



**Prêmio de Incentivo  
em Ciência e Tecnologia  
para o SUS - 2009**

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos  
Departamento de Ciência e Tecnologia

# PRÊMIO DE INCENTIVO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA PARA O SUS - 2009

Série F. Comunicação e Educação em Saúde

Brasília – DF  
2010

© 2010 Ministério da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>

Série F. Comunicação e Educação em Saúde

Tiragem: 1.ª edição – 2010 – 1.500 exemplares

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Ciência e Tecnologia

Coordenação-Geral de Gestão do Conhecimento

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8.º andar, sala 851

CEP: 70058-900, Brasília - DF

Tel: (61) 3315 - 3298

E-mail: [decit@saude.gov.br](mailto:decit@saude.gov.br)

Home page: <http://www.saude.gov.br/premio>

*Organização:*

Beatriz Amaro

Daniele Souza

Gilvania Melo

Ivy Fermon

Juliana Pinheiro

Leonor Pacheco

*Capa, projeto gráfico e diagramação:*

Emerson eCello

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

#### Ficha Catalográfica

---

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia.

Prêmio de Incentivo em Ciência e Tecnologia para o SUS - 2009 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010.

180 p. : il. – (Série F. Comunicação e Educação em Saúde)

ISBN 978-85-334-1633-8

1. Administração em Saúde. 2. Atenção à Saúde. 3. Sistema Único de Saúde (SUS). I. Título. II. Série.

CDU 35:614

---

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2010/0119

*Títulos para indexação:*

Em inglês: Science and Technology Incentive Award for the Brazilian Unified Health System (SUS) 2009

Em espanhol: Premio de Incentivo en Ciencia y Tecnología para el Sistema Único de Salud (SUS) 2009

# SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| <i>Apresentação</i> .....  | 6  |
| <i>Entrevistas</i> .....   | 9  |
| <i>Comissão julgadora</i> .....  | 13 |
| Pareceristas ad hoc .....  | 13 |
| <i>Categoria: Incorporação de conhecimentos científicos no SUS</i> .....   | 19 |
| <b>Premiado:</b> Divulgação e treinamento do teste do reflexo vermelho em recém-nascidos como estratégia política em defesa da saúde ocular infantil no Ceará .....                      | 20 |
| <b>Menção Honrosa:</b> Implementação de protocolo de rastreamento imunohistoquímico de tumores para identificação de predisposição hereditária ao câncer no Sistema Único de Saúde ..... | 25 |
| <b>Menção Honrosa:</b> Intervenção educacional para promoção do aleitamento materno em equipes do Programa de Saúde da Família .....   | 29 |
| <b>Menção Honrosa:</b> Neuroscience education for health profession undergraduates in a call-center for drug abuse prevention .....  | 34 |
| <b>Menção Honrosa:</b> Relato de experiência: enfrentamento do surto de meningite viral em Pernambuco pelo núcleo de epidemiologia do Hospital Correia Picanço .....                     | 38 |
| <b>Menção Honrosa:</b> The management of gaucher disease in developing countries: a successful experience in southern Brazil .....   | 46 |
| <i>Categoria: Trabalho publicado</i> .....   | 51 |
| <b>Premiado:</b> Diferenciais intermunicipais de condições de vida e saúde: construção de um indicador composto .....  | 52 |
| <b>Menção Honrosa:</b> A novel diagnostic target in the hepatitis c virus genome .....   | 57 |
| <b>Menção Honrosa:</b> Hivsetsubtype: software for subtype classification of hiv-1 sequences .....   | 60 |
| <b>Menção Honrosa:</b> Poly-e-caprolactone intravitreal devices: an in vivo study .....  | 65 |
| <b>Menção Honrosa:</b> Successful scale-up of human embryonic stem cell production in a stirred microcarrier culture system .....  | 70 |
| <b>Menção Honrosa:</b> Treinamento da equipe de saúde e busca ativa na comunidade: estratégias para a detecção de casos de Tb .....  | 75 |

|   |            |
|---|------------|
| <b><i>Categoria: Doutorado</i></b> .....  | <b>79</b>  |
| <b>Premiado:</b> Influência da variabilidade genética humana dos genes <i>nat2</i> , <i>cyp2e1</i> , <i>gstm1</i> e <i>gstt1</i> na ocorrência de reações adversas hepáticas induzidas pela isoniazida em pacientes com tuberculose ativa ..... | <b>80</b>  |
| <b>Menção Honrosa:</b> Análise de custo-efetividade de teste rápido para o diagnóstico de casos novos de malária em doze municípios endêmicos do estado do Pará .....   | <b>85</b>  |
| <b>Menção Honrosa:</b> Custo-efetividade do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C em candidatos a transplante renal submetidos à diálise.....   | <b>89</b>  |
| <b>Menção Honrosa:</b> Financiamento e controladoria dos municípios paulistas no setor saúde: uma avaliação de eficiência .....   | <b>95</b>  |
| <b>Menção Honrosa:</b> Genotipagem do vírus da hepatite C por PCR em tempo real com base na análise da região <i>ns5b</i> .....   | <b>100</b> |
| <b>Menção Honrosa:</b> Grupo de mulheres: sistematizando uma prática emancipatória de educação e saúde .....  | <b>106</b> |
| <b><i>Categoria: Mestrado</i></b> .....   | <b>113</b> |
| <b>Premiado:</b> Celebrando a vida: construção de uma cartilha para promoção da saúde da gestante .....   | <b>114</b> |
| <b>Menção Honrosa:</b> Caracterização molecular de isolados clínicos de <i>leishmania braziliensis</i> e <i>leishmania guyanensis</i> e sua associação com a resposta terapêutica ao antimoniato de meglumina no Brasil .....                   | <b>119</b> |
| <b>Menção Honrosa:</b> Efeito neuroprotetor do peptídeo <i>nap</i> sobre o dano oxidativo hipocampal de ratos neonatos submetidos ao modelo de crises convulsivas induzidas por hipóxia .....   | <b>126</b> |
| <b>Menção Honrosa:</b> Geração e caracterização de anticorpos monoclonais para dengue e hantavirose: desenvolvimento de insumos com potencial biotecnológico aplicado a saúde .....   | <b>131</b> |
| <b>Menção Honrosa:</b> Utilização de serviços do Sistema Único de Saúde por beneficiários de planos de saúde.....   | <b>137</b> |
| <b>Menção Honrosa:</b> Validação do reprocessamento de catéteres cardíacos angiográficos: uma avaliação da funcionalidade e integridade .....   | <b>143</b> |

|   |            |
|---|------------|
| <b><i>Categoria: Especialização</i></b> .....   | <b>149</b> |
| <b>Premiado:</b> Protocolo de atenção à saúde de pessoas expostas ao manejo inadequado de resíduos sólidos: um caminho para a estratégia de saúde da família .....  | <b>150</b> |
| <b>Menção Honrosa:</b> Descarte do material perfuro-cortante por paciente insulino dependente .....   | <b>155</b> |
| <b>Menção Honrosa:</b> Fatores de risco associados à aquisição de pneumonia por <i>stentrophomonas maltophilia</i> na unidade de terapia intensiva do Instituto de Infectologia Emílio Ribas no período de março a novembro de 2007: investigação de um surto. .... | <b>159</b> |
| <b>Menção Honrosa:</b> Histoplasmose pulmonar aguda: relato de uma microepidemia diagnosticada por métodos imunológicos .....   | <b>164</b> |
| <b>Menção Honrosa:</b> Óbitos e internações por tuberculose não notificados no Sinan: acesso ao tratamento e qualidade do sistema no município do Rio de Janeiro.....   | <b>168</b> |
| <b>Menção Honrosa:</b> Perfil de prescrição de anti-hipertensivos em unidades de saúde do SUS - resultados de intervenções farmacêuticas .....  | <b>173</b> |

# APRESENTAÇÃO

O estímulo à pesquisa, o fomento de recursos humanos em ciência, tecnologia e inovação em saúde e a difusão do conhecimento produzido são subsídios para melhorar a saúde da população e superar desigualdades regionais, não por acaso princípios da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS) - parte integrante da Política Nacional de Saúde.

Ainda como estratégia da PNCTIS, está a criação de prêmios de incentivo para colaborar para a sustentação e o fortalecimento do esforço nacional de desenvolvimento científico e tecnológico. Nesse contexto, desde a criação do Prêmio de Incentivo em Ciência e Tecnologia para o SUS, em 2002, 198 trabalhos já foram premiados, sendo que 165 receberam menção honrosa e 33 receberam prêmios em dinheiro, consolidando o compromisso do Ministério da Saúde de incentivar a produção científica com potencial de utilização no Sistema Único de Saúde.

## *Prêmio chega a sua oitava edição*

Em 2009, foi mantida a categoria especial de incorporação de conhecimentos científicos, criada em 2008 em comemoração aos 20 anos do SUS, além da manutenção das outras quatro categorias presentes nas outras edições: doutorado, mestrado, trabalho científico publicado e monografia de especialização/residência.

No total, foram efetuadas 455 inscrições, 391 em consonância com os pré-requisitos do edital, avaliadas, na primeira fase, por cerca de 200 pareceristas *ad hoc*, e por Comissão Julgadora na segunda fase, formada por representantes de diversas instituições:

## *Premiações*

Entre os 97 trabalhos aprovados para segunda fase, em assuntos variados, cinco foram premiados em dinheiro e 25 foram premiados com menções honrosas.

A população brasileira tem um alto nível de diversidade genômica e extensa miscigenação, com particularidades em cada estado brasileiro. Por isso, o trabalho premiado na categoria doutorado buscou identificar e avaliar a associação entre variantes de genes metabolizadores de drogas com a ocorrência de efeitos adversos hepáticos em pacientes sob tratamento anti-tuberculose. A identificação de marcadores genéticos que possam prever a resposta à determinada droga pode auxiliar a avaliação de drogas e a modificação de condutas terapêuticas e dosagens. Esse trabalho, intitulado "Influência da variabilidade genética humana dos genes NAT2, CYP2, GSTM1 e GSTT1 na ocorrência de

reações adversas hepáticas induzidas pela isoniazida em pacientes com tuberculose ativa”, foi concluído, em 2009, por Raquel Lima de Figueiredo Teixeira. Com experiência na área de genética - ênfase em genética humana e médica-, Raquel é pesquisadora adjunta da Fundação Oswaldo Cruz, instituição onde fez o seu doutorado.

Com o objetivo de melhorar a promoção de saúde na assistência pré-natal, o trabalho premiado na categoria mestrado subsidiou a criação de cartilha educativa, destinada à utilização no SUS, levando em consideração demandas das gestantes e seus contextos sociais e culturais. Para produzir essa cartilha, o trabalho envolveu profissionais de saúde, de comunicação e teve a colaboração dessas gestantes. Descrito em detalhes, o processo de criação da cartilha pode, também, ser utilizado para confecção de outros materiais educativos. A autora da pesquisa, Luciana Magnoni Reberte, concluiu seu mestrado em enfermagem, “Celebrando a vida: construção de uma cartilha educativa para gestantes”, em 2008. Atualmente, Luciana está com o doutorado em andamento e é membro do Grupo de Pesquisa Núcleo de Assistência para o Autocuidado da Mulher da Escola de Enfermagem (NAAM) da USP.

Na categoria trabalho publicado, foi relatada a experiência de planejamento de um índice de condições de vida e saúde, que superasse as limitações dos tradicionais índices sintéticos, como o IDH – Índice de Desenvolvimento Humano – e pudesse reconhecer as desigualdades de condições de vida e saúde, a partir da reflexão sobre a complexidade da realidade de saúde e doença no país, contribuindo para o planejamento no SUS. Com o título “Diferenciais intermunicipais de condições de vida e saúde: construção de um indicador composto”, o trabalho foi publicado na Revista de Saúde Pública pela pesquisadora Olinda do Carmo Luiz, doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), onde é pesquisadora do Departamento de Medicina Preventiva. Olinda Luiz é, também, professora visitante da Faculdade de Medicina do ABC, credenciada no programa de pós-graduação em ciências da saúde

Pensando nas populações que vivem em condições sócioeconômicas desfavoráveis, expostas aos riscos de manejo e gerenciamento de resíduos sólidos, o trabalho premiado na categoria de monografia de especialização propôs protocolo operacional voltado para a atenção primária em saúde, em uma tentativa de oferecer estratégias para orientar a atuação de membros das equipes de Saúde da Família. O trabalho “Protocolo de Atenção à Saúde de Pessoas Expostas ao Manejo Inadequado de Resíduos Sólidos: um caminho para a estratégia de saúde da família” é fruto da especialização em residência médica de Rômulo Fernandes Augusto Filho. O autor tem experiência em medicina de família e comunidade, além de desenvolver atividades como preceptor da Residência em Medicina de Família e Comunidade do Sistema Municipal de Saúde-Escola (SMSE) de Fortaleza.

Focado na área de saúde ocular, o trabalho premiado por sua aplicabilidade ao SUS seguiu os propósitos de promover, na perspectiva de inclusão social, a prevenção, a reabilitação precoce e a proteção à saúde infantil. Na comunidade médica, profissional e acadêmica e na população em geral, foram desenvolvidas ações de divulgação de métodos de prevenção e diagnóstico, baseados no Teste de Reflexo Vermelho, um teste simples, capaz de identificar a presença de diversas enfermidades visuais. O premiado nessa categoria, Pedro Jorge Caldas Magalhães, possui mestrado e doutorado em Farmacologia – área na qual tem ampla experiência - pela Universidade Federal do Ceará (UFC), onde é professor adjunto e integra o corpo docente de programas de pós-graduação. É, também, tutor do grupo do Programa de Educação Tutorial do Curso de Medicina na mesma instituição.

# ENTREVISTAS

A valorização de pesquisadores e suas pesquisas foi um dos ideais de criação do Prêmio. Aproximar as áreas de ciência, tecnologia e saúde, em consonância com um canal direto com os pesquisadores, pode incrementar o processo de definição de prioridades e políticas do Ministério da Saúde, para produzir e aplicar resultados de pesquisas voltados para a população.

Nesse contexto, foram feitas entrevistas com os vencedores, em cada categoria, uma oportunidade de descobrir um pouco mais sobre suas motivações para iniciar as pesquisas, seus objetivos, bem como o impacto gerado pelos resultados e os possíveis desdobramentos.

## CATEGORIA INCORPORAÇÃO DE CONHECIMENTOS CIENTÍFICOS AO SUS

O coordenador do projeto premiado na categoria Incorporação de Conhecimentos Científicos ao SUS - Divulgação e treinamento do Teste do Reflexo Vermelho em recém-nascidos como estratégia política em defesa da saúde ocular infantil no Ceará -, Pedro José Caldas Magalhães, explicou que o grupo do Programa de Educação Tutorial (PET) do curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará foi procurado pelo Centro de Aperfeiçoamento Visual Islane Verçosa (CAVIV), quando estava aberto edital sobre determinantes de saúde de pessoas com deficiência, ainda em 2006. O CAVIV buscava, então, um parceiro para construir e apresentar proposta para esse edital: “Seria uma excelente oportunidade de realizar atividades fora das salas de aula, cuja característica era contemplar, de forma indissociável, os três grandes eixos da Universidade: o ensino, a pesquisa e a extensão”.

Para Pedro Magalhães, a simplicidade da ideia, do método e da estrutura necessária para aplicação do teste revela a contribuição da pesquisa ao SUS: “É um teste de triagem, simples, rápido, barato, não invasivo, mas com grande sensibilidade para detectar precocemente diversas enfermidades importantes, inclusive o câncer ocular”, completou. Nesse contexto, está a importância de tornar o teste obrigatório: “O ônus ao Estado é mínimo para realizar o procedimento, mas será significativo se um indivíduo, não tendo sua disfunção visual percebida em tempo adequado à intervenção terapêutica, for levado à invalidez ainda na infância, fato que diminuirá suas possibilidades de fazer parte da população economicamente ativa. Além disso, tira-se dele um dos sentidos

mais importantes da fisiologia humana, a visão, diminuindo sua qualidade de vida”. A implantação do método na rotina dos profissionais de saúde permite a detecção precoce de doenças degenerativas graves e pode devolver ao paciente a possibilidade de continuar a vida normalmente.

## CATEGORIA TRABALHO CIENTÍFICO PUBLICADO

A decisão de concorrer ao Prêmio veio após o recebimento de material de divulgação por diversas fontes: “Conhecemos o Prêmio de Incentivo em C & T e sua importância há alguns anos, no entanto, só agora o grupo concordou que tínhamos um trabalho competitivo”, explicou Olinda Luiz, uma das autoras do artigo premiado: Diferenciais intermunicipais de condições de vida e saúde: construção de um indicador composto.

O trabalho é um dos resultados do Projeto Financiamento do Sistema de Saúde no Brasil e a Busca da Equidade, desenvolvido pelo Núcleo de Investigação em Serviços e Sistemas de Saúde (NISIS) do Instituto de Saúde da Secretaria de Estado de São Paulo. Composto por um grupo de pesquisadores, liderados por Luiza Sterman Heimann e Iracema Ester do Nascimento Castro, o Núcleo vem desenvolvendo, há alguns anos, pesquisa na área de gestão e organização de serviços de saúde em parceria com gestores das três esferas de Governo e com algumas instituições internacionais, como o *International Development Research Center (IDRC)*, do Canadá, que financiou o projeto em conjunto com o Ministério da Saúde e o Instituto Polis.

O artigo premiado teve por objetivo apresentar o Índice de Condições de Vida e Saúde e propor um parâmetro de base epidemiológica para o planejamento, compondo critério estruturado na concepção de equidade para o repasse de recursos financeiros ao SUS.

## CATEGORIA TESE DE DOUTORADO

A ganhadora na categoria Doutorado com o trabalho Influência da variabilidade genética humana dos genes NAT2, CYP2, GSTM1 e GSTT1 na ocorrência de reações adversas hepáticas induzidas pela isoniazida em pacientes com tuberculose ativa, Raquel Lima de Figueiredo Teixeira, tomou conhecimento da ciência da farmacogenética e suas aplicações a partir de seu orientador, Adalberto Rezende Santos. Em 2002, ao retornar ao Brasil depois de um congresso inter-

nacional em Portugal onde descobriu essa linha de pesquisa, Adalberto percebeu que poderia aplicá-la à pesquisa com tuberculose, sua área de atuação, devido à existência de efeitos colaterais durante o tratamento da infecção por tuberculose: “Quando eu entrei no Laboratório de Biologia Molecular Aplicada a Micobactérias, no Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz, ele me ofereceu como linha de pesquisa para meu doutoramento”, explicou Raquel Teixeira.

Para Raquel, o potencial de contribuição da pesquisa para o SUS é extenso, desde a aplicação de uma medicina personalizada – medicamento correto para a pessoa correta na dosagem correta -, evitando o surgimento de efeitos colaterais para o indivíduo durante a quimioterapia; até a diminuição do custo financeiro do MS no tratamento de tuberculose, por exemplo, em enfermidades que ocorrem em decorrência da toxicidade da medicação, como hepatite medicamentosa.

Por meio do trabalho, já foi depositada patente nacional no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) e no *Patent Cooperation Treaty (PCT)*, para internacionalização em mercados a serem definidos. Raquel acredita que, se alguma empresa – do Governo ou privada – tiver interesse em desenvolver o kit, a contribuição para o SUS será de fato efetiva.

### CATEGORIA TESE DE MESTRADO

O interesse pela temática de gravidez só aumentou durante a especialização em enfermagem obstétrica. Ganhadora na categoria Mestrado, com o trabalho *Celebrando a vida: construção de uma cartilha educativa para gestantes*, Luciana Magnoni Reberte, já na faculdade, desenvolveu projeto de iniciação científica para promoção do bem-estar de gestantes e seus acompanhantes, com uma perspectiva participativa, por meio da qual os participantes podiam demonstrar suas necessidades, com relação a desconfortos físicos, emocionais, além de obter informações. “Desde o início do trabalho, foi possível perceber a riqueza das informações geradas pelo grupo, o que me levou a imaginar que a produção de um material educativo pudesse contribuir para levar os benefícios produzidos neste grupo a um maior número de gestantes”.

Na confecção da cartilha educativa, a proposta foi expressar o valor da gestante como cidadã, detentora de direitos, com acesso a uma assistência de qualidade e aos benefícios disponíveis pelo SUS e serviços públicos de outros setores. Além de fornecer informações de qualidade, houve a preocupação de adequar a cartilha à realidade de vida das gestantes e aos serviços de saúde, fazendo a ponte entre conhecimento científico e saber popular.

A expectativa de Luciana é que a cartilha possa contribuir para um atendimento de qualidade às gestantes, com o potencial de subsidiar suas escolhas, além dos recursos fornecidos pela assistência pré-natal e pela comunidade: “É necessário ter o apoio financeiro de instituições públicas de saúde ou empresas privadas para impressão das cartilhas”, acrescentou Luciana.

## **CATEGORIA MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO**

O trabalho vencedor na categoria de Monografia de Especialização - Protocolo de Atenção à Saúde de Pessoas Expostas ao Manejo Inadequado de Resíduos Sólidos: Um Caminho para a Estratégia de Saúde da Família - nasceu logo que seu autor, Rômulo Fernandes Augusto Filho, começou a cursar a Residência em Medicina de Família e Comunidade no bairro Pirambu, em Fortaleza, com o pensamento de abordar assuntos de saúde ambiental, especialmente resíduos sólidos. Segundo o autor, o interesse surgiu, em grande parte, devido às condições de vida e moradia das pessoas da área, consideradas insalubres: “O lixo ocupa um papel central no panorama de exclusão a que essas pessoas são submetidas”. “Outro motivo foi a percepção de que as pessoas gostariam que aquela situação fosse diferente e que a partir de suas próprias experiências poderiam vivenciar situações e condições de vida melhores”, acrescentou.

