilizada para determinar a sensibilidade à azitromicina e à claritromicina, uma vez que são pertencentes a mesma classe de medicamentos (macrolídeos). Vale a pena ressaltar que as coletas foram realizadas entre outubro de 2020 e outubro de 2021, período em que a pandemia por SARS-COV-2 levou grande parte da população à automedicação, incluindo a utilização indevida de azitromicina, indicada muitas vezes em kits sem prescrição médica e sem orientação correta para uso. A disseminação de resistência a antimicrobianos está intrinsecamente ligada ao aumento no consumo de antibióticos, sua utilização irracional e posterior descarte no meio ambiente.

Devido à disseminação de cepas MRSA/ORSA e MLS B, a vancomicina, conhecida desde 1956, passou a ser utilizada como tratamento alternativo³⁴. A vancomicina é um glicopeptídeo cujo espectro de ação abrange os cocos e bacilos Gram-positivos; seu uso é restrito ao ambiente hospitalar, tendo como principal via de administração a via parenteral¹¹.

Contudo, em 1997, a primeira cepa de *S. aureus* resistente à vancomicina foi descrita no Japão³⁴. De acordo com Anvisa, a resistência aos glicopeptídeos pode ser expressa por dois diferentes fenótipos: *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina (VISA) e *S. aureus* resistente à vancomicina (VRSA)¹¹. De maneira geral, este evento é raro, porém medidas para detecção desta resistência devem ser implantadas pelos laboratórios de microbiologia.

Para este estudo, as 117 cepas de *Staphylococcus* spp. foram testadas contra a vancomicina de maneira preliminar, tendo em vista que o método de disco difusão não é o mais indicado, pois de acordo com BrCAST, não distingue isolados selvagens daqueles com resistência não mediada pelo gene *vanA*. Sendo necessária a implementação da metodologia de CIM para a obtenção de resultados clínicos mais confiáveis²¹.



Portanto, a triagem das cepas resistentes à vancomicina nesse estudo utilizou o valor de referência para o método de disco difusão estabelecido pelo CLSI para o ano de 2009, encontrando 54 cepas resistentes à vancomicina. O resultado encontrado não condiz com o estabelecido pelo BrCAST/EUCAST, CLSI e Anvisa que determinam que isolados não sensíveis são raros^{11,21,22,23}.

A avaliação do índice MAR em *Staphylococcus* spp. permitiu a verificação do risco de multirresistência para as cepas isoladas. Não houve diferenças considerando os fatores momento e local de coleta. Em todos os pontos amostrais foi possível detectar índices superiores a 0,20 com poucos momentos apresentando baixo risco de multirresistência. Se faz necessária a avaliação dos mecanismos de resistência visando compreender a multirresistência presente em cepas no meio ambiente, uma vez que as cepas MRSA e MLS B já foram descritas em efluentes tratados e não tratados, sejam eles domésticos ou hospitalares, além de diversos ambientes aquáticos, nos quais levanta-se o alerta para o uso recreativo ou abastecimento para consumo humano e de animais, já que podem estar associados a diversas infecções. Destacam-se também as cepas VISA ou VRSA, pois, apesar da resistência descrita na literatura ser incomum para vancomicina, a seleção de cepas resistentes, mesmo que poucas até o momento, é extremamente preocupante, por se tratar de uma das últimas opções terapêuticas disponíveis para cepas multirresistentes.

CONCLUSÕES

As chamadas superbactérias, microrganismos que apresentam multirresistência a antibióticos, foram descritas, em um primeiro

momento, estritamente em ambientes hospitalares. Contudo, logo atingiram a comunidade, sendo amplamente encontradas no meio ambiente. Infecções por bactérias multirresistentes comprometem o tratamento farmacológico, pois diminuem as opções terapêuticas e aumentam o tempo de internação, o que garante que essas cepas circulem por mais tempo em ambientes de saúde, prejudicando pacientes imunocomprometidos e aumentando as infecções nosocomiais.

Este estudo analisou cepas de *E. coli* e *Staphylococcus* spp. quanto à presença na água do rio Marambaia e na praia adjacente; além de avaliar a resistência a antimicrobianos para as cepas isoladas. A presença de *E. coli* nesses ambientes já é preocupante por si só, por se tratar de um coliforme termotolerante, indicativo de contaminação fecal recente. Apesar de os resultados encontrados indicarem poucas cepas multirresistentes, a presença de apenas um mecanismo de resistência já serve para levantar alerta, pois os genes associados podem estar presentes nas amostras de água ou nos efluentes lançados pela comunidade, podendo ser transmitidos para outros microrganismos, modificando a microbiota local e colocando em risco a saúde da população.

A avaliação dos dados do índice MAR para *Staphylococcus* spp. é alarmante. Verificou-se riscos altos de multirresistência para a maioria dos locais amostrados e em qualquer momento das coletas. Além disso, poucas cepas foram sensíveis para todos os antibióticos testados. Os mecanismos de resistência que ocorrem em Gram-positivos, apesar de divergirem daqueles ocorridos em Gram-negativos, são igualmente preocupantes, seja do ponto de vista microbiológico ou em questões de saúde pública.

REFERÊNCIAS

1. Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento - SNIS. Diagnóstico dos serviços de água e esgoto. Brasília: Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento; 2018.
2. Archela E, Carraro A, Fernandes F, Barros ONF, Archela RS. Considerações sobre a geração de efluentes líquidos em centros urbanos. *Geografia*. 2003;12(1):517-26. <https://doi.org/10.5433/2447-1747.2003v12n1p517>
3. Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova*. 2010;33(3):667-79.
4. Brito MAD, Cordeiro BC. Necessidade de novos antibióticos. *J Bras Patol Med Labor*. 2012;48(4):247-49. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442012000400002>
5. Costa ALP, Silva Junior ACS. Resistência bacteriana aos antibióticos e saúde pública: uma breve revisão de literatura. *Est Cientif Unifap*. 2017;7(2):45-57. <https://doi.org/10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57>
6. Acúrcio FA. Medicamentos: políticas, assistência farmacêutica, farmacoepidemiologia e farmacoconomia. Belo Horizonte: Coopmed; 2013.
7. Carvalho EV, Ferreira E, Mucini L, Santos C. Aspectos legais e toxicológicos do descarte de medicamentos. *Rev Bras Toxicol*. 2009;22(1-2):1-8.
8. Zapparoli ID, Camara MD, Beck C. Medidas mitigadoras para a indústria de fármacos comarca de Londrina-PR, Brasil: impacto ambiental do despejo de resíduos em corpos hídricos. In: *Anais do 3rd International Workshop: Advances in Cleaner Production*. São Paulo: Universidade Paulista; 2011. p. 18-20.
9. Baquero F, Martínez JL, Cantón R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Curr Opin Biotechnol*. 2008;19(3):260-5. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2008.05.006>
10. Canan G. Avaliação do perfil e da resistência bacteriana nos efluentes de um hospital em Itajaí/Santa Catarina [dissertação]. Itajaí: Universidade do Vale do Itajaí; 2008.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Manual de microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde: módulo 10: detecção dos principais mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos pelo laboratório de microbiologia clínica. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020.