Para Rômulo Filho, a pesquisa proporciona um instrumento para profissionais de saúde, especialmente os que trabalham em áreas periféricas das cidades brasileiras, subsídio para a atuação em questões relacionadas aos resíduos sólidos, incluindo ações de diagnóstico de situações de risco e vulnerabilidade, definição de papéis dos membros da equipe de Saúde da Família, desenvolvimento de ações de cunho intersetorial e, ainda, questões como participação da comunidade e criação de indicadores de saúde ambiental para monitoramento de ações e tomada de decisões.

# COMISSÃO JULGADORA

Alfredo Schechtman (Decit/SCTIE/MS)  
Eliane de Brito Bahruth (Finep)  
Elza Helena Krawiec (SVS/MS)  
Fernando Passos Cupertino de Barros (Conass)  
Gilberto Hauagen Soares (Finep)  
Helio Cesar Salgado (Fesbe)  
Hillegonda Maria Dutilh Novaes (Abrasco)  
Ivarne Luis dos santos Tersariol (SBPC)  
José Renan da Cunha Melo (Capes)  
Juliana Araújo Pinheiro (Decit/SCTIE/MS)  
Leonor Maria Pacheco Santos (Decit/SCTIE/MS)  
Maria Rebeca Otero Gomes (Unesco)  
Monica Angélica Carreira Fragoso (Decit/SCTIE/MS)  
Neli Muraki Ishikawa (SAS/MS)  
Raquel de Andrade Lima Coelho (CNPq)  
Rosa Castalia França Ribeiro Soares (Funasa)

## ***Pareceristas ad hoc***

Acácio Alexandre Pagan  
Adriana Bugno  
Adriana Fernandes da Silva  
Adriana Gradela  
Airton Monza da Silveira  
Airton Tetelbom Stein  
Alaneir de Fátima dos Santos  
Alcindo Antônio Ferla  
Alcindo José Rosa  
Alessandro Leite Cavalcanti  
Alexandre Ricardo de Oliveira  
Alexandre Sherlley Casimiro Onofre  
Alice Maria Costa Martins  
Aline Aparecida Monroe  
Aline Winter Sudbrack  
Almira Alves dos Santos  
Altacílio Aparecido Nunes  
Amandio Aristides Rihan Geraldês  
Amilcar Sabino Damazo

Ana Amélia Moreira Lira  
Ana Cristina Brito Arcoverde  
Ana Heloneida de Araújo Morais  
Ana Karina Bezerra Pinheiro  
Ana Kelve de Castro Damasceno  
Ana Lúcia Cardoso Kirchhof  
Ana Luiza D'Ávila Viana  
Ana Maria Fontenelle Catrib  
Ana Paula Fernandes Barbosa  
Ana Paula Fukushiro  
Ana Paula Negreiros Nunes Alves  
Ana Paula Soares Gondim  
Ana Valeria Machado Mendonca  
Ana Virginia de Melo Fialho  
André Falcão Pedrosa Costa  
Andrea Gomes Linard  
Andrea Pereira Regner  
Andréa Silvia Walter de Aguiar  
Andreas Kohler  
Andréia Buffon  
Angela Scarparo Caldo Teixeira  
Angela Tamiko Sato Tahara  
Antônio Aldo Melo Filho  
Antônio Luiz Barbosa Pinheiro  
Antonio Marcos Tosoli Gomes  
Antonio Ricardo Calazans Duarte  
Anuska Irene de Alencar  
Anyá Pimentel Gomes Fernandes Vieira  
Aparecido Osdimir Bertolin  
Araceli Verónica Flores Nardy Ribeiro  
Aurelio Pessoa Picanço  
Beatriz Regina Lara dos Santos  
Bernardo Galvão Castro Filho  
Bianca Borsatto Galera  
Bibiana Verlindo de Araujo  
Camilo Adalton Mariano da Silva  
Carísi Anne Polanczyk  
Carla Helena Augustin Schwanke  
Carla Soraya Costa Maia  
Carlito Lopes Nascimento Sobrinho  
Carlos Alberto Dias  
Carlos Antonio Caramori  
Carlos Graeff Teixeira  
Cecilia Dias Flores

Celene Maria Longo da Silva  
Célio Fernando de Sousa Rodrigues  
Cezar Augusto Casotti  
Cibele Velloso Rodrigues  
Clareci Silva Cardoso  
Claudia Maria Dornelles da Silva  
Cláudia Regina Fernandes  
Cláudio Corá Mottin  
Cleide Carneiro  
Clélia Albino Simpson  
Cornelis Johannes Van Stralen  
Cristiane Divan Baldani  
Dalia dos Prazeres Rodrigues  
Daniel Pens Gelain  
Daniel Prá  
Daniel Weingaertner  
Daniela Riva Knauth  
Daphne Rattner  
Delba Fonseca Santos  
Denis Martinez  
Denise Bueno  
Denise Wanderlei Silva  
Desirée de Vit Begrow  
Diana Célia Sousa Nunes Pinheiro  
Djacyr Magna Cabral Freire  
Dulcinéa Blum Menezes  
Eduardo Martins Netto  
Elenice Moreira Lemos  
Elizabeth Cristina Fagundes de Souza  
Elomar Christina Vieira Castilho Barilli  
Erica Chimara  
Eustáquio Claret dos Santos  
Evandro José Cesarino  
Evania Luiza de Araújo  
Fabian Calixto Fraiz  
Fabiane do Amaral Gubert  
Fábio Mícolis de Azevedo  
Fátima Luna Pinheiro Landim  
Flávia Marini Paro  
Flávio de Freitas Mattos  
Flávio Magajewski  
Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui  
Giliana Betini  
Giorgio Adriano Paskulin

Guilherme Augusto de Freitas Fregonezi  
Hermano Albuquerque de Castro  
Isabel Cristina Andreatta Lemos Paulo  
Isabela Cardoso de Matos Pinto  
Ivana Teresinha Corrêa de Oliveira  
Ivis Emília de Oliveira Souza  
Jacqueline Oliveira Silva  
Jane Dullius  
João Bosco Siqueira Júnior  
Joice Mara Cruciol e Souza  
Joice Neves Reis Pedreira  
Jones Bernardes Graceli  
José Artur Bogo Chies  
José Iturri  
José Júlio Costa Sidrim  
Juarez Pereira Furtado  
Katia Regina Da Silva  
Lia Lusitana Cardozo De Castro  
Lílian Miranda Bastos Pacheco  
Lilian Regina Macelloni Marques  
Lorena Barbosa Ximenes  
Lucia Campos Pellanda  
Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat  
Luciana Kind do Nascimento  
Luciano Castro  
Luis Eugenio Portela de Souza  
Luiz Augusto Nascimento  
Luiz Felipe Pinto  
Luiz Gonzaga Porto Pinheiro  
Luiza Jane Eyre de Souza Vieira  
Mara Regina Knorst  
Marcelino José Jorge  
Marcelo Fabiano Gomes Boriollo  
Márcia Cançado Figueiredo  
Márcia Ferreira Teixeira Pinto  
Márcia Helena Freire Orlandi  
Marcia Radanovic  
Marcos Azeredo Furquim Werneck  
Maria Cicera dos Santos de Albuquerque  
Maria Cristina Teixeira Cangussu  
Maria do Carmo Barros de Melo  
Maria do Carmo Matias Freire  
Maria Fernanda Branco de Almeida  
Maria Goretti Rodrigues de Queiroz

Maria Isabel Barros Bellini  
Maria Luiza Brito de Sousa Atta  
Mariangela Leal Cherchiglia  
Marisa Dreyer Breitenbach  
Marli Matiko Anraku de Campos  
Marta Chagas Monteiro  
Martinho Campolina Rebello Horta  
Mercedes Gabriela Ratto Reiter  
Moisés Goldbaum  
Mônica De Castro Maia Senna  
Monica Fragoso  
Neilton Araujo de Oliveira  
Nilce Barril  
Nilzemar Ribeiro de Souza  
Nina Cláudia Barboza da Silva  
Patricia Maria Pereira de Araújo Zarzar  
Paulo Cesar de Almeida  
Paulo Henrique Godoy  
Paulo Ricardo Gazzola Zen  
Pedro Dall' Ago  
Pedro Luiz Tauil  
Rafael Guerra Lund  
Renato Abdala Karam Kalil  
Ricardo Bentes de Azevedo  
Rita Cristina de Souza Santos  
Rodolfo de Paula Vieira  
Rodrigo Gurgel Gonçalves  
Rodrigo Otávio Moretti Pires  
Rogério Lessa Horta  
Rozangela Maria de Almeida Fernandes Wyszomirska  
Sayuri Tanaka Maeda  
Silvânia Vaz de Melo Mattos  
Sílvia Regina Ferreira Gonçalves Pereira  
Soraya Neves Marques Barbosa dos Santos  
Stela Maris Aguiar Lemos  
Suely Meireles Rezende  
Suzane Beatriz Frantz Krug  
Suzanne Jacob Serruya  
Tatiana Pereira Cenci  
Ticiano Gomes do Nascimento  
Tirzah Braz Petta Lajus  
Ulysses Panisset  
Vitória Solange Coelho Ferreira  
Viviane Martins da Silva

Walfrido Kühl Svoboda  
Warley Dias Siqueira Mendes  
Wellington Barros da Silva  
Wolnei Caumo

Categoria:

**INCORPORAÇÃO DE  
CONHECIMENTOS CIENTÍFICOS AO  
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS**

# TRABALHO PREMIADO

INCORPORAÇÃO DE CONHECIMENTOS CIENTÍFICOS AO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS

## DIVULGAÇÃO E TREINAMENTO DO TESTE DO REFLEXO VERMELHO EM RECÉM-NASCIDOS COMO ESTRATÉGIA POLÍTICA EM DEFESA DA SAÚDE OCULAR INFANTIL NO CEARÁ

**Autores:** Pedro Jorge Caldas Magalhães e Islane de Castro Verçosa (orientadores) / Grupo PET-Medicina da Universidade Federal do Ceará / CAVIV; Fortaleza, Ceará.

**Revista:** XXIII Reunião Anual Federação das Sociedades de Biologia Experimental – FeSBE 2008

**Contato:** [pjcmagal@ufc.br](mailto:pjcmagal@ufc.br)

### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

O trabalho a seguir se justifica pelas atividades desenvolvidas na área de saúde ocular, com foco nos serviços integrantes da rede de atenção à saúde de pessoas com deficiência visual, a fim de promover, na perspectiva da inclusão social, a possibilidade de prevenção, reabilitação precoce e, principalmente, a proteção à saúde infantil, evitando os agravos que determinam o aparecimento dessas deficiências. Essa iniciativa foi baseada em resolução da Organização Mundial de Saúde (OMS) como consequência da 59ª Assembléia Mundial de Saúde (WHA 59.25) ocorrida em maio de 2006 em Genebra. À época, estimava-se a existência de cerca de 161 milhões de pessoas com disfunções visuais no mundo, sendo 37 milhões destas consideradas cegas. Deste contingente, 75% dos casos poderiam ser evitáveis ou curáveis. Nossa iniciativa procurou incluir formalmente a prevenção à cegueira e à incapacidade visual junto ao sistema de atenção à saúde no estado do Ceará, por meio da apresentação de proposta de legislação específica ao parlamento cearense, viabilizando a participação direta do poder público nessas ações, a exemplo do que já acontece em outros estados da Federação como São Paulo e Rio de Janeiro. Desenvolvemos também ações de divulgação na comunidade médica profissional, acadêmica e mesmo na população leiga, do método de prevenção e diagnóstico baseado no Teste do Reflexo Vermelho (TRV, também conhecido como Teste do Olhinho). É considerado método simples e acessível que pode ser implantado na rotina de qualquer maternidade. De acordo com a Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica, o exame deve ser adotado

de tal forma que sua realização se faça ainda antes da criança receber alta da maternidade e, repetidamente, nas consultas de puericultura.

## ***Introdução***

A OMS recomenda o desenvolvimento de ações de cunho institucional que sejam destinadas às deficiências visuais, incluindo-as na atenção primária, e que estimulem a formação de cooperação entre setor público, organizações não-governamentais e o setor privado para a eliminação dos casos de cegueira evitável através de formação de redes de cooperação. O “Projeto Teste do Olhinho” foi realizado numa parceria entre o Programa de Educação Tutorial (PET) do curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC), o Centro de Aperfeiçoamento Visual Islane Verçosa (CAVIV), a Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica, o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, no período de março de 2007 a dezembro de 2008. A idéia central do Projeto é a de difundir a realização do TRV através de capacitações teórico-práticas realizadas junto aos profissionais de saúde lotados em maternidades-pólo e de equipes de Saúde da Família do interior do Estado do Ceará. Apesar da simplicidade para sua realização, o TRV é capaz de identificar a presença de diversas enfermidades visuais como a Catarata Congênita e outras Leucocorias, assim como a Retinopatia da Prematuridade, o Glaucoma Congênito, o Retinoblastoma, a Doença de Coats, a Persistência Primária do Vítreo Hiperplásico - PVPH, Descolamento de Retina, Hemorragia Vítreo, Uveíte (Toxoplasmose, Toxocaríase), Leucoma e Altas Ametropias. O TRV é realizado com um aparelho de fácil manuseio – o oftalmoscópio direto – sendo possível verificar alterações precoces da visão e das estruturas oculares.

## ***Objetivos***

Divulgar e implantar, para as equipes profissionais dos hospitais públicos de referência do estado do Ceará, a realização do TRV em recém-nascidos; coletar casos de reflexos anormais para proposição de iniciativas de vigilância epidemiológica de doenças congênitas da visão; avaliar a cobertura alcançada pelo ‘Projeto Teste do Olhinho’ no treinamento de profissionais nos hospitais de referência do interior cearense quanto ao emprego do TRV; propor a institucionalização de caráter obrigatório da realização do procedimento no diagnóstico de oftalmopatias infantis, causas preveníveis de cegueira.

## *Metodologia*

Num primeiro momento, foi realizado treinamento dos participantes do projeto em diferentes hospitais de Fortaleza como a Maternidade-Escola Assis Chateaubriant e Hospital Geral de Fortaleza. O projeto desenvolveu-se através da formação de equipes constituídas por estudantes do Programa de Educação Tutorial e profissionais das outras instituições participantes. Nessa etapa, além da produção de material de divulgação, foi realizada capacitação teórico-prática com discussão dos aspectos relacionados à importância da realização do teste, os detalhes da execução técnica como a luminosidade adequada do ambiente e a adaptação da criança à intensidade de luz para melhorar a visualização do reflexo no olho da criança sem a necessidade de dilatação da pupila. Num segundo momento, a estratégia utilizada foi a seleção dos principais hospitais do interior do Ceará para as visitas das equipes treinadas para coleta de dados. Utilizamos os critérios da Secretaria Estadual de Saúde que divide o Ceará em 23 microrregiões representadas por espaços territoriais compostos por um conjunto de municípios com características de integração e interdependência. Em cada uma dessas microrregiões existe um Hospital-Pólo, considerado o centro de referência hospitalar da região. Em sua maioria, são de acesso gratuito aos usuários e, ao todo, atendem à população de 175 municípios, desconsiderados apenas os da região metropolitana de Fortaleza, ligados à capital. Foram visitados os municípios de Aracati; Barbalha; Baturité; Camocim; Canindé; Cascavel; Crateús; Crato; Icó; Iguatu; Ipú; Itapipoca; Juazeiro do Norte; Limoeiro do Norte (02 hospitais-pólo); Maranguape; Quixadá; Quixeramobim; Russas; Tauá; Tianguá; Sobral e Viçosa do Ceará. As equipes visitadoras foram formadas por 04 pessoas e tiveram caráter de divulgação e treinamento das equipes de profissionais que trabalhavam no setor materno-infantil desses hospitais, no sentido de treinar e divulgar a importância da realização do TRV nos recém-nascidos. Na oportunidade da visita, cada unidade hospitalar recebeu um aparelho oftalmoscópio direto, por meio do qual foi mantida a realização do exame naquela unidade em período posterior à saída da equipe de divulgação. Ao todo, foram percorridos aproximadamente 6.400 km em viagens, equivalente ao percurso de uma viagem de carro do trecho Fortaleza-Curitiba-Fortaleza. Foram aplicados questionários sócio-educativos para avaliar a prevenção, a incidência e o tratamento da Catarata Congênita e outras Leucocorias no Estado do Ceará. Também foram realizadas visitas de treinamento e divulgação do teste do olhinho junto aos estudantes de vários cursos de Medicina do Ceará. Finalmente, buscamos contato com a Assembléia Legislativa para criar legislação específica acerca da obrigatoriedade para realização do Teste do Reflexo Vermelho em todo o Estado do Ceará.

## **Resultados**

Os estudantes do grupo PET foram devidamente treinados e capacitados na realização e divulgação da técnica do exame e mantêm a prática em suas rotinas. O grupo tornou-se uma referência nesse tipo de trabalho dentro da Faculdade de Medicina à qual pertence, como evidenciado pela incorporação de atividades de ensino relacionadas ao TRV junto às disciplinas de Neonatologia e Obstetrícia, Pediatria e Cirurgia Pediátrica, além do módulo de Oftalmologia. Também pode ser destacada a atuação dos estudantes do grupo junto aos colegas de outras escolas médicas, especialmente nas cidades de Sobral e Barbalha, de acordo com as atividades de orientação e treinamento realizadas nessas localidades. Mais de 250 alunos de Medicina também foram treinados ao longo desses dois anos de execução do projeto. Com relação às atividades realizadas nos hospitais de todos os municípios visitados, tivemos a oportunidade de capacitar um total de 266 profissionais, sendo 65 médicos, 117 enfermeiros, 72 técnicos/auxiliares de enfermagem, 12 outros profissionais de saúde (farmacêuticos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos). O TRV foi realizado com oftalmoscópio direto em todos os recém-nascidos desses hospitais na ocasião da visita das equipes. Contabilizamos 1.066 crianças catalogadas, que tiveram o exame realizado, o que equivale a uma média de aproximadamente 50 crianças por cada hospital visitado. Dessas, tivemos 06 casos de alteração do Teste do Reflexo Vermelho e, de forma surpreendente, 04 delas com diagnóstico de retinoblastoma. Por iniciativa de um parlamentar, foi submetido um projeto de lei à Assembléia Legislativa do Estado do Ceará no início de 2007 (PL-08/2007). Para adequar o projeto às normas da Constituição Estadual do Ceará, o Projeto de Lei foi transformado em Projeto de Indicação (PI 19/2007), aprovado em plenário no dia 30/05/2007. Após ter tramitado pelo Gabinete do Governador, atualmente encontra-se registrado com o número PI-20/9 tendo sido aprovado em plenário em maio de 2009.

## **Conclusão**

Sob a óptica educacional, as ações educativas relacionadas à saúde ocular podem ser incrementadas nas escolas médicas e os estudantes, futuros profissionais, respondem bem à incorporação da atividade em suas rotinas. Essa conclusão é extensiva aos profissionais de saúde das instituições hospitalares. Além disso, essa atividade não deve ficar restrita apenas ao âmbito dos hospitais e maternidades, mas deve ser estendida ao Programa de Saúde da Família. Sob a óptica da pesquisa realizada, os resultados ressaltam a importância da realização do TRV como forma eficaz de prevenção à cegueira e no diagnóstico precoce de enfermidades graves como o retinoblastoma, tumor maligno de maior frequência na infância. Estima-se que esse tumor é o responsável

por 11% dos casos de câncer no primeiro ano de vida (Young et al. Retinoblastoma. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1995. p.73-7). Todos os casos encontrados em nosso estudo foram encaminhados a um especialista para tratamento cirúrgico, 03 na cidade de Fortaleza e 01 na cidade de Barbalha. Portanto, podemos concluir que a incidência desse tipo de enfermidade é mais alta do que a encontrada em outros países. Em termos gerais, estima-se que o retinoblastoma seja um tumor relativamente incomum, ocorrendo numa proporção de 1:15.000 a 1:20.000 nascidos vivos. Nos EUA, aproximadamente 300 crianças e adolescentes menores que 20 anos de idade são diagnosticadas com a doença a cada ano. No Brasil, a notificação de dados sobre a incidência deste tumor é ainda desconhecida, havendo relatos de variações entre diversas regiões. Especialmente no estado do Ceará, este é o primeiro estudo que avalia a saúde ocular infantil no estado com abrangência em todas as microrregiões.

**Suporte financeiro:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

# MENÇÃO HONROSA

INCORPORAÇÃO DE CONHECIMENTOS CIENTÍFICOS AO  
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS

## IMPLEMENTAÇÃO DE PROTOCOLO DE RASTREAMENTO IMUNOHISTOQUÍMICO DE TUMORES PARA IDENTIFICAÇÃO DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

**Autores:** Patrícia Koehler-Santos<sup>1,2,3</sup>, Silvia Liliana Cossio<sup>1,2,3</sup>, Luise Meurer<sup>4</sup>, Flavo Beno Fernandes<sup>5</sup>, Rosane Paixão Schlatter<sup>6</sup>, João Carlos Prolla<sup>2,4</sup>, Patricia Ashton-Prolla<sup>1,3,6,7,8</sup>

**Afiliações:** 1Laboratório de Medicina Genômica, CPE-HCPA; 2Programa de Pós-Graduação em Ciências Gastroenterológicas-UFRGS; 3Instituto Nacional de Genética Médica Populacional, INAGEMP; 4Serviço de Patologia, 5Serviço de Patologia Clínica, 6Centro de Pesquisa Experimental e 7Serviço de Genética Médica-HCPA; 8Departamento de Genética-UFRGS

**Revistas:** Revista HCPA, volume 28 (supl 1), página 2  
Informativo Decit, 2009, v.4(8):8  
Revista HCPA, 2009, v.29(supl 1):290

**Contatos:** patriciakoehler\_bio@yahoo.com.br; pprolla@hcpa.ufrgs.br

### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

O câncer colorretal (CCR) é um dos tumores mais prevalentes em nosso meio, sendo registradas taxas de incidência de 13 casos novos para cada 100.000 homens e 15 casos novos para cada 100.000 mulheres no Brasil no ano de 2008. Apesar de sua alta incidência, o CCR é passível de prevenção e/ou tratamento curativo se lesões pré-malignas ou malignas em estágios iniciais forem identificadas. Cerca de 10% de todos os casos de câncer colorretal são hereditários e entre estes, aqueles determinados por mutações germinativas em genes do sistema MMR são os mais freqüentes. Portadores de mutações nestes genes têm risco significativamente aumentado de desenvolver câncer colorretal e outros tumores, caracterizando o fenótipo de síndrome de Lynch. A literatura preconiza que todo indivíduo diagnosticado com CCR antes dos 50 anos de idade e/ou com outras características sugestivas da Síndrome de Lynch (definidas pelos critérios de Bethesda) seja submetido a testes de rastreamento por imunohistoquímica ou análise molecular para diferenciação entre tumores esporádicos e hereditários. Nesse sentido, a correta identificação de indivíduos

de maior risco, especialmente aqueles em risco genético e seus familiares, é crucial para indicar corretamente as medidas profiláticas e/ou terapêuticas mais apropriadas. O conhecimento das peculiaridades de famílias regionais, quanto ao perfil clínico e molecular das diferentes formas de câncer hereditário será essencial para delineamento de condutas específicas de acompanhamento e manejo. A detecção precoce do câncer aumenta consideravelmente as chances de cura, sobrevida e qualidade de vida do paciente. Ademais, em casos suspeitos, a exclusão do perfil característico de câncer colorretal hereditário pelos mesmos testes de rastreamento do tumor evita intervenções desnecessárias, diminuindo significativamente o custo de acompanhamento destes pacientes e objetivando a informação de risco de novos tumores para o paciente e o risco de câncer para demais familiares. No Brasil, o rastreamento histomolecular do câncer colorretal para verificação do diagnóstico de Síndrome de Lynch não está disponível aos usuários do SUS.

## *Introdução*

O câncer colorretal está entre as 5 neoplasias mais prevalentes no Brasil, e o risco de desenvolver CCR ao longo da vida é 5% para a população em geral, mas 2-3 vezes maior em indivíduos com familiar de 1º grau com CCR. Este risco é muito maior nas síndromes hereditárias, que correspondem a 10% de todos os casos de CCR. A síndrome hereditária que mais comumente afeta o cólon e o reto é a Síndrome de Lynch (SL) ou Síndrome de Câncer Colorretal Hereditário Sem Polipose (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, HNPCC). Esta é uma doença de herança autossômica dominante com alta penetrância (80-90%), causada por mutações germinativas em um dos genes do sistema MMR (mismatch repair) de reparo do DNA (hMLH1, hMSH2, hMSH6 e PMS2). Portadores da SL têm alto risco de desenvolver CCR e outros tumores (sendo o mais comum o câncer de endométrio, seguido dos tumores de ovário, estômago, trato urinário, pâncreas, intestino delgado, trato hepatobiliar e/ou cérebro) em idade jovem (< 50 anos). A avaliação da história familiar é importante para a identificação desses indivíduos em risco, e muitas famílias podem ser identificadas pela forte história familiar de câncer (critérios de Amsterdam). No entanto, nem todos indivíduos com SL e mutações germinativas de MMR têm história familiar. Com isso, foram delineados critérios sugestivos do diagnóstico de SL chamados de critérios de Bethesda. A presença de pelo menos um destes critérios é indicação para rastreamento. As atuais recomendações internacionais de rastreamento incluem avaliação inicial do tumor com teste de instabilidade de microssatélites (IMS) ou imunohistoquímica (IHQ). Os resultados desses testes de rastreamento auxiliam na determinação de medidas importantes de prevenção de novos tumores, bem como de acompanhamento do paciente e seus familiares.

## **Objetivos**

Identificam-se três objetivos principais: (1) estabelecer protocolo imunohistoquímico em tumores de pacientes em risco para Síndrome de Lynch, utilizando um painel de quatro anticorpos específicos para detecção da expressão das principais proteínas do sistema MMR (mlh1, msh2, msh6 e pms2); (2) propor um fluxo de análise de tumores suspeitos de SL para diferenciação do CCR hereditário e esporádico; (3) determinar os custos dos diferentes processos do fluxo de análise proposto e a viabilidade de implantação no SUS.

## **Metodologia**

Pacientes com diagnóstico sugestivo de Síndrome de Lynch (história pessoal, familiar e/ou tumor com características que preenchem critérios de Bethesda) atendidos na rotina assistencial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foram submetidos ao teste imunohistoquímico para verificar a expressão gênica utilizando-se anticorpos monoclonais comercialmente disponíveis, específicos para os produtos protéicos dos principais genes do sistema MMR: Anti-MLH1 (clone 14), Anti-MSH2 (Clone FE11), Anti-MSH6 (Clone 44) e PMS2 (Clone A16-4). A detecção dos produtos gênicos foi realizada pelo método indireto de avidina-biotina-peroxidase, com visualização da reação antígeno-anticorpo com o cromógeno DAB (diaminobenzidina) e contra-coloração com hematoxilina. Como controle positivo em todos os casos foi utilizado o tecido normal adjacente ao tumor. Tumores desses pacientes também foram analisados pelo teste de instabilidade de microssatélites, no qual se utilizou oligonucleotídeos específicos para um painel de cinco marcadores (BAT-25, BAT-26, MONO-27, NR-21, NR-24), e pelo teste de análise de metilação dos promotores dos genes hMLH1, hMSH2 e hMSH6. Esses dois testes são complementares ao rastreamento inicial por imunohistoquímica, e podem ser usados para corroboração dos resultados. Uma vez estabelecido o protocolo laboratorial, foi realizada análise de custo e viabilidade de implantação mediante estudo da tabela de remuneração de exames do Sistema Único de Saúde.

## **Resultados**

O uso de um painel de quatro anticorpos demonstrou ser um método eficaz e de fácil realização como ferramenta inicial para investigar a integridade do sistema MMR em tumores de pacientes em risco para síndrome de Lynch. Os demais exames de rastreamento molecular que podem ser utilizados no processo de diferenciação do câncer colorretal hereditário e esporádico foram padronizados com sucesso, e foi estabelecido um fluxograma para realização

dos diferentes exames de rastreamento. Em relação às análises de custo, verificou-se que o SUS remunera exames de imunohistoquímica e que o custo de análise de tumores colorretais utilizando painel de anticorpos é compatível com transposição da tecnologia da pesquisa para a assistência, tendo um valor de R\$ 81,40 (para o painel completo de 4 anticorpos). A implementação do painel de imunohistoquímica para identificação de câncer colorretal hereditário na rotina assistencial para usuários do SUS no Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi aprovada pela Comissão de Laboratório da Instituição (COMLAB) e está prevista para o semestre 2009/II. O estudo de custos das outras duas técnicas de rastreamento molecular identificou o valor de R\$ 277,98 para IMS e de R\$ 228,96 para metilação de promotor de genes MMR. Em relação a estes dois últimos exames, apesar de custo competitivo em relação aos preços praticados em alguns poucos laboratórios comerciais brasileiros, ainda não estão contemplados na tabela do SUS, como a maioria dos exames diagnósticos de biologia molecular. Resultados dessa investigação foram apresentados em 3 eventos científicos nacionais: Semana Científica do HCPA (Revista HCPA, set.2008, v.28(supl1):2), Reunião MS-SCTIE-Decit/MCT-CNPq (Informativo Decit, abr 2009, v.4(8):8) e Semana Científica do HCPA (Revista HCPA, out.2009, v.29(supl1):290).

### ***Conclusão***

Imunohistoquímica é uma técnica de fácil realização e baixo custo que pode ser utilizada como primeira abordagem no rastreamento de pacientes em risco para Síndrome de Lynch. A utilização de um painel de 4 proteínas MMR incrementa consideravelmente a sensibilidade dessa técnica, resultando em um valor preditivo equivalente ao do teste de instabilidade de microssatélites para esses pacientes, que tem custo mais elevado e cuja realização não está ainda contemplada na tabela de exames do SUS. O uso rotineiro do painel de imunohistoquímica como ferramenta inicial para rastreamento de pacientes com CCR e suspeita clínica de Síndrome de Lynch auxiliará o atendimento clínico dos pacientes e a tomada de decisão em relação ao manejo e seguimento a longo prazo destes doentes. Atualmente, nenhuma instituição pública brasileira oferece este procedimento como auxílio para o diagnóstico histomolecular do câncer colorretal hereditário ao nível do SUS.

# MENÇÃO HONROSA

INCORPORAÇÃO DE CONHECIMENTOS CIENTÍFICOS AO  
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS

## INTERVENÇÃO EDUCACIONAL PARA PROMOÇÃO DO ALEITAMENTO MATERNO EM EQUIPES DO PROGRAMA SAÚDE DA FAMÍLIA

**Autores:** Antônio Prates Caldeira, Gizele Carmem Fagundes, Gabriel Nobre de Aguiar

**Instituição:** Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES

**Revista:** Revista de Saúde Pública (ISSN 0034-8910)

**Contato:** apc@viamoc.com.br

### *Justificativa e Aplicabilidade ao SUS*

Apesar de registros recentes na literatura científica de aumento dos índices de aleitamento materno, as condições ideais ainda estão distantes de serem alcançadas e justificam a aplicação de intervenções de baixo custo para estimular a prática da amamentação. Atividades de promoção, apoio e proteção ao aleitamento materno representam importantes estratégias para redução da morbimortalidade infantil, especialmente em países em desenvolvimento. As equipes de saúde da família ostentam uma condição privilegiada para atividades afins e são ícones da mais importante estratégia de atenção à saúde no Brasil nos últimos anos. A inserção na comunidade, o conhecimento dos mitos e tabus locais sobre o tema e o envolvimento de lideranças locais, representadas pelos agentes comunitários de saúde, propiciam maiores chances de êxito para atividades educativas. É preciso, pois, propiciar às equipes de saúde da família o conhecimento adequado que os proporcione segurança na transmissão de informações e os habilite para apoiar e oferecer o suporte necessário para as mães com dificuldades para amamentar. O presente trabalho apresenta uma experiência exitosa e de baixo custo especialmente desenvolvida para a promoção do aleitamento materno entre as equipes de saúde da família. Assim, existe imediata aplicabilidade da proposta, que se justifica pelo apelo social do tema e pela relevância dos resultados encontrados. As equipes de saúde da família atuam com real envolvimento da comunidade através dos agentes comunitários de saúde. Esse fato propicia a construção de uma rede de suporte e apoio à prática da amamentação, que se constrói gradualmente com modificação da cultura local. Deve-se destacar também que durante alguns

anos, os treinamentos na área de aleitamento materno foram negligenciados pelos profissionais de saúde em geral, o que gerou uma falta de informações e habilidades aos profissionais. Ainda que reconheçam a importância da prática, quase sempre faltam a esses profissionais o conhecimento técnico para abordar questões práticas como a adequação da pega, o ingurgitamento e as fissuras, entre outros problemas. A participação dos agentes comunitários de saúde parece ser fundamental no sucesso da iniciativa, pois são mais envolvidos com a comunidade e com atividades de promoção do aleitamento materno em suas funções habituais. A uniformização da comunicação entre todos os membros da equipe facilita a abordagem com a família e potencializa os resultados. Através da proposta apresentada, médicos, enfermeiros, técnicos e agentes de saúde passam a transmitir uma mesma mensagem de apoio e se constituem em uma sólida referência para as mães.

### *Introdução*

A amamentação é uma opção materna que envolve uma complexa interação de fatores sociais, econômicos, culturais e psicológicos. Nesse contexto, não deve ser desprezado também o papel incentivador dos serviços de saúde materno-infantis. Considerando os aspectos protetores do aleitamento materno sobre a morbi-mortalidade infantil, as iniciativas de promoção da prática devem ser consideradas prioritárias nas políticas de saúde voltadas para o cuidado infantil. O treinamento específico é fundamental para a efetividade do trabalho de promoção da amamentação, propiciando confiança para as equipes de saúde, o que facilita maior envolvimento nas atividades. A Iniciativa Hospital Amigo da Criança representa um marco fundamental em relação à promoção do aleitamento materno com efetiva participação dos serviços de saúde. A estratégia tem sensibilizado e mobilizado os profissionais de saúde na área hospitalar no sentido de uma verdadeira mudança de postura em prol do aleitamento materno. Questiona-se, todavia, o alcance das medidas adotadas nas instituições hospitalares sem um apoio efetivo das unidades básicas de saúde. Considerando-se o potencial de promoção do aleitamento materno de tais unidades, o Ministério da Saúde criou a Iniciativa Unidade Básica Amiga da Amamentação (IUBAAM). A iniciativa tem por objetivo a promoção, proteção e apoio ao aleitamento materno através da mobilização das equipes de cuidado primário para a adoção dos “Dez Passos para o Sucesso da Amamentação”, de forma similar à Iniciativa Hospital Amigo da criança. Os passos propostos são fruto de uma revisão sistemática sobre as intervenções conduzidas nas fases de pré-natal e acompanhamento do binômio mãe-filho que foram efetivas em estender a duração da amamentação. Foi criada também uma metodologia específica para capacitação das equipes e avaliação das unidades após treinamento.

## **Objetivos**

Considerando que a promoção do aleitamento materno representa uma ação primordial para as equipes de saúde do cuidado primário, o presente estudo teve como objetivo avaliar a efetividade da estratégia educacional Unidade Básica da Amamentação aplicada às equipes de Saúde da Família da área urbana de uma cidade de porte médio no Sudeste do Brasil.

## **Metodologia**

O município sede do estudo possui aproximadamente 350 mil habitantes e representa o principal pólo urbano da região. Existem, na cidade, três grandes hospitais e a rede básica de assistência conta com 15 centros de saúde e 35 unidades do Programa de Saúde da Família. Conduziu-se um ensaio clínico randomizado cujo objeto da intervenção foi a Unidade Básica do Programa de Saúde da Família. A intervenção proposta foi a capacitação das equipes na promoção do aleitamento materno, seguindo as normas do Ministério da Saúde para o credenciamento de tais unidades como Unidades Básicas Amigas da Amamentação. Essa proposta educacional consiste em um curso de 24 horas ao longo de uma semana, incluindo atividades interativas teórico-práticas. Foram eletivas as unidades básicas que estavam ativas e completas. Entre estas, 20 foram recrutadas aleatoriamente para o estudo, definindo-se randomicamente, metade delas para “intervenção” e metade como “controle”. Antes do início das atividades educativas, foram realizadas entrevistas com todas as mães de crianças menores de dois anos de idade residentes nas áreas de abrangência das unidades de saúde selecionadas para o estudo. Além da história da amamentação, foram abordadas variáveis referentes à história obstétrica e neonatal, variáveis socioeconômicas e demográficas. Todas as equipes sob intervenção receberam a capacitação de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde. O treinamento aconteceu em horário de trabalho, no Banco de Leite Humano do município, com atividades teóricas e práticas e foi operacionalizado através de equipe multiprofissional. Com o objetivo de manter um suporte para as equipes treinadas, foram realizadas, posteriormente, duas visitas às unidades de saúde, com discussão das principais dúvidas e orientações sobre atividades educativas. A partir da segunda visita, todas as unidades treinadas foram “credenciadas” como Unidades Básicas Amigas da Amamentação. O grupo controle não recebeu orientações ou treinamentos específicos sobre aleitamento materno no mesmo período. Após um ano do treinamento, todas as unidades alocadas no primeiro momento foram novamente abordadas. Entrevistas com as mães foram novamente realizadas, permitindo análise comparativa e avaliação de impacto da intervenção. A prevalência e a duração do aleitamento materno foram obtidas através da análise de so-

brevida. A comparação entre as curvas de sobrevivência obtidas antes e após a intervenção foi realizada através do teste log-rank. A equipe de entrevistadores foi formada a partir de seleção entre estudantes da graduação do curso de medicina e foi especialmente treinada para os procedimentos. O instrumento de coleta de dados foi previamente validado. O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

## ***Resultados***

Participaram do processo educacional 96 profissionais de saúde, sendo 20 médicos e enfermeiros e 86 profissionais de nível médio (auxiliares e agentes comunitários de saúde). Foram consolidadas 1423 entrevistas antes das intervenções educativas, correspondentes ao número de crianças identificadas na faixa etária de zero a dois anos de idade residentes e cadastradas nas equipes de saúde da família alocadas para a investigação (intervenção e controle). As principais características do grupo mostram que se trata de uma população carente, com limitado acesso aos bens de consumo e serviços em geral. Não foram observadas diferenças sócio-demográficas entre o grupo controle e o grupo intervenção. Decorrido o período de 12 meses após a realização das atividades educacionais, a população adscrita foi alocada novamente para investigações, tendo sido realizadas, nesse segundo momento, 1491 entrevistas com mães de crianças menores de dois anos de idade. Em ambos os inquéritos, as perdas ou recusas foram desprezíveis, pois todas as crianças eram cadastradas nas equipes e foram contatadas com auxílio do agente comunitário de saúde. As curvas de sobrevivência para o aleitamento materno exclusivo no momento anterior à introdução da iniciativa não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, quando comparadas através do teste log-rank ( $p=0,502$ ). Todavia, a comparação entre as curvas de sobrevivência para o aleitamento materno exclusivo após um ano de implantação da iniciativa realizada através do mesmo teste mostrou diferença estatisticamente significativa ( $p=0,001$ ). A duração mediana do aleitamento materno exclusivo era de 106 dias no grupo controle no primeiro momento e passou para 107 dias um ano após. No grupo de mães assistidas pelas equipes que foram capacitadas, a duração mediana da amamentação exclusiva passou de 104 dias para 125 dias.

## ***Conclusão***

A intervenção educacional para equipes de Saúde da Família como propõe a Iniciativa Unidade Básica Amiga da Amamentação mostrou ser uma estratégia efetiva e de baixo custo para sensibilizar esses profissionais, uniformizando as informações e assegurando melhoria dos indicadores de aleitamento materno

exclusivo para a população assistida. Os resultados do presente estudo recomendam uma ampla divulgação da Iniciativa Unidade Básica Amiga da Amamentação para as equipes de Saúde da Família, particularmente para as áreas onde ainda existem elevados coeficientes de morbidade e mortalidade infantis. Reitera-se, contudo, a necessidade de apoio e vigilância às equipes capacitadas para que se mantenham seguras em suas habilidades e conhecimentos para contínua promoção do aleitamento materno. As equipes de saúde da família têm as atividades de promoção de saúde como uma de suas principais atribuições. Quando atuam na promoção do aleitamento materno, apoiando, incentivando e assistindo as mães lactantes nas suas dificuldades, resgatam o verdadeiro conceito de saúde e propiciam melhor qualidade de vida para mães e filhos. Em municípios de médio e grande porte essas equipes estão estrategicamente localizadas em áreas periféricas da cidade, atendendo à população mais carente, propiciando uma assistência mais equânime em relação à educação em saúde e cuidados com o binômio mãe-filho. A experiência apresentada é, enfim, de baixo custo e facilmente replicável. Pelos dados obtidos, observa-se que a iniciativa assegura resultados positivos nos indicadores de aleitamento materno com potencial impacto sobre a saúde materno-infantil em geral.

# MENÇÃO HONROSA

INCORPORAÇÃO DE CONHECIMENTOS CIENTÍFICOS AO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS

## NEUROSCIENCE EDUCATION FOR HEALTH PROFESSION UNDERGRADUATES IN A CALL-CENTER FOR DRUG ABUSE PREVENTION

**Autores:** Helena Maria Tannhauser Barros, Vagner Santos, Claudia Mazoni, Denise C. M. Dantas, Maristela Ferigolo

**Revista:** Drug and alcohol Dependence 98 (2008) 270-274

**Contato:** helenbar@ufcspa.edu.br

### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

O manejo de usuários de drogas nos sistemas de saúde é crítico pela sua relevância epidemiológica, mas há deficiência no treinamento dos profissionais da saúde para a questão dos comportamentos aditivos. Há premência em determinar ações para o treinamento de graduandos e pós-graduandos em dependência química, pelo escalonamento do abuso de drogas no Brasil e pela associação entre uso de drogas e síndrome de imunodeficiência adquirida e violência e pelas drogas serem fatores de risco para problemas de saúde mental, cardiovascular, respiratória, gastrointestinal e oncológica. O objetivo desta descrição é o de demonstrar resultados referentes ao treinamento de técnicas de intervenção breve motivacional para estudantes de graduação nas áreas da saúde.

A Intervenção Breve Motivacional refere-se a um tipo de atendimento terapêutico curto, cujo foco é a mudança de comportamento do indivíduo. É uma técnica adaptada da Entrevista Motivacional, que consiste em forma especial de questionamentos oportunizando ao indivíduo a fala sobre seus problemas e a reflexão sobre os mesmos, aumentando sua autoeficácia e determinação para melhorar aspectos do seu problema com drogas.

Este treinamento pode ser aplicado a grupos relativamente extensos e tem potencial de ser adequado ao quadro de profissionais do sistema único de saúde. Não só na rede pública de saúde, mas também na rede privada enfatiza-se o uso racional de recursos e a escolha de técnicas economicamente viáveis.