12. Titilawo Y, Sibanda T, Obi L, Okoh A. Multiple antibiotic resistance indexing of *Escherichia coli* to identify high-risk sources of faecal contamination of water. *Environ Sci Pollut Res*. 2015;22(14):10969-80. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3887-3>
13. Banerjee SK, Farber JM. Trend and pattern of antimicrobial resistance in molluscan vibrio species sourced to Canadian estuaries. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(10):1-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.00799-18>
14. Andrade GF, Barros DB. Bioindicadores microbiológicos para indicação de poluição fecal. *Rev Eletr Acervo Saúde*. 2019;(34):1-7. <https://doi.org/10.25248/reas.e1099.2019>
15. Schmidt V, Cardoso MRDI. Sobrevivência e perfil de resistência a antimicrobianos de *Salmonella* sp. isoladas em um sistema de tratamento de dejetos de suínos. *Cienc Rural*. 2003;33(5):881-8. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782003000500014>
16. Kümmerer K. Significance of antibiotics in the environment. *J Antimicrob Chem*. 2003;52(1):5-7. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg293>
17. Turner L, Zhang R, Darnton NC, Berg HC. Visualization of flagella during bacterial swarming. *J Bacter*. 2010;192(13):3259-67. <https://doi.org/10.1128/JB.00083-10>
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Descrição dos meios de cultura empregados nos exames microbiológicos: módulo 4. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2004.
19. Laborclin. LB 172126: Manitol Salt Ágar. 4a ed. Pinhais: Laborclin; 2018a.
20. Laborclin. LB 172075: Baird Parker Ágar. 4a ed. Pinhais: Laborclin; 2018b.
21. Brazilian Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing - BrCAST. Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos. São Paulo: Brazilian Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; 2021.
22. Clinical and Laboratory Standard Institute - CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 20th informational supplement: CLSI document M100-S19. Wayne: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2009.
23. Clinical and Laboratory Standard Institute - CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: CLSI approved standard M100-S15. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
24. Krumperman PH. Multiple antibiotic resistance indexing of *Escherichia coli* to identify high-risk sources of fecal contamination of foods. *Appl Environ Microbiol*. 1983;46(1):165-70. <https://doi.org/10.1128/aem.46.1.165-170.1983>
25. Ministério do Meio Ambiente (BR). Resolução N° 357, de 17 de março de 2005. Dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes, e dá outras providências. Diário Oficial União. 18 mar 2005.
26. Grenni P, Ancona V, Caracciolo AB. Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: a review. *Microchem J*. 2018;136:25-39. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.02.006>
27. Hernández F, Calisto-Ulloa N, Gómez-Fuentes C, Gómez M, Ferrer J, González-Rocha G et al. Occurrence of antibiotics and bacterial resistance in wastewater and sea water from the Antarctic. *J Hazard Mat*. 2019;363:447-56. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.07.027>
28. Chitanand MP, Kadam TA, Gyananath G, Totewad ND, Balhal DK. Multiple antibiotic resistance indexing of coliforms to identify high risk contamination sites in aquatic environment. *Indian J Microbiol*. 2010;50(2):216-20. <https://doi.org/10.1007/s12088-010-0042-9>
29. Souza TDD. Detecção de *Staphylococcus* spp multirresistentes em água e sedimentos da bacia hidrográfica do rio Itanhaém [dissertação]. São Vicente: Universidade Estadual Paulista; 2018.
30. Chagas TPG. Detecção de bactérias multirresistentes aos antimicrobianos em esgoto hospitalar no Rio de Janeiro [dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2011.
31. Esmerino LA, Gonçalves LG, Schelesky ME. Perfil de sensibilidade antimicrobiana de cepas *Escherichia coli* isoladas de infecções urinárias comunitárias. *Publ UEPG Ci Biol Saúde*. 2003;9(1):31-9. <https://doi.org/10.5212/publicatio%20uepg.v9i1.357>
32. Diniz AMM, Santos RMCS. Frequency of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp producing ESBL at University Hospital, in Manaus. *Rev Epid Contr Infec*. 2019;9(2).
33. Paula VG, Quintanilha LV, Coutinho FA, Rocha HF, Santos FL. Enterobactérias produtoras de carbapenemase: reflexão sobre o surgimento de superbactérias em UTI's. *Univers Cienc Saúde*. 2016;14(2):1-11. <https://doi.org/10.5102/UCS.V14I2.3847>
34. Santos ALD, Santos DO, Freitas CCD, Ferreira BLA, Afonso IF, Rodrigues CR et al. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. *J Bras Patol Med Labor*. 2007;43(6):413-23. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442007000600005>
35. Machado ABMP. Resistência à metilina mediada pelo gene *mecA* nos *Staphylococcus* spp coagulase negativa [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007.
36. Ratti RP, Sousa CP. *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA) e infecções nosocomiais. *Rev Cienc Farm Básica Apl*. 2009;30(2):9-16.



37. Plano LR, Shibata T, Garza AC, Kish J, Fleisher JM, Sinigalliano CD et al. Human-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a subtropical recreational marine beach. *Microb Ecol.* 2013;65(4):1039-51. <https://doi.org/10.1007/s00248-013-0216-1>.
38. Tice AD, Pombo D, Hui J, Kurano M, Bankowski MJ, Seifried SE. Quantification of *Staphylococcus aureus* in seawater using CHROMagar SA. *Hawaii Med J.* 2010;69(1):8-12.
39. Börjesson S, Matussek A, Melin S, Löfgren S, Lindgren PE. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in municipal wastewater: an uncharted threat? *J Appl Microbiol.* 2009;108(4):1244-51. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2009.04515.x>

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Laboratório de Microbiologia Aplicada da Universidade do Vale do Itajaí (Univali), à Empresa Municipal de Água e Saneamento (Emasa) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

Contribuição dos Autores

Lima ACD, Resgalla Junior C, da Silva MAC - 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. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Interpretação da distribuição de valores de concentração de fluoreto requer cuidado

Paulo Frazão^{1,*} 

Maria Augusta Bessa Rebelo^{II} 

Paulo Capel Narvai^I 

Prezado Senhor Editor,

Desde 2013, quando do seu lançamento, acompanhamos com bastante interesse a revista “Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência e Tecnologia” (Visa em Debate), pelo seu potencial para servir de referência acadêmica para a diversidade de temas que abrangem o campo da vigilância sanitária e para a tomada de decisão na proteção à saúde e no controle dos riscos à saúde da população.

No fascículo 4, do volume 9 (2021), foi publicado o artigo intitulado “Análise de dados do Sistema de Informação de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano (Sisagua) no estado do Amazonas, 2016-2020”². O trabalho despertou imediatamente nosso interesse, pois atuamos nessa área. Frustramo-nos, todavia, ao detectar uma falha na análise dos resultados e, como pesquisadores, nos sentimos no dever de apresentar as considerações que seguem, com vistas a colaborar para o aprimoramento dos procedimentos editoriais adotados na Visa em Debate.

O referido artigo apresenta um conjunto de informações de grande relevância para a gestão da vigilância da qualidade da água no estado do Amazonas. Entretanto, a interpretação dos dados relativos ao teor de fluoreto exige algumas ressalvas do ponto de vista analítico que podem, inclusive, ser úteis para o juízo crítico de outros parâmetros, como o cloro residual livre.

Os autores calcularam o valor mediano correspondente à distribuição de valores de concentração de fluoreto presente nas amostras de água dos municípios da microrregião do interior e daqueles da microrregião da capital do estado, para cada ano, dentro do período de 2016 a 2020; e classificaram esses valores em três categorias: (i) abaixo do recomendado, para valores inferiores a 0,6 mg/L; (ii) faixa ideal recomendada, correspondendo a valores entre 0,6 mg/L e 1,5 mg/L; (iii) acima do recomendado, considerando os valores acima de 1,5 mg/L.

A opção pelo valor mediano não é consistente com as exigências de proteção à saúde e leva a interpretações equivocadas. Recomendamos consultar literatura especializada^{1,4}. Do total de registros de fluoreto, apenas 2,3% referem-se às microrregiões do interior e os dados apresentados não autorizam afirmar que “Observa-se concentrações de flúor em todas as amostras analisadas nas microrregiões do interior do estado em 2018 e 2019” (p. 31). Há importantes diferenças entre as microrregiões do interior e as da capital que não foram destacadas pelos autores. Acresce que a classificação dos valores medianos, adotada para a análise dos dados, não é preconizada pela literatura científica especializada. Além disso, as citações indiretas sustentadas nos estudos indicados pelas fontes Rebelo et al.³ e Frazão et al.⁴ contêm erros de interpretação que levam a um juízo equivocado pelos leitores.

Ressaltamos ainda que não existe um “sistema Vigifluor do Sisagua”, como foi enunciado pelos autores. Em termos de política pública, o que existe é o Programa Nacional de Vigilância em Saúde Ambiental relacionada à Qualidade da Água para Consumo Humano, que tem no Sisagua o seu correspondente sistema de informações, cujos dados têm organização interna ao sistema relacionados às fontes de abastecimento e à qualidade da água oferecida e consumida. Cabe enfatizar que, enquanto o Sisagua é um sistema oficial de registro de dados, o “Sistema Vigifluor” é um recurso tecnológico, compatível e complementar ao Sisagua, disponível no site do Centro Colaborador do Ministério da Saúde em

^I Departamento de Política, Gestão e Saúde da Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^{II} Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM, Brasil

* E-mail: pafrazao@usp.br

Recebido: 16 dez 2021

Aprovado: 14 jul 2022

Como citar: Frazão P, Rebelo MAB, Narvai PC. Interpretação da distribuição de valores de concentração de fluoreto requer cuidado. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 10(3):133-134, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02028>



Vigilância da Saúde Bucal da Universidade de São Paulo (CECOL/USP) e derivado de uma investigação científica financiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)⁵ para aprimorar o modelo de vigilância em relação ao parâmetro fluoreto. Além disso, o Sistema Vigifluor adota, como referência para a organização dos dados que disponibiliza ao público, a “Classificação de Águas de Abastecimento Público segundo o Teor de Flúor”, um Documento de Consenso Técnico produzido por pesquisadores brasileiros com publicações científicas sobre o assunto, reunidos pelo CECOL/USP em dois “Seminários sobre Vigilância da Fluoretação de Águas”, realizados em 2009 e 2011 (<http://www.cecol.fsp.usp.br/noticias/mostrar/245>). A partir dessa classificação, são sugeridos indicadores para propiciar o monitoramento longitudinal da fluoretação da água como

uma política pública, por meio de uma plataforma desenvolvida para apoiar a disseminação dessas informações aos interessados⁴. O acesso a esses dados pode ser feito acessando-se a área “Fluoretação da Água no Brasil”, no site do CECOL/USP (<http://www.cecol.fsp.usp.br>).

Por fim, Senhor Editor, cumpre-nos alertar que o significado atribuído à variação anual, mostrado nas Tabelas 3 e 4, é inconsistente e denota fragilidade teórica da análise empreendida pelos autores. Por sua relevância, recomendamos alertar sobre esses aspectos os leitores da *Visa em Debate*, pois um número de pontos muito reduzido tende a diminuir o poder estatístico e a dificultar a identificação de uma tendência significativa, crescente ou decrescente, e o valor mediano não é um indicador apropriado para essa finalidade.

REFERÊNCIAS

1. Belotti L, Zilbovicius C, Soares CCDS, Narvai PC, Frazão P. Municipality-level characteristics associated with very low to good quality of water fluoridation in São Paulo state, Brazil, in 2015. *JDR Clin Transl Res.* 2022;7(1): 90-100. <https://doi.org/10.1177/2380084420970867>
2. Santana ABC, Lopes AF, Mendes AP, Yamaguchi KKL. Análise de dados do sistema de informação de vigilância da qualidade da água para consumo humano (SISAGUA) no estado do Amazonas, 2016-2020. *Vigil Sanit Debate.* 2021;9(4):25-34. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01936>
3. Rebelo MAB, Freitas YNL, Bandeira RHL, Quadros LN, Gome ASC, Gomes AC et al. A fluoretação das águas de abastecimento público: uma análise a partir do princípio da equidade. *Vigil Sanit Debate.* 2020;8(4):93-100. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01491>
4. Frazão P, Ely HC, Noro LRA, Pinheiro HHC, Cury JA. O modelo de vigilância da água e a divulgação de indicadores de concentração de fluoreto. *Saúde Debate.* 2018;42(116):274-86. <https://doi.org/10.1590/0103-1104201811622>
5. Frazão P, Narvai PC, organizadores. Cobertura e vigilância da fluoretação da água no Brasil: municípios com mais de 50 mil habitantes. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2017. <https://doi.org/10.11606/9788588848252>

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. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Um olhar para a vigilância da qualidade da água e para as pesquisas realizadas no interior do Amazonas

Resposta para a carta “Interpretação da distribuição de valores de concentração de fluoreto requer cuidado”

André Bento Chaves Santana* 

Amanda Forster Lopes 

Abinadabis Parentes Mendes 

Klenicy Kazumy de Lima

Yamaguchi 

Ao cumprimentar cordialmente a equipe editorial e os leitores da revista *Visa em Debate*, viemos respeitosamente apresentar a devolutiva acerca dos comentários e apontamentos manifestados sobre o artigo “Análise de dados do Sistema de Informação de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano (Sisagua) no estado do Amazonas, 2016-2020”, publicado na edição de número 4, volume 9 em novembro do ano de 2021.

O trabalho mencionado trata-se de um artigo original em que analisamos as informações sobre vigilância da qualidade da água, com vistas à avaliação de parâmetros químicos, físicos e microbiológicos de amostras coletadas em diferentes localidades no estado do Amazonas. A publicação desse artigo buscou preencher uma lacuna do conhecimento sobre essa temática no estado do Amazonas.

O artigo publicado na revista *Visa em Debate* foi fruto de um extenso trabalho dos autores envolvidos. Embora estejam disponíveis no repositório do Sisagua, os dados apresentavam-se em uma base desagregada e fragmentada, havendo a necessidade de um árduo trabalho para a extração e a organização de informações, sendo empreendida uma série de análises estatísticas para tornar as informações compreensíveis e viáveis para discussões na comunidade científica e, entre pesquisadores, gestores e leitores interessados nas temáticas abordadas.