O atendimento por telefone para prevenção de doenças e para intervenção para restabelecimento da saúde é um método de inclusão social, pela possibilidade de atendimento de populações de baixa renda e de zonas rurais pela oferta de serviços 0800 que tem um custo operacional relativamente baixo. A metodologia aplicada, de teletendimentos, também se presta para prestação

de serviços ao SUS e o treinamento aqui proposto já desenvolve a habilidade de intervenção por teleatendimento, nesta população de jovens profissionais, caracterizando um benefício adicional da proposta.

## *Introdução*

A maioria dos profissionais sente-se insuficientemente preparado para manejar as desordens de uso de substâncias após a graduação. Há dificuldades em estabelecer diagnósticos, determinar tratamentos e conhecer recursos de apoio da comunidade. Estes profissionais recém-formados, que se dirigem para o SUS para atuação profissional também trazem consigo outras dificuldades relacionadas ao preconceito e falta de empatia com o usuário de drogas. Por isto, se considera necessário recrutar alunos de graduação e de pós-graduação para receberem treinamento sobre o assunto. O objetivo final é o de ter profissionais da área da saúde com formação cognitiva baseada na neurociência e na saúde baseada em evidências e experiência profissional baseada em vivência de interlocução principalmente com usuários de drogas e seus familiares.

Os treinamentos mais freqüentemente propostos a nível mundial, envolvem os conhecimentos atuais sobre causas e conseqüências biopsicossociais do uso, abuso e dependência a drogas e tratamentos de comportamentos aditivos. A sociedade brasileira está se tornando cada vez mais atenta para a dimensão dos problemas médicos e sociais decorrentes do uso de substâncias. Ao mesmo tempo torna-se claro o grande abismo entre a crescente demanda por assistência e os poucos recursos existentes. Estudos com a Intervenção Breve Motivacional aliada ao teleatendimento já vêm demonstrando ser esta uma estratégia terapêutica eficaz, de baixo custo financeiro e de fácil acesso. Portanto, há a necessidade de capacitação de profissionais na área da saúde para aplicação desta técnica e para avaliação da eficácia no sistema único de saúde.

## *Objetivos*

Descrever um programa de treinamento para universitários da área da saúde aplicado em diferentes fases de crescente complexidade por profissionais da área da saúde e pesquisadores em dependência química. O programa de treinamento se propõe a preparar graduandos e profissionais da área da saúde a diagnosticar o uso de drogas, o seu grau de gravidade e o potencial de mudança de comportamento do usuário além de formas de encaminhar para tratamento.

## *Metodologia*

Os métodos educacionais mais atuais propostos para treinar equipes de saúde em dependência química envolvem a repetição e reforço de idéias, temas e habilidades; integração de grupos e profissionais de diferentes áreas na saúde; supervisão de atividades; estratégias de aprendizagem baseada nos estudantes; uso de casos simulados e role-play; sessões adicionais de treinamento durante o atendimento de pacientes sob supervisão; e monitoramento e feedback periódicos. Os procedimentos e treinamento envolvem um curso teórico de 40hs sobre: morfo-fisiologia do SNC, neurotransmissão, medicina comportamental, introdução a psicofarmacologia e neurotoxicologia, farmacologia das drogas, bases do tratamento. Segue-se um treinamento de habilidades e entrevista motivacional com discussões e aprendizado prático de intervenção breve, estágios de mudança, métodos de pesquisa epidemiológicos e observacionais quantitativos e qualitativos, tecnologia de informação-informática e telefonia para call-center, escalas diagnósticas. O treinamento nesta fase de habilitação envolve o ambiente de ensino no call-center, feed-back, repetição e responsabilidade. Quando o aluno é considerado apto nestas habilidades cognitivas da fase I de treinamento e nas habilidades práticas de entrevista motivacional na fase II de treinamento ele passa a ter papel de consultor no call-center, onde desenvolve mais 80 hs de treinamento de interlocução com a população brasileira que liga para a central telefônica 0800 5100015 (Serviço Nacional de Orientações e Informações para a Prevenção do Abuso de Drogas).

## *Resultados*

Os resultados envolvem os escores dos alunos treinados entre janeiro de 2005 a março de 2007, quando 468 alunos de graduação em saúde completaram o curso de 40 hs da fase I de treinamento. Destes, 34% mantiveram seu interesse em aprofundar os estudos em relação a drogas de abuso e intervenção breve motivacional e 148 tiveram uma boa avaliação, com suficiente habilidade para serem incluídos nos trabalhos de habilitação para teleatendimento da população brasileira quanto a orientação e informação sobre drogas. O desempenho dos alunos não é dependente do curso que eles freqüentam, ou seja, o treinamento permite nivelamento de desempenho para todos os profissionais da área da saúde. Este trabalho visa divulgar uma metodologia de ensino para profissionais do SUS que foi sucesso para graduandos com conhecimentos básicos mínimos no treinamento para utilização de métodos de intervenção breve motivacional e avaliação de mudanças de comportamento, com oferta de retroalimentação sobre o desempenho dos alunos, oferecendo treinamento prático em um local de trabalho efetivo, com reforço dos principais conhecimentos.

## *Conclusão*

Há reconhecimento no contexto mundial que a educação universitária deveria incluir maior treinamento dos profissionais, especialmente os da área da saúde, na questão de manejo de problemas relacionados a drogas de abuso. Como a avaliação dos alunos foi muito boa, independentemente da área de graduação, e os alunos expressaram satisfação com o treinamento recebido e o custo do curso por aluno foi relativamente baixo, pode-se concluir que o treinamento oferecido a futuros profissionais da área da saúde pode aumentar habilidades e comportamentos que favorecem o diagnóstico e o manejo dos problemas relacionados a drogas, através de um treinamento baseado em aspectos bio-psico-sociais das dependências. Espera-se que estes futuros profissionais apliquem estes conhecimentos em seus campos de ação e que, também, tornem-se professores interessados e educar/capacitar outros profissionais, além e desenvolverem pesquisas futuras sobre o assunto.

# MENÇÃO HONROSA

INCORPORAÇÃO DE CONHECIMENTOS CIENTÍFICOS AO  
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS

## RELATO DE EXPERIÊNCIA: ENFRENTAMENTO DO SURTO DE MENINGITE VIRAL PELO NÚCLEO DE EPIDEMIOLOGIA DO HOSPITAL CORREIA PICANÇO

**Instituição:** Hospital Correia Picanzo / SES – PE

**Autores:** Fortuna, Eliane Guimarães; Real, Maria Eulália de Moura Côrte;

**Orientadores:** Maria José Bezerra Guimarães, Ana Antunes Fonseca Lima

**Contatos:** hcp.nepi@gmail.com – Telefone: 81- 31843938

### *Justificativa e Aplicabilidade ao SUS*

A Meningite Viral (MV) é a mais prevalente das meningites<sup>1</sup> e em vigência de surto pode causar pânico devido à associação que a população faz com quadros clínicos graves, seqüelas e óbitos decorrentes de meningite por outras etiologias. Portanto um surto de MV apresenta importante transcendência.

Em Pernambuco, o Hospital Correia Picanzo (HCP) é referência para assistência e diagnóstico das meningites e AIDS. Possui um núcleo de epidemiologia (Nepi-HCP) responsável pela vigilância epidemiológica (VE) hospitalar.<sup>2</sup>

Em agosto de 2007 iniciou-se um surto de MV no estado, conforme Diagrama de Controle da Secretaria Estadual de Saúde (SES-PE), (Figura 1), com um aumento substancial na demanda, ocorrendo em 2007, 10.159 atendimentos de meningites no HCP com 1.609 internamentos,<sup>3</sup> gerando uma sobrecarga tanto para a assistência como para a VE hospitalar. Ocorreu retardo no atendimento clínico e laboratorial, indisponibilidade de leitos para observação e internamento e dificuldade de retorno do paciente ao serviço de origem. Ocorreu também, acúmulo de notificações da doença; atraso na investigação do agravo, no processamento do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) da unidade e no encaminhamento das Fichas Individuais de Investigação (FII) para a VE municipal.

Diante da situação de crise vivenciada, o Nepi-HCP adotou diversas medidas, visando garantir seu papel enquanto condutor do processo de notificação e investigação do agravo, como colaborador das VEs estadual e municipais e como orientador e facilitador junto ao corpo clínico do serviço. Conseguiu manter a eficiência da notificação e investigação das meningites, garantiu o fluxo da

informação em tempo hábil para as instâncias hierárquicas superiores, estabeleceu processos de comunicação entre as vigilâncias envolvidas (Estadual, Municipal, Nepi-HCP, Laboratório Central de Saúde Pública de PE - Lacen) e elaborou um protocolo de orientação quanto à conduta clínica no atendimento das MV, racionalizando o fluxo de pacientes na rede de saúde do Estado. O conhecimento resultante dessa experiência pode subsidiar os demais Nepis hospitalares, para que, mesmo com deficiências estruturais, em momentos de crise, possam manter a cobertura, qualidade e agilidade das ações de vigilância, contribuindo assim, para melhoria da eficiência da VE, responsável que é, pela geração de informação em saúde, imprescindível à gestão do Sistema Único de Saúde (SUS).

O protocolo "Orientação de Conduta para Meningites Virais" (Figura 2) pode ser adotado por qualquer serviço de saúde, pois o modelo construído é viável operacionalmente e visa a melhoria da assistência prestada à população com um atendimento mais acessível e eficaz, princípio básico do SUS, contemplado na Carta dos Direitos dos Usuários da Saúde que refere "Todo cidadão tem direito ao acesso ordenado e organizado aos sistemas de saúde" e "Todo cidadão tem direito a tratamento adequado e efetivo para o seu problema" (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).<sup>4</sup>

## **Introdução**

A meningite viral, doença de notificação compulsória (DNC), pode ocorrer isoladamente ou em surtos, tem distribuição universal e maior risco nos menores de cinco anos.<sup>1,5,6,7,8,9,10</sup> Cerca de 85% das MV são devido aos enterovírus, com transmissão fecal-oral e respiratória.<sup>7,8,9,10</sup> O quadro clínico apresenta súbita cefaléia, febre, vômitos e rigidez de nuca destacando-se no exame físico um bom estado geral. Tem evolução benigna, autolimitada e sem complicações.<sup>1,7,8,11,13</sup> O diagnóstico é clínico-epidemiológico e laboratorial. No líquido cefalorraquidiano (LCR), a celularidade geralmente é menor que 1000/mm<sup>3</sup> com predomínio de linfócitos, glicose e proteína normais ou com discreta alteração. Quando a coleta é feita precocemente pode ocorrer predomínio de polimorfonucleares (PMN)<sup>5,8,12</sup> O tratamento é com sintomáticos<sup>1,13</sup> e geralmente ambulatorial.

Em agosto de 2007, foi detectado pela VE do Recife, um aumento dos casos de MV na cidade, alertando o Nepi-HCP quanto à VE do agravo. A SES-PE caracterizou a situação como um surto de MV, com 66% dos casos procedentes da Região Metropolitana do Recife (RMR) (Figura 3). Como o HCP, atende, notifica e investiga cerca de 90% do agravo no Estado,<sup>14</sup> ocorreu uma sobrecarga na assistência e na VE. Houve repercussão na imprensa local, levando ao aumento na demanda espontânea (Figura 4).

O estudo relata as ações realizadas pelo Nepi-HCP no enfretamento do surto,

que contribuíram para o aprimoramento do sistema de informação local, subsidiando os níveis hierárquicos superiores na tomada de decisão, adoção de ações de vigilância e formulação de estratégias de intervenção em saúde. Contribuíram também para a melhoria da assistência prestada à população, direito do cidadão, garantido na Constituição Federal, que cita “A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.” (BRASIL, 1988).<sup>15</sup>

### ***Objetivos***

Descrever as ações desenvolvidas pelo Núcleo de Epidemiologia do Hospital Correia Picano, referência estadual para meningites em Pernambuco, no enfrentamento do surto de meningite viral no Estado, ocorrido entre agosto de 2007 e maio de 2008, destacando seu papel como condutor do processo de notificação e investigação do agravo, colaborador das vigilâncias epidemiológicas estadual e municipais, orientador e facilitador junto ao corpo clínico do serviço quanto à organização do atendimento, e elaborador do protocolo de orientação da conduta clínica das meningites virais.

### ***Metodologia***

O estudo foi realizado no Hospital Correia Picano, integrante da rede da SES-PE, e referência estadual para meningites e AIDS. Possui equipe multidisciplinar para atendimento clínico, coleta e análise do LCR. Dispunha, no período do surto, de 27 leitos de internamento para meningites. Está localizado na cidade do Recife, cuja área é de 217,4 km<sup>2</sup> e 1.422.905 habitantes, capital de Pernambuco e principal centro político, administrativo e financeiro da RMR. Pernambuco, localizado no Nordeste do País, possui 185 municípios com 8.085.386 habitantes. A RMR conta com 15 municípios onde residem 46% da população do Estado (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2000).<sup>16</sup> O HCP possui um Núcleo de Epidemiologia, implantado em 1995, oficializado em 1998 e inscrito como Nível II no Subsistema Nacional de VE em Âmbito Hospitalar do MS em 2005; funciona com quatro profissionais de nível superior, dois de nível médio e dois estagiários de enfermagem. É responsável pela VE local das DNC.

Os dados do surto foram registrados no Sinan-HCP e em forma de planilha Excel. A fonte de dados do estudo foi o Sinan-HCP. O Tabwin, Tabnet e o programa Excel foram utilizados para análise das variáveis e elaboração das tabelas e gráficos.

O protocolo “Orientação de Condutas para Meningites Virais” foi elaborado

baseado na experiência do serviço e na literatura científica<sup>8,12</sup>, considerando a idade do paciente, o resultado do LCR e o tempo de doença, ficando a sua distribuição sob responsabilidade da SES-PE.

O estudo utilizou uma abordagem quali-quantitativa, a qual considera um “conjunto de diferentes pontos de vista, e diferentes maneiras de coletar e analisar os dados (qualitativa e quantitativamente), que permite uma idéia mais ampla e inteligível da complexidade de um problema”(GOLDENBERG, 2000)<sup>17</sup>, possibilitando uma base contextual mais rica para interpretação e validação dos resultados. Trata-se de um estudo qualitativo, pois se preocupou com o nível de realidade que não pode ser quantificado (MINAYO, 1994)<sup>18</sup> com base documental, sendo em parte elaborado a partir de materiais que não receberam tratamento analítico<sup>19,20,21</sup>, e de caráter descritivo do relato da experiência vivenciada pelo Nepi-HCP no enfrentamento de um surto, descrevendo as medidas adotadas que contribuíram para o aprimoramento do sistema de informação, já que os Nepis hospitalares funcionam com unidade-sentinela para doenças emergentes.<sup>22</sup> A importante contribuição de um estudo qualitativo em saúde pode ficar comprometida caso os resultados não sejam valorizados e incorporados à prática assistencial.<sup>23</sup> Referente à análise dos dados, trata-se de um estudo quantitativo, descritivo, tipo corte transversal, dos casos de MV confirmados pelo Nepi-HCP, segundo definição de caso do MS. O período estudado, baseado no início dos sintomas, foi de 1º de agosto de 2007 a 31 de maio de 2008. As variáveis foram descritas por meio de frequências, absoluta e relativa.

## Resultados

O número médio anual de casos confirmados de meningite no HCP, entre 2002 a 2006, foi de 1.009 (Gráfico 1). Em 2007, ocorreram 3.045 meningites de diversas etiologias, com média mensal de 254 casos, sendo 2.486 (81,6 %) virais (Gráfico 2). Esse aumento expressivo foi reflexo do surto de MV, iniciado em agosto de 2007, com pico em dezembro com 773 casos, e que se estendeu até maio de 2008 (Gráfico 3). Nesse período, foram confirmados 3.466 casos de MV pelo Nepi-HCP, com maior ocorrência no sexo masculino (59,1%), na faixa etária pediátrica, principalmente de 5-9 anos (45 %), e em residentes no Recife (42%). A cefaléia foi o sintoma mais frequente (90,4%), a celularidade do LCR variou de 6 a 2800/mm<sup>3</sup> com predomínio de PMN em 26,4 % dos casos. (Tabela 1) Em torno de 15% dos pacientes necessitaram internamento no HCP, (Gráfico 4), com letalidade de 0,05%.

Houve sobrecarga nas atividades da vigilância e da assistência, tendo o Nepi-HCP adotado diversas medidas para o seu enfrentamento. Enquanto condutor do processo de notificação e investigação: priorizou a notificação das meningites, solicitou e recebeu reforço de estagiários da SES-PE, reproduziu graficamente a FII das meningites para garantir à disponibilidade do instrumento de

coleta de dados; introduziu planilha eletrônica para registro de casos e acompanhamento do surto (Figura 5); reorganizou o setor com mudança nas funções da equipe (a busca ativa diária e a notificação imediata das meningites foram realizadas por um profissional de nível médio, pela enfermeira da CCIH e pelos estagiários; a digitação do Sinan-HCP e da planilha eletrônica, por um profissional de nível médio e a investigação e supervisão de todo processo por dois profissionais de nível superior). Realizou cópia das FII de Meningites encerradas para posterior digitação no Sinan-HCP, sendo as originais encaminhadas à VE municipal. Com essas medidas o Nepi-HCP, mesmo com o aumento de mais de 500% do agravo, garantiu o fluxo da informação em tempo oportuno, conseguindo encerrar 90,7% dos casos de meningites em até 30 dias.

Como colaborador das VEs, encaminhou diariamente a planilha eletrônica de MV e participou de reuniões, para discussão do surto e planejamento de estratégias de intervenção.

Adotou medidas como orientador e facilitador junto ao corpo clínico do hospital quanto à conduta clínico-epidemiológica: implementou a pesquisa viral no LCR (divulgação do Protocolo de Implementação das MV do MS, afixação de avisos com a normatização da coleta do LCR (Figura 6), comunicação pessoal dos técnicos do Nepi-HCP com os médicos plantonistas) o que viabilizou o envio ao Lacen-PE de 120 amostras de LCR. Elaborou o protocolo “Orientação de Condutas para Meningites Virais”, visando auxiliar o diagnóstico diferencial entre MV e bacteriana, evitando antibioticoterapia e internamento desnecessário, gerando melhor comunicação com os médicos dos demais serviços, racionalizando o fluxo do atendimento e uniformizando conduta nas MV.

## ***Conclusão***

Esta experiência bem sucedida serve de subsídio para os demais Nepis hospitalares, quanto à reprodução das medidas adotadas em situações semelhantes à vivenciada pelo Nepi-HCP. Os resultados desse estudo sugerem que, para o enfrentamento de um surto, é mister priorizar ações, avaliar necessidades, redistribuir atividades, estabelecer processos de comunicação, gerar e divulgar informações e padronizar condutas para a melhoria da eficiência da vigilância epidemiológica hospitalar e aprimoramento do sistema de informação municipal, estadual e nacional.

O Nepi-HCP encerrou em até 30 dias 90,7% dos casos de MV, demonstrando, mesmo com deficiências estruturais, capacidade em manter a cobertura, qualidade e agilidade das ações de vigilância em momento de crise, visando subsidiar as decisões gerenciais relacionadas à política e às ações de vigilância e assistência e a formulação de estratégias de intervenção em saúde. Dessa forma, contribuindo para melhoria da assistência prestada à população, com um atendimento mais acessível e eficaz, princípio básico do SUS e direito cons-

titucional do cidadão.

O protocolo “Orientação de Condutas para Meningites Virais”, elaborado e implementado pelo Nepi-HCP, foi um instrumento que serviu de apoio aos médicos do HCP, auxiliando no diagnóstico diferencial entre meningites virais e bacterianas, principalmente quando a coleta do LCR é realizada precocemente devido ao predomínio de PMN, evitando antibioticoterapia e internamentos desnecessários e prejudiciais à saúde dos cidadãos, contribuindo também para atenuação do “temor” da população à doença. O protocolo pode ser adotado por qualquer outro serviço de saúde, pois o modelo construído é viável operacionalmente e objetiva à racionalização do fluxo de atendimento e a uniformização da conduta clínica no atendimento das meningites virais.

## Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Meningites: *Guia de Vigilância Epidemiológica*. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Sistema da Vigilância em Saúde. Portaria nº 01 SVS/MS de 17 de janeiro de 2005. *Diário Oficial da União, Poder Executivo*, Brasília, DF, 16 fev. 2005. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id-area=1475>>. Acesso em: fev.2008.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. *Protocolo de Implementação de Meningites Virais*. Brasília; 2005.

\_\_\_\_\_. Ministério da saúde. Secretaria Executiva. *Carta dos Direitos dos Usuários da Saúde*. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. Disponível em: <[www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)> acesso em: mar. 2008.

\_\_\_\_\_. Presidência da República Federativa do Brasil. Artigo 196. In: *Constituição da República Federativa Brasileira*. Brasília, DF: Senado Federal, 1998.

CHADWICK, D. Viral Meningitis. *British Medical Bulletin*, n.75/76, p. 1-14, 2005.

CHAVANET, P.; SCHALLER, C.; LEVY, C. et al. Performance of a Predictive Rule to Distinguish Bacterial and Viral Meningitis. *Journal of Infection*, v. 54, p. 328-336, 2007

ESCOSTEGUY, C. C.; MEDRONHO, R. A.; MADRUGA, R. et al Vigilância Epidemiológica e Avaliação da Assistência às Meningites. *Rev. Saúde Pública*, v. 38, n. 5, p. 657-663, 2004.