A realização do estudo nos permitiu identificar uma série de discrepâncias para a quantidade de amostras coletadas e os parâmetros analisados de acordo com microrregiões do Amazonas, sinalizando questões sanitárias e problemas de gestão em saúde que concentram as ações de vigilância da qualidade da água nas localidades próximas à capital.

A Portaria de Consolidação MS/GM nº 5, de 28 setembro de 2017, publicada pelo Ministério da Saúde, é a legislação vigente que dispõe de normativas sobre o controle, a vigilância da qualidade da água para o consumo humano e o seu padrão de potabilidade. A padronização da adequação da concentração dos parâmetros químicos considerou os critérios de potabilidade da água para substâncias químicas que representam riscos à saúde presentes nos seguintes itens da referida Portaria: i) Anexo 7 - Anexo XX e ii) Quadro I do Anexo 1 - Anexo XXI. Dessa forma, foram considerados os seguintes pontos de corte para a classificação dos critérios de potabilidade das amostras de água para o íon fluoreto:

- Valor máximo permitido (VMP) = 1,5 mg/L (conforme preconizado pela tabela de padrão de potabilidade para substâncias químicas que representam risco à saúde/ Anexo 7 - Anexo XX - PRT MS/GM nº 5/2017);
- Limite mínimo recomendado = 0,6 mg/L, considerando a média das temperaturas máximas diárias do ar na faixa de 26,4 a 32,5°C (conforme descrito no quadro I do Anexo 1 - Anexo XXI - PRT MS/GM nº 5/2017).

As mensurações das medianas para os valores de concentração de fluoreto e demais parâmetros químicos e físicos foram empregadas nas análises estatísticas não paramétricas. Foi verificado, por meio da aplicação do teste de Shapiro-Wilk, que os valores dos

Instituto de Saúde e Biotecnologia (ISB), Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Coari, AM, Brasil

* E-mail: ibentoi@gmail.com

Recebido: 30 maio 2022

Aprovado: 19 ago 2022

Como citar: Santana ABC, Lopes AF, Mendes AP, Yamaguchi KKL. Um olhar para a vigilância da qualidade da água e para as pesquisas realizadas no interior do Amazonas. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 10(3):135-137, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.02108>



parâmetros químicos e físicos não possuem distribuição normal e, portanto, não admitem a definição da média, desvio-padrão e variâncias presentes na distribuição Gaussiana.

Reconhecemos e compreendemos o uso de ferramentas e sistêmicas descritas por outros autores que podem apresentar discussões mais abrangentes para a definição de parâmetros de segurança para a vigilância da qualidade da água e suas repercussões na saúde humana e ambiental. No entanto, o fato de existirem diferentes possibilidades analíticas publicadas na literatura científica especializada não torna excludentes as opções da utilização de outros procedimentos metodológicos que são planejados e executados pelos diferentes grupos de pesquisa para responder as perguntas norteadoras nos mais diversos estudos.

Apesar de as análises da potabilidade da água terem sido baseadas nas normativas vigentes do Ministério da Saúde, salientamos a importância da definição das concentrações mínimas e máximas de fluoreto com efeitos à saúde da população. O estudo “O modelo de vigilância da água e a divulgação de indicadores de concentração de fluoreto”, publicado por Frazão² na revista Saúde em Debate, destaca que:

[...] Municípios cujo sistema de fluoretação mantém elevada proporção de amostras no intervalo de valores que representa o máximo benefício em termos de prevenção de cárie dentária com o mínimo de risco em termos de fluorose dentária (0,545 a 0,944 mg F/L) correspondem a municípios onde a qualidade da política pública possui nível elevado.²

Sobre a afirmação acerca da possível fragilidade teórica a respeito das análises realizadas na pesquisa, ela denota uma interpretação prescindível, uma vez que a pesquisa se baseia na análise de informações disponibilizadas pelo Ministério da Saúde, que estão sujeitas a limitações comuns em pesquisas que utilizam dados secundários. Dentre essas limitações estão os vieses de seleção inerentes à extração de informações disponíveis e viáveis para análise, bem como a qualidade e o número de registros de informações dos parâmetros analisados, sendo evidente a diferença do número de amostras de água coletadas na microrregião da capital em comparação com as demais regiões. Todavia, essa limitação não fragiliza as análises empregadas para mensurar tendências observadas quanto às classificações das amostras com base na avaliação de potabilidade conforme os parâmetros químicos, físicos e microbiológicos.

Todas as análises para avaliar a potabilidade das amostras de água foram baseadas na legislação vigente. Entendemos que a difusão dos resultados da pesquisa conduzida contribui para ampliar as discussões sobre a qualidade da água para o consumo humano no âmbito da saúde coletiva, enfatizando a importância das políticas públicas voltadas para a vigilância em saúde e insegurança hídrica.

Em relação à questão: “Há importantes diferenças entre as microrregiões do interior e as da capital que não foram destacadas pelos autores”, salientamos que os resultados descritos

neste trabalho sugerem fortemente a concentração da vigilância da qualidade da água na microrregião na capital, não apenas na totalidade de municípios assistidos, como também no número de coletas de amostras e de parâmetros avaliados. As disparidades observadas demonstram falhas importantes do Vigiagua no estado do Amazonas.

O Sisagua integra os diversos sistemas de saúde para a investigação de dados ambientais no âmbito da Vigilância Ambiental em Saúde, sendo o sistema informatizado que possibilita que os gestores de vigilância ambiental das regiões façam o acompanhamento e a análise dos dados sobre a qualidade da água e do perfil das áreas abastecidas por concessionárias. A organização deste sistema possibilita tomadas de decisões para medidas corretivas e preventivas, sempre que são percebidas alterações na qualidade da água para indicar as áreas de maiores riscos com comprometimento da qualidade de água de consumo. Desta forma, são necessárias ações de vigilância em saúde que visem manter a segurança e a aptidão da água para consumo humano, pois são estratégias essenciais para proporcionar saúde e qualidade de vida à população.

Reconhecemos como equivocada a afirmação descrita no artigo que dá a entender que o Sistema VigiFluor integraria o Sisagua. O Sistema VigiFluor é a plataforma eletrônica que viabiliza o cadastramento e a habilitação de agentes para inserir dados anuais sobre a concentração de fluoreto na água de abastecimento público. Essa ferramenta é crucial para a operacionalização da Rede Brasileira de Vigilância da Fluoretação da Água de Abastecimento Público (Rede VigiFluor), implantada no ano de 2016. A Rede VigiFluor é uma iniciativa formada por profissionais, pesquisadores e comunidade docente atuantes na vigilância da água com interesse na política pública para a fluoretação da água de abastecimento público. As ações da Rede VigiFluor são fundamentais para o mapeamento de cobertura e a vigilância da fluoretação da água fornecida pelo sistema de abastecimento público no Brasil, conforme descrito no documento “Manual de Habilitação do Agente VigiFluor”, disponibilizado para consulta pública no ano de 2020.

Agradecemos as colocações a respeito dos resultados e das análises empregadas no artigo publicado. Reconhecemos que nem sempre é possível que todas as informações e discussões pertinentes em um manuscrito com múltiplos parâmetros sejam contempladas. A elaboração do referido artigo seguiu a proposta de apresentar uma visão panorâmica a respeito da potabilidade das amostras de água para consumo humano coletadas no estado do Amazonas. Certamente haveria margem para discussões detalhadas sobre as ações de vigilância para a fluoretação da água de abastecimento e para os demais parâmetros químicos, físicos e microbiológicos de potabilidade, o que oportuniza a continuação das pesquisas sobre a vigilância da qualidade da água em diversas localidades do Brasil.