FRANCO, M. C. A.; SANJAD, M. R. P.; OLIVEIRA, H. O. Prevalência de Meningite em Crianças no Hospital Universitário João de Barros Barreto, Período de 1995 a 2004. *Rev. Para. Med. [online]*. v.20, n.1, p.33-39 mar. 2006. ISSN 0101-5907. Disponível em: <[http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-59072006000100006&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-59072006000100006&lng=pt&nrm=iso)>.

FOCACCIA, R. Meningites agudas. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. (ed.). *Tratado De Infectologia*. São Paulo n. 1, p. 1027- 1029, 2005.

GOLDEMBERG, M. *A arte de pesquisar: como fazer pesquisa qualitativa em Ciências Sociais*. 4. ed. Rio de Janeiro: Record, 2000.

HOSPITAL CORREIA PICANÇO. *Relatório Mensal do Setor de Contas Médicas do Hospital Correia Picanço*. Recife, 02 jan. 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Censo demográfico 2000*. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>>, acesso em: mar. 2008.

LAKATOS, E. M.; MARCONI, M. A. *Fundamentos de Metodologia Científica*. São Paulo: Atlas, 1985.

LAMARÃO, L. M.; GOMES, M. L. et al. Pesquisa de Enterovírus em Casos de Meningite Asséptica de Belém, PA. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 38, n. 5, p. 391-395, set./out. 2005. doi: 10.1590/S0037-86822005000500005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822005000500005](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822005000500005)>. Acesso em: fev.2008.

MATHEUS, M. C. O desafio de utilizar o potencial da pesquisa qualitativa. *Acta paul. Enferm*, São Paulo, v. 19, n. 1, suppl.1 Jan./ Mar. 2006. ISSN 0103-2100. Doi: 10.1590/S0103-21002006000100001. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-21002006000100001&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-21002006000100001&script=sci_arttext)>. Acesso em: fev. 2008

MENDES, M. F. M.; FREESE, E.; GUIMARÃES, M. J. B. Núcleos de epidemiologia em hospitais de alta complexidade da rede pública de saúde situados no Recife, Pernambuco: avaliação da implantação. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant. [online]*, v. 4, n. 4, p. 435-447, 2004. ISSN 1519-3829. doi: 10.1590/S1519-38292004000400013.

MINAYO, M. C. S. *O desafio do conhecimento científico: pesquisa qualitativa em saúde*. 3. ed. São Paulo: Hucitec/Abrasco, 1994.

\_\_\_\_\_. *O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde*. Rio de Janeiro: Abrasco, 2007.

NEGRINI, B.; KELLEHER, K.; WALD, E. R. et al. Cerebral Fluid Findings in Aseptic Versus Bacterial Meningitis. [Serial Online] *Pediatrics* [Cited 2008 apr. 24], v. 105, n. 2, p. 316- 319, fev. 2000. Disponível em: <www.pediatrics.org>. Acesso em: 24 abr. 2008.

NEVES, J. L. Pesquisa qualitativa: Características, uso e possibilidades. In: *Caderno de Pesquisa em Administração*, São Paulo, v.1, n. 3, 2º sem. 1996.

PERNAMBUCO. Secretaria Estadual de Saúde. *Unidade de Informação em Epidemiologia e Vigilância à Saúde. Meningites: Banco de Dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificações - 2007*. Recife, 2008.

SANTOS, G. P. L.; SKRABA, I.; Oliveira, D.; LIMA, A. A. F. et al. Enterovirus Meningitis in Brazil, 1998- 2003. *Journal of Medical Virology*, v. 78, p. 98-04, 2006.

# MENÇÃO HONROSA

INCORPORAÇÃO DE CONHECIMENTOS CIENTÍFICOS AO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS

## THE MANAGEMENT OF GAUCHER DISEASE IN DEVELOPING COUNTRIES: A SUCCESSFUL EXPERIENCE IN SOUTHERN BRAZIL

**Autores:** Bárbara Correa Krug, Norberto Luis Campos Martins, Luiz Alberto Todeschini, Paulo Dornelles Picon, Fabiane Lopes de Oliveira, Ida Vanessa Doederlein Schwartz, Taciane Alegria

**Revista:** PUBLIC HEALTH GENOMICS (online)

**Contato:** bkrug@terra.com.br

### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

Uma estratégia de promoção de uso racional de medicamentos com a implementação de protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde para doença de Gaucher. Um assistência farmacêutica adequada, voltada à melhoria dos parâmetros clínicos e laboratoriais geram uma melhoria da qualidade de vida dos pacientes bem como economia aos cofres públicos. Exemplo que pode ser replicado nos demais estados Brasileiros.

### *Introdução*

Gaucher disease (GD) is an autosomal recessive lysosomal storage disease (LSD) caused by glucocerebrosidase deficiency [1]. The deficient activity of this enzyme leads to the accumulation of glucocerebroside in the lysosomes of macrophages, mainly in the spleen, liver, and bone marrow [2-4]. In more severe cases, it may affect the lungs, kidneys, and the central nervous system [5]. GD is a heterogeneous disorder and it can be classified into three types: type I (or non-neuronopathic disease), which accounts for over 90% of all cases and is associated with hematological disorders, hepatosplenomegaly and bone involvement [6]; type II (or acute neuronopathic disease), which is more severe and results in death within the first 2 years of life [7]; and type III (or chronic neuronopathic disease), which may cause slow and progressive neurological dysfunction [8]. The incidence of type I GD in the general population is 1 per 40000 to 1 per 60000 live births [9]. GD was the first LSD to be efficiently treated by enzyme replacement therapy

(ERT) with imiglucerase (recombinant glucocerebrosidase) [10]. This treatment is crucial for the improvement of the quality of life of patients, and, in Brazil, it is granted by the Brazilian Ministry of Health [11]. In 2004, the treatment of 425 Brazilian patients cost US\$ 48.56 million to the Brazilian Ministry of Health, rising to US\$ 58.79 million for 458 patients in 2005 [12]. Given the clinical heterogeneity and the multisystemic profile of GD, ERT should be administered on a patient-by-patient basis, according to the severity of the disease [6]. In 2002, aiming to promote the rational use of imiglucerase in the country, the Brazilian Ministry of Health published the clinical protocol and therapeutic guidelines for GD (CPTG-GD), in which they recommend the implementation of reference centers at state levels, where patients should be clinically followed up in order to have the lowest clinically effective dose of imiglucerase.

### ***Objetivos***

The aim of the present study was to describe and to evaluate the implementation of the CPTG-GD at a reference center for GD in the state of Rio Grande do Sul, Brazil, focusing on the assessment of clinical outcomes and costs for the public health system over a 36-month period (from July 2003 to June 2006).

### ***Metodologia***

Rio Grande do Sul is the southernmost state of Brazil with a population of about 10 million inhabitants. In July 2003, a reference center for GD was implemented in the state at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), in the city of Porto Alegre. Since then, patients have been scheduled similar days to receive their infusion simultaneously in order to allow the sharing of vial content (e.g. if one patient needs 5.5 vials of imiglucerase per infusion, and another one needs 4.5, 10 vials are shared between them). All patients seen at the reference center had their diagnosis confirmed by the glucocerebrosidase enzyme assay and/or by DNA analysis, and were followed up according to the CPTG-GD: A) initial dosage of imiglucerase is established as follows: 1) adult patients, older than 18 years, without criteria for severe disease: 15 U/kg/infusion every 15 days; 2) patients up to 12 years old without criteria for severe disease and patients aged 12 to 18 years with failure to thrive: 30 U/kg/infusion every 15 days; 3) patients with severe disease or type III disease: 60 U/kg/infusion every 15 days. B) Severity criteria was defined as advanced bone disease or pathological fracture, liver size representing 9% or more of body weight, spleen size representing 10% or more of body weight, portal hypertension, platelet count  $\leq 50000/\text{mm}^3$ , hemoglobin level  $< 8 \text{ mg/dl}$ , renal or cardiopulmonary involvement and severe functional limitation characterized by disabling disease (dyspnea or pain on minimal exertion). C) Maintenance dosage

of imiglucerase was established according to the clinical response to ERT. Clinical response was characterized as the presence of one or more of the following items after at least 6 months of treatment, assuming that none of these parameters showed deterioration: any increase in hemoglobin or platelet count; any reduction in liver or spleen size; relief of bone pain. D) The minimal clinical and laboratory follow-up included: a complete blood and platelet count performed every 3 months; abdominal ultrasound performed every 6 months to determine the size of the longest cranial-caudal axis of the liver and the spleen; and a skeletal assessment (lumbar spine, hip and femur X-ray) performed annually.

## ***Resultados***

The characteristics of the 25 Gaucher patients included in this study are shown in Table 1. In month 0, 20 Gaucher patients were seen at the reference center. Of those, 19 were being treated with imiglucerase for a mean time of 4.4 years (0.3 - 9 years). One patient declined treatment for personal reasons. Ten patients (50%) were male; 17 (85%) had type I GD and 3 (15%), type III. One patient moved to another Brazilian state in late 2005 and his data were, therefore, collected only until then. Most treated patients were clinically stable at month 0 (Tables 1, 2, 3 and 4; Figures 1 and 2). The mean dosage of imiglucerase prescribed is shown in Table 2. Weight and height assessments revealed that children's growth was preserved, while for adults it was stable, irrespective of imiglucerase dose reduction (Table 3). The hemoglobin levels and leukocyte and platelet counts (of non-splenectomized and splenectomized patients) did not change throughout the study period (Table 2). Liver and spleen sizes for non-splenectomized (Figures 1 and 2) and splenectomized patients remained stable throughout the period. We noticed that the variation in liver and spleen sizes was not significant, although there was a tendency towards increase in the long axis measurement accordantly to the children's growth. The bone assessments also remained stable (Table 4). With regard to skeletal assessment, bone infarct was the most frequent finding. Erlenmeyer flask deformity, the most common finding described in most studies, was not observed in patients treated at the reference center [9]. Only two splenectomized patients, with abnormal bone findings on radiological examination, complained of bone pain, possibly suggesting greater severity of this variable in splenectomized patients. From month 0 to month 36, five new GD patients were diagnosed and treated with imiglucerase and had maintenance of clinical parameters with the use of lower doses.

## ***Conclusão***

In addition to the maintenance of clinical parameters with the use of lower doses, the implementation of the reference center allowed continued treatment with

100% adhesion, thus improving treatment compliance and patient satisfaction. Together with these outcomes, the rational use of imiglucerase led to a cost savings of approximately US\$3 million in 36 months of follow-up, resulting in better use of public resources with improvement of patients' health and care. This model of care and follow-up should be an inspiring example for other Brazilian states and for other countries.



Categoria:

**TRABALHO PUBLICADO**

### DIFERENCIAIS INTERMUNICIPAIS DE CONDIÇÕES DE VIDA E SAÚDE: CONSTRUÇÃO DE UM INDICADOR COMPOSTO

**Autores:** Olinda do Carmo Luiz, Luiza Sterman Heimann, Roberta Cristina Boaretto, Adriana Galvão Pacheco, Umberto Catarino Pessoto, Lauro Cesar Ibanhes, Iracema Ester do Nascimento Castro, Jorge Kayano, Virginia Junqueira, Jucilene Leite da Rocha, Carlos Tato Cortizo, Emílio Telesi Junior.

**Revista:** Revista de Saúde Pública 2009;43(1):115-22.

**Contato:** nisis@isaude.sp.gov.br

#### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

O planejamento em saúde nem sempre considera a distribuição heterogênea dos grupos populacionais, com poderes econômico, político, cultural e simbólico significativamente diferenciados. Os determinantes estruturais resultam em distintos perfis epidemiológicos e padrões de consumo de bens e serviços, conforme as condições de vida dos grupos populacionais. Tais diferenças se expressam também por meio de indicadores gerais de condições de vida, além dos indicadores de saúde.

A partir da metade do século XX, ganha força a utilização de indicadores que possibilitariam a mensuração do desenvolvimento socioeconômico das nações, que num primeiro momento eram voltados essencialmente para quantificações econômicas. Outras dimensões foram sendo integradas como condições e qualidade de vida, meio ambiente, fator humano, pobreza, entre outros. Dessa forma, surgiu a necessidade de construção de índices sintéticos que integrassem os diversos aspectos do desenvolvimento humano. A construção de tais índices compreende, portanto, diversas dimensões que, dependendo dos objetivos e juízos de valor que carregam, representam a satisfação de necessidades básicas, ou necessidades criadas pelo grau de desenvolvimento econômico e social de determinada sociedade.

A utilização dos índices sintéticos é apontada por diversos autores como uma forma de ampliar o conhecimento sobre a heterogeneidade da população para além das diferenças de renda. Dentre os indicadores dessa natureza, o primeiro e o que ganhou maior destaque foi o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), que com o passar do tempo tem recebido inúmeras críticas. A principal delas é

a seleção arbitrária dos indicadores e pesos utilizados, assim como o cálculo simplificado que atribui relação igual às dimensões escolhidas e que quando aplicado a limites geográficos mais restritos, pouco difere dos rankings de renda. IDH não é capaz de medir a concentração de renda, uma vez que toma a média de renda como indicador, além de ser sensivelmente afetado pelas variações da moeda. Outros questionamentos sobre a abrangência do IDH, especialmente para o planejamento em saúde, ressaltam ainda a ausência de dimensões reconhecidamente importantes, como condições de habitação, meio ambiente, oferta e produção de serviços de saúde. Daí a necessidade do desenvolvimento de um índice sintético específico para o planejamento e a programação na saúde. O reconhecimento e o detalhamento das desigualdades sociais, em especial na saúde, são o primeiro passo para o planejamento alinhado com a equidade no âmbito do Sistema Único de Saúde, entendendo-a não apenas como conjunto de medidas capazes de garantir acesso universal à atenção à saúde, mas como princípio de justiça social, que possibilite a universalidade e a integralidade da atenção.

### *Introdução*

O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) foi criado em 1990 para o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Seu cálculo contempla as variáveis saúde/longevidade, educação e renda, e é obtido a partir de quatro indicadores.

No Brasil, o IDH vem sendo calculado desde 1998 e suas vantagens estão mais relacionadas a sua conceituação. Inicialmente, sinaliza o progresso não exclusivamente econômico e se baseia na noção de capacidades, considerando que as dimensões de educação, saúde e renda são estados que permitem a expansão das capacidades. No entanto, o IDH continua sendo o índice sintético mais utilizado, no qual todos os outros se baseiam, seja em sua construção ou na sua crítica. Outros índices sintéticos foram desenvolvidos, mas mantendo a proposta de apresentar medidas resumo das condições humanas com o objetivo de embasar a formulação e ou a avaliação de políticas públicas no Brasil. Em geral, tais índices buscam ser uma opção ora mais abrangente ora mais focalizada. Em sua formulação, os índices sintéticos guardam concepções do desenvolvimento humano diversas e carregam entendimentos variados sobre “desempenho sócio-econômico”, “qualidade de vida”, “condições de vida”, “pobreza” dentre outros.

## *Objetivos*

1. Oferecer subsídios para formulação de políticas públicas no âmbito do Sistema Único de Saúde, propondo uma nova forma de reconhecimento das desigualdades de condições de vida e saúde, através do índice de condições de vida e saúde (ICVS); 2. Superar as limitações dos tradicionais índices sintéticos; 3. Apresentar o comportamento dos 5.507 municípios brasileiros em relação ao índice de condições de vida e saúde (ICVS).

## *Metodologia*

O estudo é produto do projeto “Financiamento do Sistema de Saúde no Brasil e a Busca da Equidade”, realizado no período de 1999 a 2002.

O primeiro passo para a construção do ICVS foi a eleição de indicadores que refletissem a complexidade da realidade de saúde e doença. Para tanto, como marco teórico de referência, foi aplicada a proposta desenvolvida por Castellanos, segundo a qual as condições de vida expressam a forma como a população se articula no processo geral de organização social. Para o reconhecimento das condições de vida, esse autor considerou quatro dimensões do processo de reprodução social: econômica, consciência e conduta, ecológica e biológica. Cada uma delas se expressa de forma predominante em um grupo de problemas de saúde, correspondendo a um campo de respostas sociais. Foram identificados 16 indicadores classificados de acordo com as dimensões: demografia; renda; oferta e produção de serviços de saúde; meio ambiente e habitação; e educação. A fonte de dados para obtenção dos 16 indicadores foi o último censo nacional de 2000. Para garantir uma uniformidade metodológica, os dados que tiveram como fonte o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) também foram relativos ao ano de 2000, apesar da disponibilidade de informações mais recentes.

O segundo passo foi o escalonamento dos 16 indicadores referentes aos 5.507 municípios brasileiros, pela transformação dos valores de cada indicador em uma mesma escala para possibilitar a comparação e a posição do município em relação aos demais. Essa opção é semelhante àquela da construção do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), que utiliza uma escala adimensional de zero a um na qual o maior valor recebe nota um e o menor valor nota zero. Após o escalonamento dos 16 indicadores, foram construídos cinco indicadores compostos correspondendo às dimensões identificadas originalmente a partir do referencial teórico: demografia; renda; oferta e produção de serviços de saúde; meio ambiente e habitação; educação. O ICVS é dado pela média aritmética destes cinco indicadores.

A terceira etapa consistiu no agrupamento dos 5.507 municípios segundo o ICVS. Para tanto foram realizados: testes de z-score com os cinco componentes

sintéticos; análise de frequência; análise da variabilidade interna e dos ganhos ao se aumentar o número de grupos; análise de agrupamento (cluster analysis); e testes de correlação e regressão. Os 5.507 municípios foram distribuídos de acordo com os agrupamentos e por porte populacional.

## **Resultados**

Os cinco indicadores compostos e os seus respectivos componentes são:

1. Demográficos (percentual de crianças até cinco anos de idade; percentual de idosos acima de 65 anos; percentual de mulheres em idade fértil);
2. Renda (renda média mensal do responsável pelo domicílio; percentual de responsáveis pelos domicílios com renda abaixo de dois salários mínimos);
3. Oferta e produção de serviços de saúde (número de consultórios médicos/10.000 habitantes; número de consultas médicas/habitante; número de equipes odontológicas/10.000 habitantes; número de ações básicas odontológicas/habitante; número de leitos/1.000 habitantes; número de internações/100 habitantes);
4. Meio ambiente e habitação (percentual de domicílios com esgotamento sanitário adequado; percentual de domicílios com coleta de lixo adequada; percentual de domicílios com abastecimento adequado de água; número médio de moradores por domicílio);
5. Educação (taxa de população alfabetizada acima de 10 anos de idade).

Na definição dos agrupamentos, a curva de distribuição dos municípios segundo o ICVS teve distribuição bimodal. O menor valor de ICVS foi de 0,022 no município de Jordão, no estado do Acre, e de maior valor foi de 0,880 no município de Vitória, no estado de Espírito Santo. A análise estatística permitiu a definição de quatro grupos de estudo:

**Grupo 1** – Melhores condições de vida – composto por 1.242 municípios com as melhores condições de renda, educação e habitação; concentram-se na região Sul, no estado de São Paulo, no sul dos estados de Minas Gerais e Rio de Janeiro e em algumas áreas do Centro-Oeste; poucos foram localizados na região Norte.

**Grupo 2** – Condições de vida média superior – composto por 1.895 municípios com bons índices de serviços de saúde, porém com índices de habitação, educação e renda intermediárias; localizam-se nas regiões Sul (principalmente no estado do Paraná), Sudeste (principalmente na região centro-sul do estado de Minas Gerais, norte do Rio de Janeiro e estado do Espírito Santo), grande parte do Centro-Oeste (estados de Goiás e Mato Grosso do Sul) e em algumas áreas da região Nordeste, distribuindo-se ainda de forma difusa nessa região.

**Grupo 3** – Condições de vida média inferior – reuniu 1.164 municípios com índice de renda baixo e de serviços de saúde e habitação insatisfatórios. Localizam-se principalmente na região Norte (estados do Tocantins, Pará, Amapá, Roraima e Rondônia), em áreas da região Centro-Oeste (estado do Mato Grosso) e esparsamente na região Nordeste e norte da região Sudeste.

**Grupo 4** – Piores condições de vida – Constituído por 1.206 municípios com os piores índices de renda, serviços de saúde, habitação e educação. Predominam na região Norte (estado do Acre e Amazonas) e em toda a região Nordeste. Comparando-se os percentuais de municípios classificados nos grupos 1 e 2 com os grupos 3 e 4, observa-se uma hierarquia que vai do Sul para o Sudeste e depois para o Centro-Oeste.

### ***Conclusão***

O ICVS aqui proposto tem metodologia assemelhada à do IDH, diferenciado por procurar maior especificidade para a aplicação na saúde. A seleção dos indicadores partiu de um referencial teórico estruturado e leva em conta a concentração de renda, já que utiliza a renda média mensal do responsável pelo domicílio e percentual de responsáveis pelos domicílios com renda insuficiente. O ICVS constitui um indicador mais abrangente que os demais índices sintéticos, já que incorpora outras dimensões da realidade como habitação, meio ambiente e saúde. Portanto, é mais adequado para subsidiar o planejamento em saúde. A utilização de 16 indicadores permitiu maior discriminação das condições de vida e saúde dos municípios brasileiros quando comparado com o IDH que trabalha com apenas 4 componentes. Com maior capacidade descritiva é possível a construção de grupos distintos de municípios pela análise de clusters. Além disso, o maior número de indicadores possibilitou uma caracterização interna dos grupos a partir das diferenças dos componentes do ICVS. Desta forma, observa-se a existência de municípios com o mesmo valor final do ICVS em grupos diferentes. Outra vantagem do ICVS é a utilização de dados dos sistemas de informações existentes, além dos censitários, o que permite uma atualização mais frequente nos períodos intercensitários, possibilitando assim o acompanhamento e monitoramento das mudanças essenciais para o planejamento e a gestão. Ao identificar municípios mais vulneráveis, o ICVS embasa a definição de prioridades na ação do gestor do Sistema Único de Saúde, bem como pode estabelecer critérios para o financiamento e o repasse de recursos numa alocação mais equitativa. Desta forma, o ICVS pode ser um exemplo de utilização dos bancos de dados disponíveis e das informações censitárias para elaborar indicadores capazes de registrar de forma mais apurada as desigualdades em saúde.