Declaramos que este trabalho foi resultado de um esforço coletivo de pesquisadores lotados em um campus universitário público sediado na região do Médio Solimões, sem qualquer tipo de financiamento por órgãos de fomento ou apoio de grandes



centros de pesquisa, sendo esta iniciativa a linha de partida para uma série de estudos dos recursos hídricos e repercussões na saúde humana no estado do Amazonas.

Assumimos o compromisso de dialogar com pesquisadores e leitores, cujos interesses tangem as temáticas de vigilância em saúde. Ressaltamos a importância do espaço concedido pela revista *Visa em Debate* destinado a responder os questionamentos dos colegas pesquisadores e dos benefícios de um diálogo no campo científico visando o aprimoramento das publicações.

Agradecemos mais uma vez pela oportunidade concedida para expor as considerações aqui descritas. Somos gratos aos leitores pelas sugestões, comentários pertinentes para a análise crítica e construtiva do trabalho publicado.

Todas as justificativas apresentadas foram realizadas visando cumprir as expectativas da equipe editorial, de avaliadores e leitores da revista *Visa em Debate* para sanar quaisquer dúvidas referentes ao delineamento metodológico do estudo e à interpretação dos resultados obtidos.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Frazão P, Ely HC, Noro LRA, Pinheiro HHC, Cury JA. O modelo de vigilância da água e a divulgação de indicadores de concentração de fluoreto. *Saúde Debate*. 2018;42(116):274-86. <https://doi.org/10.1590/0103-1104201811622>

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. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Comentários sobre métodos empregados no “Teste de ganho de peso da vacina DTP”

José Garrofe Dórea* 

O recente artigo de Domingos et al.¹ trouxe importante contribuição à literatura de segurança de vacinas com resultados de “toxicidade da vacina pertussis de células inteiras (VPCI)”, “essencial para aprovar o emprego da vacina adsorvida contra a difteria, o tétano e a pertussis (DTP) nos programas de vacinação infantil”. Contudo, aos leitores mais atentos, chamou atenção a concentração de timerosal utilizada na composição das “vacinas DTP”. Afirma o estudo que, “conforme descrito na bula da vacina DTP, cada dose (0,5 mL) contém” “timerosal até 20 mg” (miligramas), sem identificar o fabricante.

A concentração de timerosal varia com o tipo de vacina e de fabricante, porém, na vacina DTP produzida pelo Instituto Butantan (São Paulo, SP, Brasil), Silva et al.² reportaram 80 µg de timerosal por 100 µL (ou 400 µg numa dose de 0,5 mL). Contudo, conforme apontaram Abramczuk et al.³, a dose da vacina DTP/Hib tetravalente (também do Instituto Butantan) contém 0,2 mg de timerosal, ou seja, 200 µg numa dose de 0,5 mL. A concentração de timerosal no produto usado por Domingos et al.¹ é 100 a 50 vezes maior do que a das vacinas (DTP) usadas por Abramczuk et al.³ e Silva et al.², respectivamente.

Enquanto para vacinologistas os resultados de teste de ganho de peso são suficientes, para toxicologistas e epidemiologistas interessados nos efeitos neurodesenvolvimentais associados às baixas doses de etil-mercúrio (metabólito do timerosal), é de suma importância o conhecimento do tipo de vacina (bem como seu fabricante) que contém timerosal e é utilizado nas crianças brasileiras, principalmente nos primeiros meses de vida. Esse interesse toxicológico tem motivado estudos bioquímicos⁴, farmacocinéticos^{5,6,7}, químico-analíticos⁸ e epidemiológicos⁹ de cientistas brasileiros. Neles, a hipótese é centrada nas exposições às baixas doses do etil-mercúrio derivado das vacinas preservadas com timerosal em uso no Brasil.

Em toxicologia, modelos experimentais devem controlar o mais fidedignamente as vias de exposição da substância de interesse. No caso da vacina DTP, sua aplicação é intramuscular, enquanto no estudo de Domingos et al.¹, a aplicação foi intraperitoneal (i.p.). De nenhuma forma se questiona os resultados de VPCI apresentados, no entanto, à luz das diferenças que possam ocorrer quanto à via de aplicação de vacinas discutidas por Zuckerman et al.¹⁰, vale a pena uma discussão *post hoc* sobre estas diferenças.

Faculdade de Ciências da Saúde,
Universidade de Brasília, Brasília,
DF, Brasil

* E-mail: jg.dorea@gmail.com

Recebido: 15 maio 2021

Aprovado: 14 jul 2022

Como citar: Dórea JG. Comentários sobre métodos empregados no “Teste de ganho de peso da vacina DTP”. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 10(3):138-139, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01942>



REFERÊNCIAS

1. Domingos RM, Miller RA, Corrado AP, Zamith HPS. Avaliação da influência do sexo e das linhagens de camundongo NIH e BALB/cAn no teste de ganho de peso da vacina DTP. *Vigil Sanit Debate*. 2021;9(1):106-16. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01438>
2. Silva GP, Cruz SD, Cruz AC, Milagres LG. Short-term and long-term antibody response by mice after immunization against *Neisseria meningitidis* B or diphtheria toxoid. *Braz J Med Biol Res*. 2013;46(2):148-53. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20122556>
3. Abramczuk BM, Mazzola TN, Moreno YM, Zorzeto TQ, Quintilio W, Wolf PS et al. Impaired humoral response to vaccines among HIV-exposed uninfected infants. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(9):1406-9. <https://doi.org/10.1128/CVI.05065-11>
4. Zimmermann LT, Santos DB, Naime AA, Leal RB, Dórea JG, Barbosa Jr F et al. Comparative study on methyl-and ethylmercury-induced toxicity in C6 glioma cells and the potential role of LAT-1 in mediating mercurial-thiol complexes uptake. *Neurotoxicology*. 2013;38:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2013.05.015>
5. Carneiro MF, Souza JMO, Grotto D, Batista BL, Souza VCO, Barbosa Jr F. A systematic study of the disposition and metabolism of mercury species in mice after exposure to low levels of thimerosal (ethylmercury). *Environ Res*. 2014;134:218-27. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.07.009>
6. Dórea JG, Marques RC, Brandao KG. Neonate exposure to thimerosal mercury from hepatitis B vaccines. *Am J Perinatol*. 2009;26(7):523-7. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1215431>
7. Dórea JG, Bezerra VL, Fajon V, Horvat M. Speciation of methyl-and ethyl-mercury in hair of breastfed infants acutely exposed to thimerosal-containing vaccines. *Clin Chim Acta*. 2011;412(17/18):1563-6. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.05.003>
8. Tall A, Costa KR, Oliveira MJ, Tapsoba I, Rocha U, Sales TO et al. Photoluminescent nanoprobes based on thiols capped CdTe quantum dots for direct determination of thimerosal in vaccines. *Talanta*. 2021;221. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121545>
9. Cunha GK, Matos MB, Trettim JP, Rubin BB, Quevedo LA, Pinheiro KAT et al. Thimerosal-containing vaccines and deficit in child development: population-based study in southern Brazil. *Vaccine*. 2020;38(9):2216-20. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.044>
10. Zuckerman JN. The importance of injecting vaccines into muscle: different patients need different needle sizes. *BMJ*. 2000;321(7271):1237-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7271.1237>

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. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Resposta às questões levantadas pelo autor da carta - comentário quanto à concentração de timerosal em vacinas DTP e a via de inoculação da vacina no teste de ganho de peso em camundongos empregadas no artigo de Domingos e colaboradores de 2021 incluindo considerações sobre a toxicologia do timerosal

Roseli Maria Domingos^{1,*} 

Reginaldo Assad Miller¹ 

Alexandre Pinto Corrado¹¹ 

Helena Pereira da Silva Zamith¹ 

Primeiramente gostaríamos de agradecer ao autor da carta-comentário pela afirmação de que o artigo de Domingos et al.¹ trouxe uma importante contribuição à literatura de segurança de vacinas. O teste de ganho de peso em camundongos (TGPC) para a determinação da toxicidade específica da vacina pertussis de células inteiras (VPCI) é essencial para aprovar o emprego da vacina adsorvida contra a difteria, tétano e a pertussis (DTP) nos programas de vacinação infantil.

Como comentado pelo autor da carta (Comentários sobre métodos empregados no “Teste de ganho de peso da vacina DTP”) enviada à revista *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia*, chamou atenção a concentração de timerosal na composição das vacinas DTP empregadas no artigo de Domingos et al.¹: “Avaliação da influência do sexo e das linhagens de camundongo NIH e BALB/cAn no teste de ganho de peso da vacina DTP”. Realmente houve um erro de digitação em relação à concentração de timerosal nas vacinas DTP empregadas no referido artigo¹. Na página 108, segunda coluna, linha 24, onde se lê: “timerosal até 20 mg e solução fisiológica tamponada pH 6,4 em quantidade suficiente para 0,5 mL” deverá ser corrigido para: “timerosal até 0,20 mg e solução fisiológica tamponada pH 6,4 em quantidade suficiente para 0,5 mL”¹. Para a correção da concentração de timerosal constante da bula da vacina DTP será solicitada, junto à revista, a publicação de uma errata.

Gostaríamos de agradecer ao autor da carta pela identificação do erro e nos desculpar com os leitores da revista pelo erro de digitação em questão ter passado despercebido pelos autores do artigo.

A outra questão levantada pelo autor da carta foi referente à via de inoculação da vacina DTP no TGPC ter sido intraperitoneal, uma vez que a aplicação clínica da vacina é por via intramuscular. A inoculação intraperitoneal da vacina DTP de células inteiras é a via preconizada no TGPC para a medida da toxicidade específica do componente pertussis de células inteiras^{2,3,4,5,6,7}. Uma correlação tem sido relatada entre os resultados do TGPC e as reações adversas em crianças^{8,9,10,11}.

O trabalho de Zuckerman¹² mencionado na carta-comentário é bem interessante e aborda como locais ideais para administração intramuscular de vacinas, o músculo deltoide ou a face ântero-lateral da coxa para otimizar a imunogenicidade e minimizar as reações adversas locais. Além da técnica correta de administração intramuscular, é importante também o emprego de agulhas de tamanhos e calibres apropriados aos pacientes^{13,14,15}.

Para se ter a certeza de que a agulha alcança o músculo e de que a vacina não penetra no tecido subcutâneo, a decisão sobre o tamanho da agulha e o local da injeção deverá ser feita individualmente para cada paciente. Deve-se levar em consideração nesta escolha também: a idade do paciente, o volume do material a ser administrado e o tamanho do músculo¹⁶.

Há uma grande variação na espessura da camada de gordura acima do músculo deltoide, sendo que as mulheres têm significativamente mais gordura subcutânea do que os

¹ Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

¹¹ Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

* E-mail: roseli.domingos@incqs.fiocruz.br

Recebido: 05 maio 2022

Aprovado: 14 jul 2022

Como citar: Domingos RM, Miller RA, Corrado AP, Zamith HPS. Resposta às questões levantadas pelo autor da carta - comentário quanto à concentração de timerosal em vacinas DTP e a via de inoculação da vacina no teste de ganho de peso em camundongos empregadas no artigo de Domingos e colaboradores de 2021 incluindo considerações sobre a toxicologia do timerosal. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 10(3):140-143, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02110>



homens¹³. Poland et al.¹⁴ observaram que uma agulha padrão de 5/8 polegadas (16 mm) de comprimento não deve ter alcançado suficiente penetração para uma verdadeira injeção intramuscular no deltoide em 17% dos homens e em cerca de 50% das mulheres na população de estudo¹³. Recomenda-se, para homens pesando na faixa de 59 a 118 kg e mulheres de 60 a 90 kg, usar uma agulha de 1 polegada (25 mm). Mulheres com pesos acima de 90 kg podem necessitar uma agulha de 1,5 polegadas (38 mm) de comprimento.

O calibre da agulha deve ser considerado na administração intramuscular, pois uma agulha de furo mais largo assegura a difusão da vacina sobre uma área mais ampla, consequentemente reduzindo o risco de vermelhidão e inchaço¹⁷.

Uma das causas de falhas¹³ na imunização pelas vacinas de hepatite B¹⁴, raiva e influenza¹⁵ é a injeção subcutânea destas vacinas. Comparada com a via de administração intramuscular, a injeção subcutânea de vacina de hepatite B leva a uma significativa menor taxa de soroconversão e mais rápida queda de resposta de anticorpos¹³.

As reações adversas sérias às injeções intramusculares são raras. Para 46% dos adultos que receberam pelo menos uma injeção por via intramuscular, somente 0,4% apresentaram um efeito adverso local¹⁸. Diferentemente, injeções subcutâneas podem causar abscessos e granulomas^{13,19,20}. No caso de vacinas nas quais o antígeno é adsorvido a um adjuvante de sal de alumínio, tais como: as vacinas para hepatite A, hepatite B e DTP, a via intramuscular é fortemente preferida, porque a administração superficial leva a uma aumentada incidência de reações locais como: irritação, inflamação, formação de granuloma e necrose^{14,21,22}.

Dado o interesse toxicológico do timerosal presente nas vacinas e baseados nos trabalhos referenciados na carta-comentário enviada, destacamos abaixo as suas relevantes contribuições^{23,24,25,27,28,29,30,31}.

Como mencionado na carta enviada, realmente a concentração de timerosal varia com o tipo de vacina e fabricante. Após a correção do valor da concentração de timerosal para o de 0,20 mg/0,5 mL/dose ou 200 µg/0,5 mL na vacina DTP, observa-se que a referida concentração foi cerca da metade relatada por Silva et al.²³ para a vacina DTP produzida pelo Instituto Butantan, em São Paulo, Brasil. Diferentemente, a outra vacina empregada no mesmo artigo, VA-MENGOC-BC (Finlay Institute, Havana, Cuba) contra a *Neisseria meningitidis* contém 250 µg de timerosal/dose²³.

A vacina tetravalente DTP (Instituto Butantan)/Hib (Bio-Manguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro) e a vacina de hepatite B (Instituto Butantan), conforme Abramczuk et al.²⁴, contém 200 µg e 50 µg de timerosal, respectivamente²⁴.