# MENÇÃO HONROSA

TRABALHO PUBLICADO

## A NOVEL DIAGNOSTIC TARGET IN THE HEPATITIS C VIRUS GENOME

**Autores:** Jan Felix Drexler, Bernd Kupfer, Nadine Petersen, Rejane Maria Tommasini Grotto, Silvia Maria Corvino Rodrigues, Klaus Grywna, Marcus Panning, Augustina Annan, Giovanni Faria Silva, Jill Douglas, Evelyn S. C. Koay, Heidi Smuts, Eduardo M. Netto, Peter Simmonds, Maria Inês de Moura Campos Pardini, W. Kurt Roth, Christian Drosten

**Revista:** PLoS Medicine, volume 6, issue 2, e 1000031

**Contato:** inespardini@gmail.com

### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

Cerca de 3% da população mundial (170 milhões de pessoas) são portadoras do Vírus da Hepatite C, VHC (do inglês HCV) e cerca de 3 a 4 milhões de pessoas são infectadas a cada ano. A Hepatite C é a maior causa de doença hepática crônica, podendo evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. Em termos globais, a transfusão com sangue contendo o vírus e o uso de instrumentos cirúrgicos e hospitalares inadequadamente esterilizados, são as maiores causas de transmissão viral. Em países desenvolvidos, o compartilhamento de agulhas entre usuários de drogas injetáveis, representa a maior fonte de transmissão do HCV. Uma ação efetiva para evitar a disseminação do vírus pode ser a introdução da tecnologia de ácidos nucleicos (NAT) nas rotinas de bancos de sangue. No entanto, os altos custos dessa tecnologia têm retardado a implantação dessa rotina em território nacional.

### *Introdução*

A detecção e quantificação do RNA do vírus da hepatite C é primordial em esquemas diagnósticos e terapêuticos. Todos os ensaios moleculares têm como alvo a região 5' não traduzida do genoma viral (do inglês 5'-UTR) e mostram variação de sensibilidade e especificidade no que se refere à determinação da carga viral e identificação de genótipos do VHC. Genótipos não-ocidentais do VHC têm sido sub-representados nos estudos avaliativos. Um novo alvo diagnóstico no genoma do VHC poderá constituir uma alternativa para uma nova geração de ensaios.

## ***Objetivos***

O objetivo deste trabalho foi desenvolver um novo alvo diagnóstico no genoma do HCV, para permitir a criação de um novo ensaio com alta sensibilidade e especificidade, com custos menores que os praticados hoje no mercado nacional e internacional, para constituir uma alternativa no diagnóstico e monitoramento do HCV em países em desenvolvimento.

## ***Metodologia***

Neste estudo, foi determinado por seqüenciamento de novo, que a extremidade 3' do genoma do HCV denominada 3'-X-tail, é altamente conservada entre os genótipos do HCV. Para demonstrar sua utilidade clínica como alvo diagnóstico molecular, um teste protótipo qualitativo e quantitativo foi desenvolvido e avaliado em estudo multicêntrico sobre um amplo e completo painel de 725 amostras clínicas de plasma, abrangendo genótipos 1-6 do HCV, de quatro continentes (Alemanha, Reino Unido, Brasil, África do Sul, Singapura). Trata-se do mais diversificado e abrangente painel de amostras clínicas e genótipos utilizado na validação de um teste de detecção do HCV por métodos moleculares (NAT), até a presente data. O limite inferior de detecção (LOD) foi de 18,4 UI/mL (95% intervalo de confiança, 15,3 - 24,1 UI/mL), sugerindo aplicabilidade na triagem de doadores de sangue. O limite superior de detecção ultrapassou 10e9 UI/mL, facilitando o monitoramento da carga viral num amplo e dinâmico intervalo. Em 598 amostras genotipadas, quantificadas pelo kit Bayer VERSANT 3.0 bDNA, as cargas virais baseadas na região X-tail foram altamente concordantes com bDNA para todos os genótipos. Coeficientes de correlação entre bDNA e X-tail NAT, para genótipos 1-6, foram: 0,92; 0,85; 0,95; 0,91; 0,95 e 0,96, respectivamente; cargas virais baseadas na região X-tail desviaram por mais de 0,5 Log<sub>10</sub> de cargas virais baseadas na região 5'-UTR em apenas 12% das amostras (desvio máximo, 0,85 Log<sub>10</sub>). A introdução bem sucedida de NAT baseado na região X-tail em um laboratório brasileiro confirmou a estabilidade prática e a robustez do protocolo. O ensaio foi implementado a baixo custo por reação (8,70 US\$ por amostra), alta rotatividade (2,5 h para até 96 amostras) e sem dificuldades técnicas.

## ***Resultados***

O novo método proposto, que utiliza a região X-tail do genoma do HCV como alvo para identificação, tem alta sensibilidade, o que permite sua utilização em sistemas de "pool", com custos reduzidos. Isto amplia o uso dessa tecnologia para testes de "screening" em bancos de sangue, além do diagnóstico e monito-

ramento da carga viral durante o tratamento. Seu baixo custo quando comparado aos preços praticados no país, pode viabilizar o cumprimento do Decreto Federal de 2003, que determina a implantação da testagem do sangue para transfusão pela tecnologia de ácidos nucleicos (NAT), como também pode ampliar as redes de diagnóstico e monitoramento do tratamento dos infectados. No Brasil, a implantação da triagem em bancos de sangue, utilizando a tecnologia de ácidos nucleicos (NAT) está calculada em US\$ 40 milhões de dólares para 4 milhões de doadores por ano. A expressiva redução de custos que esta tecnologia representa, pode viabilizar a implantação do NAT na triagem de bolsas de sangue no país e ampliar o acesso dos pacientes portadores do HCV ao monitoramento da terapia.

### ***Conclusão***

Este estudo indica um caminho para melhorar fundamentalmente o monitoramento da carga viral e rastreamento de infecção pelo HCV. A presente proposta pode servir como um modelo para uma nova geração de testes constituindo o primeiro protocolo aberto para permitir a detecção e quantificação do HCV em larga escala em locais de recursos limitados.

# MENÇÃO HONROSA

## TRABALHO PUBLICADO

### HIVSETSUBTYPE: SOFTWARE FOR SUBTYPE CLASSIFICATION OF HIV-1 SEQUENCES

**Autores:** Luciano Vieira de Araújo, Sabri S. Sanabani, Ester C. Sabino, João E. Ferreira

**Revista:** SAC - Proceedings of the 2009 ACM symposium on Applied Computing, pages 811-815

**Contato:** lvaraujo@gmail.com

### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

O Sistema Único de Saúde – SUS - através de seu programa nacional de distribuição gratuita de exames e medicamentos atende a mais de 200.000 pacientes HIV positivo. No contexto do tratamento desses pacientes, os exames genéticos são amplamente utilizados e, conseqüentemente, produzem milhares de seqüências genéticas do HIV. A obtenção dessas seqüências é um passo importante para avaliação do vírus, porém não é o passo final. Pois, a seqüência genética é uma informação primária que necessita ser analisada para obtenção de informações úteis para o tratamento do paciente, como a identificação de mutações e suas relações com resistência às drogas usadas no tratamento de AIDS. Outra importante informação a ser obtida é o subtipo do HIV que está relacionado a características como capacidade de infecção, transmissão e resistência às drogas e sua identificação é fundamental tanto para o tratamento do paciente quanto para as pesquisas sobre o HIV. Em relação ao contexto do SUS, existe uma demanda anual e crescente de mais de 10.000 exames de genotipagem e subtipagem das seqüências geradas. Esses exames são realizados por 14 laboratórios de genotipagem espalhados pelo Brasil, que formam a RENAGENO - Rede Nacional de Genotipagem do Programa Nacional de DST/AIDS-SUS. Atualmente, a identificação do subtipo do HIV demanda conhecimentos sofisticados de filogenia e/ou bioinformática, ficando limitada a poucos técnicos. Para o SUS, isso implica em uma maior necessidade de formar técnicos especializados, maior custo para garantir a qualidade dos dados, maior prazo para liberação de resultados e para definição do tratamento do paciente por seu médico. Nesse cenário, o uso do software HIVSetSubtype permite a subtipagem com maior facilidade, precisão e padronização - fatores essenciais para que o SUS ofereça melhor tratamento aos pacientes e busque otimizar o uso de seus recursos. As características e os resultados apresentados pelo HIVSetSubtype levaram a sua incorporação nas

rotinas de liberação de laudos dos laboratórios de genotipagem do Programa Nacional de DST/AIDS - SUS. Nos laudos enviados aos médicos, o subtipo do HIV é apresentado em conjunto com os resultados de resistência às drogas, o que permite uma avaliação ampla das características do HIV e a busca pela melhor opção de tratamento para o paciente.

## **Introdução**

A variabilidade genética do HIV-1 permite-lhe adaptar-se às mudanças no ambiente para escapar do sistema imunológico de seu hospedeiro e tornar sua transmissão bem sucedida. Baseado nessa variabilidade, o HIV-1 é classificado em grupos, subtipos e sub-subtipos, formas únicas (URFs) e recombinantes (CRF). Atualmente, o HIV está classificado em três grupos (M, main; O, outleir; N, neither). O grupo M do HIV-1, responsável pela epidemia global, pode ser classificado em nove subtipos puros (A–D, F–H, J e K) e 34 recombinantes. A presença de cepas recombinantes é um dos fatores responsáveis pela complexidade da subtipagem do HIV. No Brasil, o subtipo com o maior número de infecções é o B, seguido pelos subtipos F1, C, BF e BC. Conhecer o subtipo do HIV é extremamente importante para o tratamento e acompanhamento de sua expansão, pois está relacionado a características de infecção e migração do vírus. O programa brasileiro de distribuição gratuita de medicamentos para AIDS monitora a eficiência do tratamento oferecido. Quando são encontradas falhas terapêuticas e estas são associadas à presença de resistência às drogas usadas, os pacientes são submetidos a testes de resistência a droga, realizados pela rede nacional de laboratórios de genotipagem do PN DST/AIDS-SUS. Um número crescente de amostras, aproximadamente 10.000, é testado anualmente e produzem igual quantidade de seqüências do HIV. A incorporação do subtipo do HIV às informações clínicas do paciente permite uma melhor análise da resistência às drogas e uma avaliação da distribuição do vírus no Brasil. Entretanto, baseado somente nos métodos tradicionais de subtipagem por filogenia, a análise desse crescente volume de seqüências se torna uma tarefa laboriosa e difícil. Portanto, esse artigo apresenta o desenvolvimento do HIVSetSubtype, software para subtipagem rápida, precisa e em larga escala de seqüências do HIV-1, sejam de subtipo puro ou recombinante.

## **Objetivos**

O HIVSetSubtype foi desenvolvido para atender a crescente demanda por subtipagem de seqüências do HIV. Com as metas de oferecer resultados rápidos e diretos, sem que o usuário necessite avaliar arquivos e/ou relatórios para definição do subtipo, e ser capaz de subtipar inclusive seqüências recombinantes,

responsáveis por erros de subtipagem e sempre oferecer resultados precisos, ainda que seja a informação de subtipo não identificado. O HIVSetSubtype visa subtipar grandes volumes de seqüências do HIV e ser usado mesmo por usuários sem conhecimento de filogenia e/ou bioinformática.

## **Metodologia**

O HIVSetSubtype foi desenvolvido na linguagem Perl e possui versões para uso pela Internet e para execução local. Seu processo de subtipagem é composto por dois métodos distintos de subtipagem cuja confirmação da convergência dos resultados permite a correta subtipagem da seqüência. A análise realizada por cada processo é baseada na identificação da classe de subtipo da seqüência por meio da técnica de análise de similaridade. O primeiro método faz o alinhamento das seqüências submetidas em conjunto com seqüências de subtipos puros, usando o software Hmmer. Em seguida, o alinhamento é avaliado por uma janela deslizante que compara os segmentos das seqüências delimitados por ela e identifica o subtipo mais similar ao fragmento em questão como o subtipo do fragmento. A diferença de similaridade entre as seqüências mais similares é testada quanto à significância estatística com o uso do teste Z. Caso a diferença não seja significativa, o segmento é definido como não subtipado. Ao final da avaliação de toda a extensão da seqüência, os subtipos obtidos em cada janela são comparados. Quando somente um subtipo é encontrado em toda a seqüência, ela é considerada como de subtipo puro. Na ocorrência de mais de um subtipo, a seqüência é identificada um subtipo recombinante. O segundo método divide a seqüência, a ser subtipada, em fragmentos de mesmo tamanho. Em seguida, esses fragmentos são alinhados e comparados contra um conjunto de seqüência de subtipos puros e recombinantes, com uso do programa BLAST. Similar ao primeiro método, a comparação dos subtipos recebidos por cada fragmento define o subtipo da seqüência, seja ele puro ou recombinante. Ao final, os subtipos identificados por cada método são comparados como forma de confirmação do resultado. Assim, se os resultados forem iguais, o subtipo é atribuído à seqüência, seja ele puro ou recombinante. Por outro lado, se os subtipos forem diferentes, a seqüência é rotulada como de subtipo indefinido e necessitará de uma análise mais detalhada. A qualidade da subtipagem efetuada pelo HIVSetSubtype foi determinada com a avaliação de seqüências com subtipo conhecido e confirmado por subtipagem tradicional/manual baseada em filogenia. Por ser considerada uma das causas de erros de subtipagem, a sensibilidade para detecção de subtipos recombinantes também foi testada. Para tanto, foram usadas seqüências com subtipos recombinantes conhecidos e validados com o método de bootscan implementado no software SIMPLOT v3.2, configurado com os parâmetros originais. Para tornar os testes mais abrangente e avaliar a detecção de recombinantes com características não

apresentadas nas seqüências reais, como tamanho e região de ocorrência do fragmento de recombinação, foram criadas 7890 seqüências recombinantes artificiais BF, formadas pela troca de fragmentos de tamanho variando de 50 a 450bp da seqüência doadora F(GenBank AF005494) para a mesma posição na seqüência receptora B(GenBank AY173956).

## **Resultados**

O desempenho do HIVSetSubtype na classificação de 923 seqüências de sub-tipo conhecidos foi analisado variando o parâmetro de tamanho da janela de análise com valores entre 50 a 400 bases. Como esperado, os resultados mostraram que a taxa de seqüências não subtipadas aumenta com a diminuição do tamanho da janela de análise. Quanto menor a área analisada maior a sua similaridade entre os subtipos e conseqüentemente, maior a confusão para a subtipagem das seqüências. Com uma janela de 50 bases, apenas 10% das seqüências são subtipadas. Porém, com janelas de 100 e 200 bases, o percentual de subtipagem sobe para 70 % e 96%, respectivamente. Os resultados dos testes para avaliar a sensibilidade do HIVSetSubtype para identificação de recombinantes mostraram que mais de 60% das seqüências artificiais com fragmentos de recombinação de 250 bp foram corretamente subtipadas como recombinantes quando usadas janelas de 200 bp ou mais. Pouco mais de 20% foram corretamente subtipadas com o uso de janelas de tamanho menor ou igual a 150 bp. A maioria das seqüências BF simuladas com fragmentos de recombinação de tamanho entre 50 e 100bp não foram classificadas. Embora, seja interessante ter um programa que identifique corretamente todas as seqüências de subtipos recombinantes, essa é uma tarefa difícil de conseguir na prática. Com foco na qualidade dos resultados produzidos, mais importante do que subtipar corretamente é não atribuir falsos subtipos, sendo preferível não subtipar a seqüência. Nesse sentido, foram medidas as taxas de erros de subtipagem para cada tamanho de janela e fragmento de recombinação. Os resultados mostraram que fragmentos pequenos de tamanho entre 50 a 100 bp são difíceis de identificar e podem ser classificados como puros em 80 e 40 % dos casos, respectivamente. Porém, para fragmentos de recombinação maiores com 150 e 200 bp e com janela de análise de 200 bp, as taxas de erro foram reduzidas para 3.4% e 0 %, respectivamente. Com base nos resultados obtidos, a janela de tamanho 200bp foi escolhida como ótima por permitir a subtipagem de mais de 95% das seqüências sem produzir erros. Com essa janela, a análise das 929 seqüências reais subtipou corretamente 95.37% delas e apenas 4.63% foram definidas como não subtipadas. Na análise de 468 seqüências públicas, o HIVSetSubtype apresentou 99,4% de concordância com o subtipo original. Somente 3 seqüências (GenBank acc AY727526, AY727527 e AY136974) receberam subtipo recombinante BC, diferente do subtipo original. No entanto, a

análise dessas seqüências usando o método de bootscan do software SIMPLOT V3.2 confirmou as 3 seqüências como recombinantes BC. O que mostra que análise em larga escala oferecida pelo HIVSetSubtype também é útil para validar os subtipos de seqüências disponíveis em bancos de dados públicos.

### ***Conclusão***

O amplo uso de testes de genotipagem para avaliação de resistência às drogas usadas no tratamento de AIDS tem resultado em um fenomenal incremento e acúmulo de seqüências do HIV, nos últimos anos. Esse volume de dados é um desafio que demanda uma análise rápida para que essas seqüências possam contribuir para o tratamento de pacientes e avanços nas pesquisas sobre o HIV. Nesse sentido, a identificação de subtipo é uma das importantes informações a serem obtidas, pois permite a avaliação de diferentes características do HIV, como: virulência, resistência a drogas e perfil de migração. Esse trabalho desenvolveu o software HIVSetSubtype para atender a necessidade de subtipar de forma precisa e em larga escala seqüências de HIV-1. Com o uso de dois métodos de subtipagem, o HIVSetSubtype pode oferecer resultados precisos e evita atribuir falsos subtipos as seqüências. A avaliação da qualidade dos resultados produzidos pelo HIVSetSubtype mostrou sua capacidade atingir taxas de subtipagem de mais de 95% das seqüências submetidas, sendo inclusive capaz de reconhecer subtipos puros e recombinantes. Também foi definido o tamanho ótimo da janela para análise das seqüências como 200bp. Além disso, sua facilidade de uso e seus resultados simples permitem o seu uso por usuários sem conhecimentos de filogenia e bioinformática. Esses resultados confirmam a inovação tecnológica oferecida pelo HIVSetSubtype e sua contribuição para o estudo de HIV e para tratamento da AIDS. Como contribuição ao SUS, o uso do HIVSetSubtype foi adotado pelo PN-DST/AIDS por permitir a subtipagem das seqüências produzidas pelos laboratórios espalhados pelo Brasil com precisão, padronização, simplicidade e velocidade e com acesso via Internet. O que reduz o tempo de tomada de decisão sobre o tratamento do paciente e proporciona uma melhor aplicação dos recursos humanos e financeiros do SUS.

# MENÇÃO HONROSA

## TRABALHO PUBLICADO

### POLY- $\epsilon$ -CAPROLACTONE INTRAVITREOUS DEVICES: AN IN VIVO STUDY

**Autores:** Armando da Silva-Cunha, Sílvia Ligório Fialho, Marie-Christine Naud e Francine Behar-Cohen

**Revista:** Investigative Ophthalmology and Visual Science, volume 50, number 5, 2.312-318

**Contato:** armando@ufmg.br

### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

A uveíte é caracterizada por uma inflamação no olho que pode persistir por meses ou anos. Ela pode ser causada por um trauma, por doenças sistêmicas, por infecções (bacterianas, fúngicas, viróticas e protozoárias) ou serem de origem desconhecida. É estimado que a uveíte seja responsável por 3 a 15% de todas as causas de cegueira no mundo. O importante impacto sócioeconômico decorrente desta doença reside no fato de que entre 70 e 90% dos pacientes se encontram em fase profissional ativa. O tratamento com medicamentos por via oral causa consideráveis efeitos colaterais ao organismo. A via ocular tópica não permite uma concentração adequada do fármaco na região posterior do olho que trate a doença. A melhor opção de tratamento até o momento é o emprego da via intraocular, entretanto o uso dessa via está relacionado a vários casos de danos à retina e ao bulbo do olho dos pacientes, além de causar incômodo. A principal alternativa em avaliação atualmente consiste no emprego de sistemas (implantes) capazes de liberar o fármaco diretamente dentro do olho durante semanas ou meses, contornando os problemas acima descritos. Em 2008, um implante de natureza não biodegradável foi aprovado nos Estados Unidos para tratamento de uveíte. Este novo medicamento (Retisert®, Baush & Lomb) está sendo vendido no valor de U\$ 19.345,00, justificando, além da relevância social, a importância econômica para o país que teria o desenvolvimento de um produto com tecnologia e produção nacional. Nesse sentido, um implante biodegradável, a base de copolímeros derivados dos ácidos lático e glicólico, contendo dexametasona, foi desenvolvido e avaliado em estudos pré-clínicos. Os resultados obtidos mostraram a viabilidade do sistema para casos de uveíte necessitando de tratamento com tempo de duração de até 9 semanas. No momento, uma solicitação de realização de estudos clínicos visando à avaliação do sistema em pacientes com uveíte posterior crônica aguarda foi

submetida ao CONEP. Cabe destacar que, além dos vários artigos publicados, o autor desse trabalho foi o orientador da tese vencedora do Prêmio CAPES de TESE da Área de Farmácia de 2007 e contemplado com a Menção Honrosa no Grande Prêmio UFMG de Teses da área de Ciências da Saúde. Em um novo estudo, objeto da presente publicação, um novo implante contendo dexametasona foi preparado a partir de um polímero biodegradável apresentando um lento perfil de degradação, o poliéster alifático poli- $\epsilon$ -caprolactona. O estudo realizado demonstrou, por meio de estudos in vivo em animais, a viabilidade do sistema para o tratamento de uveíte necessitando de um longo período de tratamento (superior a 36 semanas). Parte importante desse estudo foi realizado com a colaboração da Dra. Francine Behar, Diretora da Unidade “Physiopathologie des Maladies oculaires: innovations thérapeutiques” do INSERM (França) que é um dos centros mais importantes do mundo no estudo de doenças oculares e no desenvolvimento de novos tratamentos oftálmicos. O trabalho realizado permitiu a consolidação dessa importante parceria internacional.

## *Introdução*

Uma das principais causas de cegueira que acomete a população mundial é conseqüência da doença ocular denominada uveíte, cujo tratamento é dificultado pela presença de barreiras naturais do olho, as quais são constituídas pela córnea, conjuntiva e sistema hematorretiniano. No caso da necessidade de adotar tratamentos que exigem a penetração tecidual de fármacos, as formas farmacêuticas convencionais falham ao disponibilizá-los na cavidade vítrea. Outro fator de dificuldade está relacionado à utilização de fármacos que causam efeitos adversos no organismo, que muitas vezes levam o paciente a abandonar a terapia prescrita. Dentre os fármacos indicados para o tratamento de uveíte, destaca-se a dexametasona, um fármaco capaz inibir a manifestação inflamatória desencadeada pela doença. Uma das alternativas de veiculação da dexametasona para o tratamento de uveíte constitui na sua disponibilização diretamente no interior do olho, por meio de implantes intraoculares preparados com materiais biocompatíveis e biodegradáveis, possibilitando ainda, a liberação lenta do fármaco e em doses efetivas. Entre os polímeros biodegradáveis, o poliéster alifático poli- $\epsilon$ -caprolactona (PCL) apresenta interesse particular na obtenção de sistemas de liberação de fármacos principalmente por permitir uma boa modulação do tempo de liberação da substância veiculada. Entretanto, até o momento, apesar do considerável potencial que apresenta esse tipo de polímero, a sua utilização no desenvolvimento de sistemas visando à via intraocular não foi corretamente explorada. Assim, o estudo realizado teve como objetivo à avaliação, por meio de estudos in vivo, da farmacocinética e da tolerância de implantes intraoculares constituídos por uma matriz polimérica a base de PCL contendo o fármaco dexametasona para o tratamento de uveíte necessitando de

longo período de tratamento.

### **Objetivos**

Este projeto objetivou a avaliação da farmacocinética e da tolerância de implantes constituídos por PCL e dexametasona. O sistema foi formulado visando à liberação intraocular do fármaco para o tratamento de inflamações oculares, em específico a uveíte, requerendo longo período de tratamento. Os estudos in vivo foram realizados empregando coelhos como modelo experimental, em acordo com as normas da Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) para o uso de animais em pesquisa em oftalmologia e aprovados pelos CETEAs da UFMG e do INSERM (França).

### **Metodologia**

Preparo dos implantes: Os implantes foram preparados a partir de mistura liofilizada, composta por PCL e dexametasona (4:1), que foi moldada na forma de implante em prensa hidráulica. Estudos de farmacocinética e de liberação in vivo dos implantes: estes estudos foram realizados empregando-se olhos de coelhos machos da espécie New Zealand, com idade média de 4 meses e pesando entre 2,0 e 2,5 kg. Para a realização dos experimentos, dois grupos de coelhos foram formados: o grupo controle, onde foram inseridos implantes sem fármaco, e um grupo que recebeu implantes contendo dexametasona. O implante foi introduzido na cavidade vítrea, em seguida esclera e conjuntiva foram suturadas com fio absorvível. Imediatamente após a cirurgia, o fundo do olho foi examinado para verificar a existência de danos na retina ou sinais de hemorragia. Os animais que apresentaram alterações foram removidos do estudo. Em intervalos de tempo predeterminados, os animais foram sacrificados para remoção do bulbo do olho e os implantes foram retirados para determinar: 1) a quantidade liberada de fármaco, 2) a quantidade restante nos implantes recuperados, 3) o perfil farmacocinético, 4) o comportamento de degradação in vivo do implante e 5) a avaliação histológica como parte dos estudos de tolerância. Durante o tempo de duração do experimento, uma avaliação clínica dos olhos que receberam implante foi realizada. Fotografias foram realizadas no sentido de comparar os diferentes períodos do estudo e documentar trabalho desenvolvido. O corpo vítreo retirado dos animais foi utilizado para quantificação do fármaco liberado na cavidade vítrea utilizando a técnica Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) especialmente desenvolvida e validada para esse estudo. Quantificação da dexametasona restante nos implantes: o teor de dexametasona presente nos implantes recuperados dos estudos in vivo foi determinado por CLAE após solubilização dos implantes obtidos em solvente

adequado. Estudo de degradação in vivo dos implantes: os implantes utilizados no estudo de liberação in vivo foram também avaliados por Microscopia Eletrônica de Varredura com o intuito de avaliar as características da superfície dos sistemas. Avaliação histopatológica: para esse estudo, os animais foram sacrificados e os olhos foram imediatamente enucleados, fixados e seções semifinas foram coradas com azul de toluidina para análise por microscopia de luz.

## **Resultados**

Os implantes biodegradáveis desenvolvidos não apresentaram reações tóxicas significativas para a retina de coelhos normais e foram capazes de liberar o fármaco no corpo vítreo por um período de 55 semanas. O perfil de liberação obtido foi muito uniforme, não foram observados picos de concentração e o teor de fármaco no vítreo manteve-se durante todo período do estudo dentro da faixa terapêutica. Os resultados obtidos indicam que o sistema desenvolvido é adequado para a aplicação intravítrea no tratamento de casos graves de uveíte. Em resumo, o desenvolvimento desse projeto cumpriu as metas inicialmente estabelecidas, assim representadas: 1) Informações fundamentais sobre a viabilidade e a segurança do sistema desenvolvido foram obtidas e processadas. 2) Formação de recursos humanos. Um estudante de doutorado e um de graduação estiveram diretamente envolvidos na execução deste projeto. 3) Contribuição para o aumento da importância deste tema de pesquisa no país. 4) Consolidar importante parceria internacional com a unidade de “doenças oculares e inovações terapêuticas” do INSERM. 5) Contribuição para o aumento da produção científica do Programa de Pós-Graduação em Ciência Farmacêuticas da Universidade Federal de Minas Gerais e dos pesquisadores envolvidos. Até o momento, os resultados obtidos permitiram a publicação de artigos em dois periódicos de bom fator de impacto: 1) FIALHO, S. L., BEHAR-COHEN, F., SILVA CUNHA, A. Dexamethasone-loaded poly- $\epsilon$ -caprolactone intravitreal implants: a pilot study. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 68, p. 637-646, 2008. 2) SILVA-CUNHA, A., FIALHO, S. L., NAUD, M.-C., BEHAR-COHEN, F. Poly- $\epsilon$ -Caprolactone Intravitreal Devices: an In Vivo Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, v. 50, p. 2312-2318, 2009.

## **Conclusão**

Implantes biodegradáveis como sistemas de liberação controlada de fármacos representam uma alternativa promissora para o tratamento de uveíte e de outras doenças que acometem o segmento posterior do olho, pois além da possibilidade de curar a doença, também minimizam largamente os efeitos colaterais provocados pelo fármaco. Estes fatores aumentam sobremaneira a adesão do

paciente ao tratamento e diminuem o risco de deficiência visual. No estudo realizado, implantes a base de PCL, um polímero que apresenta lento perfil de degradação, e dexametasona foram desenvolvidos e avaliados quanto à tolerância intraocular e a farmacocinética. Os resultados obtidos sugerem que o sistema desenvolvido pode ser uma alternativa para o tratamento de uveíte e o credenciam para avaliações de segurança e eficácia clínica. Cabe destacar que, até o presente momento esse tema de pesquisa permitiu a formação de três mestres e dois doutores, a redação de vários artigos científicos e a apresentação dos resultados em vários eventos científicos, tanto da área de Farmácia quanto da área de oftalmologia. Os projetos desenvolvidos nessa linha pesquisa também receberam prêmios relevantes: Prêmio CAPES de TESE - Área de Farmácia - 2007 - pela orientação da Tese de Doutorado de Sílvia Ligório Fialho no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia UFMG. Menção Honrosa no Grande Prêmio UFMG de Teses da área de Ciências Agrárias, Ciências Biológicas e Ciências da Saúde. Prêmio de melhor trabalho apresentado no III Congresso Brasileiro de Catarata e Cirurgia Refrativa de 2005 e Prêmio Opto de melhor pôster apresentado no XXIX Congresso Brasileiro de Retina e Vítreo de 2004. A consolidação da parceria com a unidade "Physiopathologie des Maladies oculaires: innovations thérapeutiques" do INSERM (França) é outro importante resultado do estudo realizado.

# MENÇÃO HONROSA

## TRABALHO PUBLICADO

### SUCCESSFUL SCALE-UP OF HUMAN EMBRYONIC STEM CELL PRODUCTION IN A STIRRED MICROCARRIER CULTURE SYSTEM

**Autores:** Paulo André Nóbrega Marinho, Aline Marie Fernandes, Rafaela C. Sartore, Bruna S. Paulsen, Rafael M. Mariante, Leda R. Castilho, Stevens K. Rehen

**Revista:** Brazilian Journal of Medical and Biological Research (2009) 42:515-522

**Contato:** panmarinho@yahoo.com.br

#### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

Células-tronco embrionárias possuem capacidade de se diferenciar em todos os tipos celulares presentes no organismo. Essa capacidade de diferenciação cria sobre as mesmas grandes expectativas quanto ao seu uso e suas aplicações. A seguir serão apresentadas as principais possíveis aplicações das células-tronco embrionárias discutidas nos dias de hoje: .Screening de novos fatores e drogas in vitro: Normalmente, o descobrimento e desenvolvimento de novas drogas são feitos através da utilização de células cancerígenas ou linhagens contínuas, porém essas, na sua maioria, apresentam cariótipos anormais, nem sempre são de origem humana e, muitas vezes, seu fenótipo não reproduz corretamente o tecido-alvo, não sendo apropriadas para o estudo de uma determinada molécula com propriedades farmacológicas. Isso faz com que a robustez dos resultados diminua drasticamente. Portanto, a utilização de células-tronco nessa ciência é iminente, visto que pode apresentar diversas vantagens quando comparada à tecnologia atual: cariótipo euplóide, crescimento normal e estável, capacidade de se diferenciar em qualquer tipo celular específico e ser um modelo humano; .Medicina Regenerativa: Um fator que possui um apelo e um impacto na sociedade muito grande é o elevado potencial dessas células no campo da medicina regenerativa, através do transplante celular. Acredita-se que, em um futuro próximo, graças às suas características intrínsecas de poderem transformar-se em qualquer célula do corpo e de se propagar indefinidamente, as células-tronco embrionárias sejam as melhores candidatas para o tratamento de diversas doenças, traumas e lesões, que atingem boa parte da população, entre elas: queimaduras, diabetes do tipo I, doença de Parkinson, esclerose múltipla, infarto do miocárdio, entre outras .outras aplicações: além das finalidades citadas acima,

as células-tronco embrionárias têm grande importância em pesquisa básica, servindo como ferramenta para outras pesquisas como no caso do estudo da infecção viral em neurônios, os neurônios utilizados no modelo eram obtidos a partir de células-tronco embrionárias humanas. Outras aplicações não menos nobres são: ferramentas para o estudo da biologia do desenvolvimento celular e identificação de fatores envolvidos na regulação dos processos de desenvolvimento e diferenciação. É bom lembrar que esses estudos irão subsidiar e permitir o avanço das aplicações finais. Através do entendimento da biologia e da identificação dos fatores envolvidos nas vias regulatórias, poderão ser definidos sistemas de diferenciação e proliferação menos empíricos, com maior fundamento teórico.

## *Introdução*

Atualmente, uma das partes da ciência que mais tem chamado atenção no mundo todo é a que envolve a utilização de células-tronco embrionárias. Em diversos países, ainda não há um consenso em relação à utilização dessas células na pesquisa, gerando muita polêmica e discussões fervorosas, como no caso da Alemanha e do Brasil, onde a autorização definitiva para o seu uso só ocorreu no dia 28 de maio de 2008. Apesar de todas as questões éticas e religiosas envolvidas a respeito do uso dessas células, é inegável a importância delas e seu impacto futuro na sociedade. Os motivos pelos quais essas células têm potencial tão promissor advêm do fato de elas terem a habilidade de se proliferar sem se diferenciar, por um processo conhecido como auto-renovação, e de serem pluripotentes podendo transformar-se nos mais diversos tipos de células presentes no corpo humano adulto. Essas propriedades impulsionam o interesse no estudo de suas aplicações, onde os objetivos são os mais diversos: testar a eficácia de novas drogas *in vitro*, reparar ou reconstruir tecidos afetados por doenças degenerativas associadas à perda de função ou trauma, como ferramenta para o estudo da biologia do desenvolvimento e identificar fatores envolvidos na regulação dos processos de diferenciação. Na expectativa de se utilizar células-tronco embrionárias em terapias celulares e biotecnologia, há um grande desafio: a obtenção de uma quantidade de células suficiente a ser aplicada. Estudos sugerem que somente de 1% a 20% das células transplantadas sobrevivem *in vivo*. Outro fator agravante, que torna ainda mais necessária uma grande quantidade de células é o baixo rendimento nos processos de diferenciação. Assim, ao longo do presente trabalho, serão apresentadas ferramentas valiosas relacionadas à expansão do cultivo de células-tronco embrionárias humanas que até o presente momento só haviam sido aplicadas a outras linhagens celulares.

## *Objetivos*

O objetivo geral deste trabalho é o estudo do cultivo de células-tronco embrionárias humanas em biorreatores utilizando microcarregadores, visando o escalonamento do processo para obter quantidades de células que sejam compatíveis às necessidades de terapias celulares.

## *Metodologia*

De uma maneira geral, o cultivo de células-tronco embrionárias foi baseado nos cultivos tradicionais de células animais de linhagens estabelecidas. Os sistemas utilizados podem ser divididos em dois grupos, de acordo com a característica da célula, se ela é aderente ou independente de ancoragem. No caso das células-tronco embrionárias seu cultivo se dá na forma de colônias aderidas em contato com células-feeders, podendo considerar-se um cultivo de células aderentes. Sendo uma cultura primária, a formação de uma monocamada confluenta não é interessante, visto que essas células podem perder a capacidade de se proliferar devido à inibição por contato. Além disso, acredita-se que o contato entre as colônias promove a diferenciação celular, o que dificultaria a manutenção de sua pluripotencialidade. Uma alternativa muito utilizada para o cultivo de células aderentes em maiores escalas é o emprego de microcarregadores. Inicialmente desenvolvidos em 1967 por van Wezel, os microcarregadores são pequenas partículas, com tamanhos entre 100 e 400 µm, podendo ser feitos de diversos materiais, tais como: celulose, dextrana, poliestireno, gelatina ou colágeno. Sua composição permite a adesão das células aos mesmos, graças às suas baixas densidades e pequenos tamanhos, essas pequenas partículas esféricas podem permanecer suspensas sob agitações suaves. Foram realizados ensaios em frascos agitados do tipo spinner com os microcarregadores Cyto-dex-3 (GE Healthcare). Foram utilizadas concentrações de 3 g/L. Células-tronco embrionárias humanas (hES) cultivadas em placas estáticas foram comparadas às hES aderidas em microcarregadores e mantidas em meio condicionado por fibroblastos murinos em frascos agitados. Com esse sistema foi possível realizar um cultivo onde limitações de oxigênio e nutrientes são menores comparados aos cultivos tradicionais. A quantidade de células, morfologia das colônias, estabilidade cromossômica, expressão dos marcadores de pluripotencialidade e potencial de diferenciação em corpos embrióides foram comparados entre hES propagadas nos dois sistemas.

## Resultados

(Resultados obtidos) A cinética de crescimento das hES foi avaliada ao longo de 380 horas para o cultivo agitado, quando se observou o início da fase estacionária, e por aproximadamente 100 horas para o cultivo estático. Este que apesar de não ter alcançado a fase estacionária, já demonstrava o encontro de diversas colônias, indicando que as células deveriam ser passadas. Ao final do cultivo em spinner, obtiveram-se cerca de 90 milhões de células ou  $1,8 \times 10^6$  cels/mL. Já no cultivo estático foram obtidos 1,3 milhões de células ou  $0,32 \times 10^6$  cels/mL. Esses valores representam um aumento de 68 vezes em termos de quantidade total de células ou 6 vezes em termos de concentrações, quando se compara os dois cultivos. Além de usufruir de todas as características que conferem maior reprodutibilidade e confiabilidade, o sistema agitado consegue produzir o dobro de células com o mesmo gasto com meio de cultivo. Através de reações de imunofluorescência puderam ser identificados os principais marcadores de pluripotencialidade para hES: a glicoproteína de superfície SSEA-4, o proteoglicano TRA-1-60 e o fator de transcrição Oct-4. Todos os marcadores avaliados foram identificados antes, durante e depois do cultivo em spinner. Através da análise por citometria de fluxo percebeu-se que células-tronco embrionárias humanas propagadas em MCs e replaqueadas em MEFs possuíam um percentual de sua população expressando Oct-4, TRA-1-60, SSEA-4 e SOX2 bem similar àquelas que haviam sido cultivadas da forma tradicional. Esse resultado reafirma que a técnica de expansão celular utilizada não induz a perda de expressão de marcadores de pluripotencialidade pelas células. Para avaliar o cariótipo das hES houve o bandeamento de cada cromossomo, através do bandeamento-G. Assim, além da quantidade total de cromossomos, se pode avaliar algum tipo de alteração cromossômica euplóide. Através da análise de 20 bandeamentos, percebeu-se que não houve qualquer tipo de alteração cromossômica, seja aneuplóide ou euplóide. Corpos embrioides foram formados com células expandidas no cultivo tradicional e em frascos agitados. Em ambos os casos, as células foram capazes de formar agregados que possuíam em torno de 160  $\mu$ m com mesmo perfil de diferenciação.

## Conclusão

Apesar da longa fase de adaptação observada na cinética de crescimento, as concentrações obtidas ao final do cultivo foram suficientes para torná-lo mais atrativo do que o cultivo tradicional, sendo duas vezes mais barato em termos de gastos apenas com meio de cultivo. Além disso, as células cultivadas no sistema agitado retiveram todas as características intrínsecas de células-tronco embrionárias. Dada a necessidade da obtenção de grandes quantidades de células para uma possível terapia celular pode-se dizer que esse é o primeiro

sistema economicamente viável, livre de feeders e Matrigel, apresentado na literatura para o scale-up de cultivo de hES. Em suma, mesmo com a longa fase de adaptação, onde se acredita que pode haver melhoria significativa através da otimização do protocolo de adesão, a técnica descrita neste trabalho pode ser utilizada para a produção em maior escala de hES.

## **Referências**

CONLEY, J. B.; YOUNG, J. C.; TROUNSON, A. O.; et al. Derivation, propagation and differentiation of human embryonic stem cells. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v.36, p. 555-567, 2003

COUTTS, M.; KEIRSTEAD, H. S. Stem cells for the treatment of spinal cord injury. *Experimental Neurology*. YEXNR-09636; No. of pages: 10; 4C, 2007

CZYZ, J.; WOBUS, A. M. Embryonic stem cell differentiation: the role of extracellular factors. *Differentiation*, v. 68, p. 167-174, 2001

HAGELL, P.; BRUNDIN, P. Cell survival and clinical outcome following intrastriatal transplantation in Parkinson disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, v. 60, n. 80, p. 741-752, 2001.

HALL, P. A.; WATT, F. M. Stem Cells: the generation and maintenance of cellular diversity. *Development*, v. 106, p. 619-633, 1989.

POUTON, C. W.; HAYNES, J. M. Embryonic stem cells as a source of models for drug discovery. *Nature Reviews*, v.6, p. 605-616, 2007

SMITH, A. G. Embryo-derived stem cells: of mice and men. *Annual Review Cell Development Biology*, v. 17, p. 435-462, 2001

# MENÇÃO HONROSA

TRABALHO PUBLICADO

## TREINAMENTO DA EQUIPE DE SAÚDE E BUSCA ATIVA NA COMUNIDADE: ESTRATÉGIA PARA A DETECÇÃO DE CASOS DE TB

**Autores:** Mônica Cardoso Façanha, Marina Alves Melo, Francisca de Fátima Vasconcelos, José Roberto Pereira de Sousa, Adivânia de Souza Pinheiro, Ivna Aguiar Porto, Julianne Martins Parente

**Revista:** Jornal Brasileiro de Pneumologia

**Contato:** mfacanha@yahoo.com

### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

Cada pessoa com tuberculose (TB) pulmonar em atividade infecta, em média, 10-15 pessoas a cada ano, e 5-10% das pessoas infectadas tornar-se-ão doentes ao longo da vida, a não ser que desenvolvam AIDS, cuja taxa de adoecimento passa a ser de 5-10% ao ano.(2) Estima-se que 1% da população seja composta por sintomáticos respiratórios, e que 5% destes sejam portadores de TB. O controle da TB baseia-se na detecção e cura dos portadores de TB pulmonar bacilífera. Detectar 70% e curar 85% de casos novos de TB pulmonar com bacilos álcool-ácido resistentes presentes no escarro fazem parte das determinações da Organização Mundial de Saúde(3) e são metas do Programa Nacional de Controle da Tuberculose.(4) A detecção precoce de casos é uma das estratégias fundamentais para o controle da TB.(5,6) Os locais ideais para se organizar a procura de casos são os serviços de saúde, públicos ou privados. Nessas instituições—postos, centros de saúde, ambulatórios e hospitais—realizar a busca ativa de sintomáticos respiratórios deve ser uma atitude permanente e incorporada à rotina de atividades de todos os membros das equipes de saúde.(7) Nas áreas onde há visita domiciliar periódica do agente de saúde, ela deve incluir a detecção de casos de TB entre sintomáticos respiratórios e contatos, principalmente de casos bacilíferos e de crianças.(8) Considerando que a estratégia da saúde da família é um pilar central da organização do sistema de saúde brasileiro, que suas equipes estão capilarizadas por todo o país e que a tuberculose é um grave problema de saúde pública no Brasil é desejável e possível ter esses profissionais trabalhando para o controle desse agravo.