Em vacinas contendo timerosal, o etilmercúrio (EtHg), um dos metabólitos do timerosal, tem recebido atenção especial em termos toxicológicos, devido à sua presença nessas vacinas²⁵. Ao se comparar as toxicidades *in vitro* de EtHg em relação ao metilmercúrio (MeHg), observa-se que ambas as substâncias

causam significativo decréscimo de viabilidade celular em células de glioma de rato C6 *in vitro*, com valores de concentração efetiva média (CE₅₀) de 5,05 e 4,83 µM, respectivamente. Embora EtHg e MeHg apresentem *in vitro* toxicidades semelhantes em células C6, os resultados não podem ser diretamente extrapolados para as condições *in vivo*²⁵. De fato, o potencial tóxico de MeHg sob condições *in vivo* é maior do que a do EtHg que pode ser uma consequência de vias metabólicas diferenciais de metabolismo e de taxas de excreção e de sua meia vida²⁶. As meias vidas inicial e final do Hg em sangue após exposição ao timerosal foram 2,1 e 8,6 dias, respectivamente, que são significativamente mais curtas do que a meia vida de eliminação do Hg após exposição ao MeHg de 21,5 dias. As concentrações de Hg total no cérebro foram significativamente mais baixas, cerca de três vezes inferiores para animais expostos ao timerosal quando comparados aos animais administrados com MeHg. Neste estudo, macacos foram administrados no dia do nascimento e na 1ª, 2ª e 3ª semanas de idade com o MeHg por via oral e com vacinas contendo timerosal pela via intramuscular para comparar a disposição sistêmica e distribuição cerebral do Hg total e Hg inorgânico. Os níveis sanguíneos totais de Hg foram determinados dois, quatro e sete dias após cada exposição e os níveis cerebrais de Hg inorgânico e total foram avaliados dois, quatro, sete ou 28 dias após a última exposição. Constatou-se que o Hg é eliminado do organismo mais rapidamente após a administração de EtHg presente nas vacinas com timerosal do que do MeHg devido à decomposição mais rápida do EtHg em relação ao MeHg acarretando o EtHg um menor risco de dano cerebral quando comparado ao MeHg²⁶.

Carneiro et al.²⁷ administraram camundongos machos suíços (6 semanas de idade; peso: 25 g), por via intramuscular (IM), com dose única de 0,8 mg de Hg/kg de peso corpóreo (20 µg de timerosal/25 g de peso corpóreo), que corresponde a uma dose 20 vezes superior à dose que uma criança de 3,5 meses de idade (5,15 kg) recebe em termos de Hg somente proveniente de vacinas contendo timerosal. Após 30 min da exposição ao timerosal, os mais altos níveis de EtHg e Hg inorgânico foram achados nos rins, acima de 70% do total de Hg por peso corpóreo do animal, enquanto o cérebro contribuiu com menos de 1,0% do total de Hg por peso do animal. Trinta dias após a exposição ao timerosal, a maior parte de Hg foi excretada, enquanto o fígado apresentou a maior parte do Hg remanescente. As meias vidas de EtHg estimadas em dias (d) foram: 8,8 d (sangue); 10,7 d (cérebro); 7,8 d (coração); 7,7 d (fígado) e 45,2 d para os rins. A cinética do timerosal (EtHg) está mais próxima ao do Hg²⁺ do que do MeHg e os rins devem ser considerados o órgão alvo em potencial para a toxicidade de EtHg²⁷.

A exposição de recém-nascidos ao EtHg de vacinas de hepatite B de três diferentes fabricantes, administradas nas primeiras 24 h após o nascimento, foi estimada a partir da análise dos registros de vacinação do hospital de Base de Porto Velho, em Rondônia, no período de 2001 a 2005²⁸. As três vacinas de hepatite B foram: a recombinante do Instituto Butantan (Brasil), com 100 µg de timerosal/mL, e as Heber-Biovac HBTM, de Cuba, e a Euvax/LC Chemical, da Coreia, ambas com 50 µg



de timerosal/mL. Considerando que vacinas contendo de 100 a 200 µg de timerosal/mL fornecem 12,5 a 25,0 µg de Hg/0,5 mL, respectivamente, segundo os fabricantes das três vacinas, assumiu-se como 12,5 e 25,0 µg de Hg/0,5 mL, a estimativa de exposição de Hg/kg de peso corpóreo medida ao nascimento. Conseqüentemente, a faixa de exposição dos recém-nascidos ao Hg foi de 4,2 a 21,1 ou 2,1 a 10,0 µg de Hg/kg de peso corpóreo para os recém-nascidos que receberam a vacina de hepatite B com a mais alta ou a mais baixa concentração de timerosal, respectivamente²⁸.

O método de cromatografia gasosa isotérmica de acoplamento mostrou-se sensível, preciso e confiável para a quantificação de EtHg em amostras de cabelo de 20 bebês (10 de cada sexo) com idade inferior a 12 meses de idade amamentados com leite humano e que receberam vacinas de hepatite B e de DTP contendo cada, 25 µg de timerosal/dose²⁹. Do total de 20 amostras de cabelo analisadas, em 15 amostras, a concentração de EtHg variou de 3,7 a 65,0 ng/g²⁹. Uma associação inversa estatisticamente significativa foi encontrada entre a concentração de EtHg no cabelo e o tempo transcorrido após a vacinação com as vacinas contendo timerosal. A via intramuscular de exposição às vacinas contendo timerosal permite que uma quantidade substancial de EtHg alcance o cabelo de bebês como tecido indicador

de armazenamento sendo, portanto, possível estimar a cinética de EtHg no cabelo após a exposição às vacinas contendo timerosal possibilitando estudos clínicos e análises forenses²⁹.

Segundo Tall et al.³⁰, as proporções de timerosal em vacinas podem variar na faixa de 0,003 a 0,010% (m/v) ou 30 a 100 µg/mL. Como exemplos foram citadas as vacinas de hepatite B e a tríplice bacteriana (DTP) nas quais a concentração de timerosal é de cerca de 50 µg/dose de 0,5 mL. O método analítico empregando como nanosondas fotoluminescentes CdTe *quantum dots* (QD) foi validado para a quantificação direta de timerosal em vacinas de difteria e tétano (DT), DTP e hepatite B podendo ser aplicado no controle de qualidade do timerosal com vantagens, por ser simples, de fácil implementação e sem processamento prévio da amostra³⁰.

Cunha et al.³¹ concluíram que o uso de vacinas contendo timerosal (três doses de hepatite B, duas doses da tríplice viral e três doses da tetravalente, totalizando, no máximo, oito doses) administradas de acordo com o esquema vacinal nos anos de 2009 a 2013 não está associado com o desenvolvimento motor, cognitivo e de linguagem de crianças entre 2 e 3 anos de idade. Os dados de vacinação das crianças foram obtidos a partir dos registros de imunização de crianças.

REFERÊNCIAS

1. Domingos RM, Miller RA, Corrado AP, Zamith HPS. Avaliação da influência do sexo e das linhagens de camundongo NIH e BALB/cAn no teste de ganho de peso da vacina DTP. *Vigil Sanit Debate*. 2021;9(1):106-16. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01438>
2. World Health Organization - WHO. Expert committee on biological standardization: fifty-sixth report. Geneva: World Health Organization; 2007[acesso 15 mar 2022]. Disponível em: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/whole_cell_pertussis/Annex%20%20whole%20cell%20pertussis.pdf?ua=111
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Farmacopeia Brasileira. 5a ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010.
4. European Pharmacopoeia Commission - EPC. European pharmacopoeia: diphtheria, tetanus and pertussis (whole cell) vaccine (adsorbed). 8a ed. Paris: European Pharmacopoeia Commission; 2013.
5. World Health Organization - WHO. Mouse weight gain test (MWGT): manual for quality control of diphtheria, tetanus and pertussis vaccines. Geneva: World Health Organization; 2013[acesso 16 mar 2022]. Disponível em: <http://www.who.int/vaccines-documents>
6. British Pharmacopoeia Commission - BPC. British pharmacopoeia: diphtheria, tetanus and pertussis (whole cell) vaccine (adsorbed). London: British Pharmacopoeia Commission; 2017.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Farmacopeia Brasileira. 6a ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019.
8. Cohen H, van Ramshorst JD, Drion EF. Relation between toxicity tests in mice and reactions in children using four lots of quadruple vaccine (DTP-polio). Proceedings from 21st International Symposium, Organized by the Permanent Section of Microbiological Standardization, London, October 1967. London: Karger; 1969[acesso 16 mar 2022]. Disponível em: <https://www.karger.com/Book/Toc/217536>
9. Butler NR, Voyce MA, Burland WL, Hilton ML. Advantages of aluminium hydroxide adsorbed combined diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine for the immunisation of infants. *Br Med J*. 1969;1(5645):663-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5645.663>
10. Hilton ML, Wurland WL. Pertussis-containing vaccines: the relationship between laboratory toxicity tests and reactions in children. Proceedings from 25th International Symposium, Organized by the Permanent Section of Microbiological Standardization, Bilthoven, April 1969. London: Karger; 1970[acesso 18 mar 2022]. Disponível em: <https://www.karger.com/Book/Home/217540>
11. Perkins FT, Sheffield F, Miller CL, Skegg JL. The comparison of toxicity of pertussis vaccines in children and mice. Proceedings from 25th International Symposium, Organized by the Permanent Section of Microbiological Standardization, Bilthoven, April 1969. London: Karger; 1970[acesso 20 mar 2022]. Disponível em: <https://www.karger.com/Book/Home/217540>



12. Zuckerman JN. The importance of injecting vaccines into muscle: different patients need different needle sizes. *BMJ*. 2000; 321(7271):1237-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7271.1237>
13. Poland GA, Borrud A, Jacobson RM, McDermont K, Wollan PC, Brakke D et al. Determination of deltoid fat pad thickness: implications for needle length in adult immunization. *JAMA*. 1997;277(21):1709-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05020-5>
14. Shaw Jr FE, Guess HÁ, Roets JM, Mohr FE, Coleman PJ, Mandel EJ et al. Effect of anatomic site, age, and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine*. 1989;7(5):425-30. [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(89\)90157-6](https://doi.org/10.1016/0264-410x(89)90157-6)
15. Groswasser J, Kahn A, Bouche B, Hanquinet S, Perlmutter N, Hessel L. Needle length and injection technique for efficient intramuscular vaccine delivery in infants and children evaluated through an ultrasonographic determination of subcutaneous and muscle layer thickness. *Pediatrics*. 1997;100(3 Pt 1):400-3. <https://doi.org/10.1542/peds.100.3.400>
16. Kroger AT, Sumaya CV, Pickering LK, Atkinson WL. General recommendations on immunization: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 28 Jan 1994.
17. Mayon-White R, Moreton J. *Immunizing children*. 2a ed. London: Radcliffe; 1998.
18. Greenblatt DJ, Allen M. Intramuscular injection-site complications. *JAMA*. 1978;240(6):524-4.
19. Michaels L, Poole RW. Injection granuloma of the buttock. *Can Med Ass J*. 1970;102(6):626-8.
20. Haramati N, Lorans R, Lutwin M, Kaleya RN. Injection granulomas: intramuscle or intrafat? *Arch Fam Med*. 1994;3(2):146-8. <https://doi.org/10.1001/archfam.3.2.146>
21. Ipp MM, Gold R, Goldbach M, Maresky DC, Saunders N, Greenberg S, Davy T. Adverse reactions to diphtheria, tetanus, pertussis-polio vaccination at 18 months of age: effect of injection site and needle length. *Pediatrics*. 1989;83(5):679-82.
22. American Academy of Pediatrics - AAP. Report of the committee on infectious diseases. 24a ed. Washington: American Academy of Pediatrics; 1997.
23. Silva GP, Cruz AC, Milagres LG. Short-term and long-term antibody response by mice against *Neisseria meningitidis* B or diphtheria toxoid. *Braz J Med Biol Res*. 2013;46(2):148-53. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20122556>
24. Abramczuk BM, Mazzola TN, Moreno YM, Zorzeto TQ, Quintilio W, Wolf OS et al. Impaired humoral response to vaccines among HIV-exposed uninfected infants. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(9):406-9. <https://doi.org/10.1128/CVI.05065-11>
25. Zimmermann LT, Santos DB, Naime AA, Leal RB, Dórea JG, Barbosa Jr F et al. Comparative study on methyl- and ethylmercury-induced toxicity in C6 glioma cells and the potential role of LAT-1 in mediating mercurial-thiol complexes uptake. *Neurotoxicology*. 2013;38:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2013.05.015>
26. Burbacher TM, Shen DD, Liberato N, Grant KS, Cernichiari E, Clarkson T. Comparison of blood and brain mercury levels in infant monkeys exposed to methylmercury or vaccines containing thimerosal. *Environ Health Perspectives*. 2005;113(8):1015-21. <https://doi.org/10.1289/ehp.7712>
27. Carneiro MF, Souza JMO, Grotto D, Batista BL, Souza VCO, Barbosa Jr F. A systematic study of the disposition and metabolism of mercury species in mice after exposure to low levels of thimerosal (ethylmercury). *Environ Res*. 2014;134:218-27. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.07.009>
28. Dórea JG, Marques RC, Brandão KG. Neonate exposure to thimerosal mercury from hepatitis B vaccines. *Am J Perinatol*. 2009;26(7):523-7. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1215431>
29. Dórea JG, Bezerra VL, Fajon V, Horval M. Speciation of methyl- and ethyl-mercury in hair of breastfed infants acutely exposed to thimerosal-containing vaccines. *Clin Chim Acta*. 2010;412(17/18):1563-6. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.05.003>
30. Tall A, Costa KR, Oliveira MJ, Tapsoba I, Rocha U, Sales TO et al. Photoluminescent nanoprobe based on thiols capped CdTe quantum dots for direct determination of thimerosal in vaccines. *Talanta*. 2021;221. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121545>
31. Cunha GK, Matos MB, Trettim JP, Rubin BB, Avila Quevedo I, Pinheiro KAT et al. Thimerosal-containing vaccines and deficit in child development: population-based study in southern Brazil. *Vaccine* 2020;38(9):2216-20. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.044>

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. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.