## *Introdução*

Em 2006, a Organização Mundial de Saúde estimou para o Brasil um total de 94.000 casos novos de TB (todas as formas), com incidência de 50 casos por 100.000 habitantes e de 31 casos por 100.000 habitantes de TB pulmonar com baciloscopia positiva. Além disso, a mortalidade estimada era de 4 óbitos por 100.000 habitantes. Este cenário faz com que o Brasil se mantenha entre os 22 países com a maior carga de TB no mundo, sendo a mais grave de toda a América Latina. Entre 1995 e 2006, o Brasil detectou, em média, 63% dos casos estimados (variando de 59%, em 2001, a 70%, em 2004 e 2005). A taxa de cura foi de 77% para os pacientes em tratamento supervisionado na coorte de 2005.(1) O Brasil se mantém entre os 22 países com maior número de casos em todo o mundo. E o controle da transmissão dessa doença depende de sua detecção e tratamento adequados e precoces, para que haja menos tempo para que cada doente transmita o bacilo para o próximo contato. No município de Fortaleza (CE), houve um declínio no número de casos notificados à Secretaria Municipal de Saúde.(9) Em 2002, foram diagnosticados 1.917 casos de TB; em 2003, foram 2.061; e em 2004, diagnosticaram-se 4541.595. Desses, 1.698, 1.800 e 1.373 foram, respectivamente, casos de TB pulmonar; e 41%, 37,1% e 43,5% foram, respectivamente, casos com baciloscopia positiva. Entre as razões para esse declínio citam-se a subnotificação(9) e, possivelmente, uma redução na detecção de casos.

## *Objetivos*

Avaliar o impacto do treinamento da equipe do Programa de Saúde da Família (PSF) e da busca ativa domiciliar na detecção de casos de TB em uma comunidade de baixa renda em Fortaleza (CE).

## *Metodologia*

Realizou-se intervenção comunitária numa área de baixa renda do município de Fortaleza (CE) adstrita ao Centro de Saúde César de Cals de Oliveira (CSCCO), que é dividida em cinco sub-áreas, atendidas por cinco equipes do PSF, treinadas e sensibilizadas para a detecção de sintomáticos respiratórios (SR) e casos de TB pulmonar. Nessa região foi selecionada a sub-área da equipe 5, que tinha uma população estimada de 4.500 habitantes e 1.303 imóveis cadastrados, para que fosse feita a busca ativa domiciliar de SR. Entre janeiro de 2002 e junho de 2003, período anterior ao treinamento dos profissionais do CSCCO, houve 10 diagnósticos de TB nas cinco áreas do PSF, sendo 1 caso no ano de 2002 e 9 no primeiro semestre de 2003. Desses 10 casos, 1 era da forma extrapulmonar e 9

da forma pulmonar e, destes, 4 apresentaram baciloscopia de escarro positiva (1 caso na área 1; 2 na área 2; e 1 na área 4). Nenhum desses 10 casos estava registrado como residente na sub-área 5. Também foram revistas as estratégias de atendimentos a SR e TB, envio de amostras de escarro para o Laboratório. O treinamento abordou aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e tratamento, tanto para os profissionais de nível superior quanto para os de nível médio e elementar. Para os agentes comunitários de saúde foi enfatizada a detecção do SR, a adesão ao tratamento e o preenchimento do formulário na busca domiciliar. Na visita domiciliar, antes da entrevista, o responsável pelo domicílio era informado sobre o propósito da abordagem e como ela seria feita e solicitava-se seu consentimento para colaborar com a entrevista e fornecimento de informações sobre tosse com expectoração há 3 semanas ou mais, febre, perda de peso, história de TB anterior ou contato com TB, além de dados demográficos dos residentes do domicílio. Os moradores classificados como sintomáticos respiratórios foram orientados a procurar o CSCCO para consulta e realização de exame de escarro. As visitas domiciliares foram feitas no período de julho de 2003 a junho de 2004. Consideraram-se domicílios a serem visitados todos aqueles imóveis existentes na sub-área 5 em que morasse uma ou mais pessoas. Considerou-se uma família o conjunto de moradores da mesma residência. Aquelas pessoas que residiam nos altos do imóvel ou nos fundos com uma dinâmica familiar independente dos vizinhos foram consideradas como componentes de famílias diferentes. Definiu-se como sintomático respiratório o indivíduo que apresentasse tosse com expectoração há 3 semanas ou mais e caso de TB todo indivíduo com diagnóstico confirmado por baciloscopia ou cultura e aquele em que o médico firmou o diagnóstico de TB, com base nos dados clínico-epidemiológicos. Os dados foram digitados no programa Epi Info versão 6.04. O teste do qui-quadrado e OR foram utilizados para medir diferenças entre o número de casos detectados na área de estudo antes e depois da intervenção, assim como entre a sub-área 5 e as demais. O projeto foi aprovado pelo CEP da UFC.

## **Resultados**

Do total de 1.303 imóveis cadastrados na área 5 do PSF, 72 (5,5%) eram pontos comerciais sem moradores, 42 (3,7%) não foram localizados e, em 68 (5,2%), não havia moradores no período da realização das entrevistas. Foram considerados domicílios os 1.121 imóveis residenciais habitados (86%). Foram visitadas e entrevistadas as famílias de 1.073 domicílios (95,7%). Não foram entrevistadas as famílias de 41 domicílios (3,7%) porque seus moradores estavam ausentes durante as visitas, assim como de 7 (0,6%) por recusa da família em participar da entrevista. As famílias visitadas totalizaram 4.293 moradores. O número de residentes em cada domicílio variou de 1 a 14, com mediana de 4, sendo do

sexo feminino 2.225 indivíduos (51,8%). Do total das famílias, 180 informaram ter pelo menos 1 morador sintomático respiratório, sendo 125 (55,1%) do sexo masculino e 102 (44,9%) do feminino ( $p = 0,428$ ). Em relação à população do estudo, os sintomáticos respiratórios representaram 5,3%, sem diferença na distribuição por faixa etária. Em relação aos outros sintomas indagados na entrevista, todos foram mais freqüentes ( $p < 0,001$ ) nos sintomáticos respiratórios do que nos demais. A história de TB anterior e de contato anterior com paciente com TB também foi mais freqüente entre os sintomáticos respiratórios (Tabela 1). Foram registrados resultados de exames de baciloscopia de 50 moradores sintomáticos respiratórios da área 5 (22,0%), com 4 resultados positivos (8%; Tabela 2). A comparação entre o total de casos diagnosticados em Fortaleza em cada ano (1.917 em 2002, 2.061 em 2003 e 2.064 em 2004) e o total diagnosticado na área de abrangência do CSCCO demonstrou um aumento significativo ( $p < 0,05$ ) em relação ao ano anterior àquele em que ocorreu o treinamento dos profissionais do CSCCO, sem diferença significativa entre a área 5 do PSF, onde foi feita a busca domiciliar, e as outras quatro áreas que receberam o treinamento dos profissionais ( $p > 0,05$ ; Tabela 3). Entre julho de 2003 e dezembro de 2004, período posterior ao início do estudo, foram diagnosticados 28 casos de TB: 2 da forma extra pulmonar e 26 da forma pulmonar; destes, 19 apresentaram baciloscopia de escarro positiva (5 na área 1; 3 na área 2; 5 na área 3; 4 na área 4; e 2 na área 5). Em 2002, ano anterior ao treinamento, 1 caso foi diagnosticado nessas cinco áreas de PSF, enquanto no ano posterior ao início da intervenção, 22 casos foram diagnosticados (Tabela 3). A média de resultados de baciloscopia positivos em Fortaleza foi de 44,7%, enquanto nos casos detectados na região estudada, essa foi de 73,1%. A proporção de sintomáticos respiratórios detectada na população foi a esperada (5,3%). Considerando as 5 áreas das equipes do PSF, a detecção de casos de TB antes e depois do treinamento dos ACS aumentou 180%. Esse aumento não pode ser atribuído ao crescimento global da TB no município, visto que os números divulgados pela Secretaria Municipal de Saúde não mostram esse crescimento.

### ***Conclusão***

O treinamento e a sensibilização da equipe de saúde da família foram capazes de promover o aumento da detecção de casos de TB em comunidade de baixa renda, sugerindo que nos locais onde o PSF está implantado, a manutenção da equipe treinada, atualizada e estimulada para a detecção precoce e acompanhamento de casos pode contribuir muito para o controle da doença.

Categoria:

**DOUTORADO**

# TRABALHO PREMIADO

## DOUTORADO

### INFLUÊNCIA DA VARIABILIDADE GENÉTICA HUMANA DOS GENES NAT2, CYP2E1, GSTM1 E GSTT1 NA OCORRÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS HEPÁTICAS INDUZIDAS PELA ISONIAZIDA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE ATIVA

**Autora:** Raquel Lima de Figueiredo Teixeira

**Orientadores:** Adalberto Rezende Santos e Antonio Basílio de Miranda

**Instituição:** Instituto Oswaldo Cruz / Fundação Oswaldo Cruz/RJ

**Contato:** raquelft@yahoo.com.br

#### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

A farmacogenética é o estudo das variações genéticas envolvidas na resposta aos medicamentos, incluindo diferenças na eficácia e a ocorrência de reações adversas. Essa ciência envolve estudos de mutações e polimorfismos que podem afetar a expressão ou atividade de receptores farmacológicos, proteínas transportadoras, sinalizadoras e de enzimas metabolizadoras de drogas. Um dos principais objetos de estudo da farmacogenética são as enzimas envolvidas na biotransformação de fármacos. Variações polimórficas em genes que codificam para essas enzimas podem resultar em uma diminuição na atividade biotransformadora. Isso favoreceria o aparecimento de reações adversas por toxicidade devido a uma baixa metabolização e conseqüente acúmulo do princípio ativo ou de metabólitos intermediários tóxicos (metabolizadores lentos). A presença de variantes que não afetam a atividade enzimática (metabolizadores rápidos) ou com múltiplas cópias (metabolizadores ultra-rápidos) podem estar associadas a concentrações séricas subterapêuticas da droga. A identificação de marcadores genéticos que possam prever se o indivíduo responde mal ou não a uma determinada droga proporcionaria a indicação correta do medicamento e do seu esquema posológico, maximizando a eficácia e prevenindo ou reduzindo as possíveis reações adversas tóxicas. O alto nível de diversidade genômica e a extensa miscigenação da população brasileira têm implicações importantes nos estudos de farmacogenética, uma vez que não é possível a extrapolação dos dados encontrados em grupos étnicos fechados para a maioria das pesquisas realizadas no país. Além disso, a contribuição genética de cada etnia parental

aconteceu de forma diferenciada ao longo das regiões do país fazendo com que cada estado brasileiro apresente a sua particularidade no perfil de variantes gênicas. Sendo assim, um estudo de associação entre os polimorfismos de genes metabolizadores de drogas e a ocorrência de hepatotoxicidade seria de grande relevância na população brasileira já que a tuberculose é uma doença com alta incidência no Brasil, onde a quimioprofilaxia com INH é preconizada e dados disponíveis na população brasileira a respeito da distribuição dos alelos de NAT2, CYP2E1, GSTM1 e GSTT1, que varia de acordo com a etnia, são poucos. Esse trabalho trará uma contribuição valiosa para a avaliação futura de novas drogas, modificação da conduta terapêutica ou correção da dosagem individual com base nos perfis genômicos envolvidos, tendo em vista que a concentração de isoniazida recomendada em nosso país (400mg/dia) difere da preconizada pela OMS (300mg/dia).

## **Introdução**

A tuberculose (TB) é considerada uma das mais importantes doenças infecciosas no mundo e estima-se que cerca de dois bilhões de pessoas no planeta estejam infectadas e apresentem TB latente. Oito a doze milhões de novos casos de TB ativa ocorrem por ano resultando em dois milhões de óbitos, principal fator que torna esta doença um problema de saúde pública mundial. Desde 1979, o esquema de tratamento de primeira linha para a TB inclui a administração de rifampicina, isoniazida (INH) e pirazinamida. Ainda na década de 70 foram relatados os primeiros casos de lesão hepática grave e com óbito de pacientes sob tratamento com INH. A hepatopatia induzida por drogas é uma das principais complicações durante a quimioterapia, visto a importância do fígado na biotransformação e excreção da maioria das drogas. O risco de hepatotoxicidade é influenciado por diferentes fatores adquiridos e genéticos. Variações genéticas em isoenzimas podem ocasionar diferenças na reatividade metabólica a agentes específicos, variam de indivíduo para indivíduo, gerando bioprodutos tóxicos que. A principal enzima responsável pela inativação e metabolização da INH é a N-acetiltransferase 2, embora o mecanismo de lesão hepatocelular induzido pela isoniazida envolva também a enzima CYP4502E1. Mutações pontuais na região codificante de NAT2 são capazes de alterar a atividade de acetilação da enzima podendo gerar três fenótipos diferentes: acetiladores lentos, intermediários e rápidos. Os acetiladores lentos acumulam mais acetil-hidrazina, que é oxidada por CYP2E1, e leva a liberação de metabólitos tóxicos capazes de causar lesão hepática. Outra classe de enzimas cuja participação na biotransformação da isoniazida vem sendo especulada é a glutathione S transferase (GST), enzima multifuncional que desempenha um papel importante na desintoxicação celular, protegendo macromoléculas de ataques de reativos eletrofílicos.

## **Objetivos**

Identificar as frequências haplotípicas e genótípicas de polimorfismos de base única dos genes NAT2, CYP2E1, GSTM1 e GSTT1 e avaliar a possível associação entre as variantes alélicas desses genes com a ocorrência de efeitos adversos hepáticos em pacientes sob tratamento anti-tuberculose, com esquema contendo isoniazida, atendidos em um hospital geral do Rio de Janeiro, referência para AIDS.

## **Metodologia**

Extração de DNA genômico: A extração foi realizada a partir de alíquotas de sangue periférico congelado através da utilização do kit comercial “FlexiGene” (Qiagen), segundo instruções do fabricante.

Genotipagem de NAT2 e identificação de novos SNPs: A reação de PCR para amplificação da região codificante de NAT2 foi realizada utilizando dois iniciadores específicos capazes de gerar um fragmento de 1093pb. Os produtos de PCR/NAT2 purificados foram submetidos diretamente a reações de sequenciamento através da utilização de quatro iniciadores (os dois iniciadores utilizados na amplificação e outros dois internos ao produto de PCR). Os produtos das reações foram detectados no seqüenciador de capilar e as seqüências geradas foram analisadas para presença de SNPs através do software SeqScape v. 2.5.

Clonagem e re-sequenciamento de NAT2: Para clonagem de NAT2 e determinação do haplótipo de indivíduos portadores de mutações novas foi utilizado o kit “Zero Blunt TOPO PCR Cloning” (Invitrogen) segundo o protocolo do fabricante. Foram selecionadas 10 colônias portadoras do DNA recombinante referentes a cada amostra e, o DNA plasmidial de cada transformante foi extraído e posteriormente submetido ao sequenciamento como mencionado anteriormente.

Genotipagem de CYP2E1, GSTM1 e GSTT1: Para a identificação do SNP -1053 C>T, localizado no gene CYP2E1, foi utilizada a técnica de PCR-RFLP, que consiste na amplificação de um fragmento da região promotora, portadora do SNP, e posterior digestão do produto amplificado com Rsa I. A genotipagem de GSTT1 foi realizada através da PCR multiplex permitindo a identificação dos alelos nulo e tipo-selvagem num único ensaio e possibilitando a determinação dos três genótipos de GSTT1. A identificação do genótipo duplo nulo de GSTM1 e definição de dois genótipos deste locus (GSTM1 +/? ou -/-) foi realizada através da técnica de PCR convencional com iniciadores já descritos dirigidos aos éxons 4 e 5 de GSTM1.

Análise estatística: Para a etapa descritiva observacional dos perfis genéticos dos genes em estudo, as frequências alélicas e genótípicas foram determinadas pelo método de contagem alélica. Para verificar a distribuição genotípica em

relação ao equilíbrio de Hardy-Weinberg, foi utilizado o teste do qui-quadrado. A identificação dos haplótipos de NAT2 circulantes na população de estudo foi realizada através do software PHASE v2.1. Para o estudo do tipo caso-controle, a avaliação do risco ajustado de hepatite medicamentosa (induzida pela INH) foi realizada através de uma análise de regressão logística multivariada. Em todos os testes, o nível de significância adotado foi de 5%.

**Modelagem molecular de NAT2 humana:** As substituições dos aminoácidos referentes às novas variantes de NAT2 foram visualizadas através do programa SwissPDB Viewer com base na estrutura cristalográfica da enzima NAT2 humana, a fim de verificar alterações na estrutura tridimensional da molécula de NAT2 frente às diferentes mutações.

## **Resultados**

Variabilidade do gene NAT2 – Procedemos por sequenciamento, o mapeamento da região codificante de NAT2 em indivíduos do Rio de Janeiro e Goiás e determinamos as frequências de 17 SNPs já descritos, além de identificarmos 6 novas mutações e inferimos o perfil de acetilação das populações estudadas. Dentre os SNPs já descritos, confirmamos em nossa população a presença dos sete mais prevalentes no mundo, dos quais 4 alteram a atividade enzimática e três não interferem com o perfil de acetilação. Dentre os polimorfismos encontrados, identificamos 3 mutações étnico-específicas. Dez mutações raras, cujo papel funcional ainda não foi determinado, apresentaram frequências abaixo de 1%. Dezesseis diferentes alelos de NAT2, dos quais cinco ainda não foram caracterizados fenotipicamente e oito que caracterizam para acetilação lenta, foram identificados sendo os alelos NAT2\*5B (33%) e NAT2\*6A (26%) os mais frequentes. O alelo NAT2\*4, tipo-selvagem (20%), apresentou uma prevalência significativamente aumentada em Goiás. Esse Estado apresentou também uma diversidade alélica menor. Neste estudo, caracterizamos o genótipo de duzentos e dois indivíduos predizendo um perfil de acetilação lenta de 49%, representado principalmente pelos genótipos NAT2\*5/\*5 e NAT2\*6/\*6. O perfil de acetilação intermediária foi significativamente mais prevalente no Rio de Janeiro. Os resultados relativos aos novos SNPs encontrados neste estudo geraram um pedido de patente nacional posteriormente internacionalizado (PCT/BR2008/000304). Dos 18 indivíduos que apresentaram mutações novas ou raras, 14 eram heterozigotos para mais de uma mutação e tiveram seus alelos determinados por clonagem e re-sequenciamento, permitindo a caracterização de sete novos haplótipos de NAT2 e três haplótipos raros encontrados somente em populações africanas.

**Modelagem molecular** - Verificamos que a substituição Gly51Val (152G>T) tem um importante papel no reconhecimento do substrato pela NAT2, influenciando a

atividade enzimática. Além disso, foi observado que a mutação 203G>A possivelmente interrompe a reação de acetilação devido à troca de aminoácido (Cys-68Tyr) no sítio catalítico. Observamos também que outras mutações em NAT2 estão relacionadas ao aparecimento de resíduos hidrofóbicos na superfície da proteína e, conseqüentemente, com agregação e degradação protéica.

**Estudo caso-control** - A influência das variantes gênicas dos loci NAT2, CYP2E1, GSTM1 e GSTT1 na ocorrência de hepatotoxicidade induzida por INH foi avaliada em pacientes que desenvolveram ou não este efeito adverso durante o tratamento anti-TB. Verificamos que os polimorfismos em NAT2 constituem um fator de risco genético importante para este desfecho. Os acetiladores lentos apresentaram picos de transaminases mais altos e um risco significativo para hepatotoxicidade ou hepatite medicamentosa (OR: 3.59;  $p = 0.02$ ) quando comparados aos acetiladores intermediários/rápidos. Nenhuma associação foi observada nos outros loci estudados.

### **Conclusão**

A fração da população brasileira, aqui representada por indivíduos residentes no Rio de Janeiro e em Goiás, apresenta uma grande diversidade de alelos de NAT2, resultado da miscigenação das populações parentais (europeus, africanos e ameríndios). Os sete SNPs de NAT2 mais frequentes no mundo foram identificados na população estudada assim como outros SNPs ainda não descritos na literatura, contribuindo para a diversidade alélica de NAT2. A fração da população brasileira aqui estudada apresentou uma quantidade maior de alelos de NAT2 com baixa atividade e conseqüentemente um maior número de indivíduos com perfil de acetilação lenta em relação aos acetiladores intermediários e rápidos. Os pacientes com tuberculose, sob tratamento anti-TB, que tinham perfil de acetilação lenta apresentaram picos de transaminases significativamente maiores quando comparados àqueles indivíduos portadores de genótipos/fenótipos de acetilação rápida ou intermediária. Os pacientes com tuberculose, sob tratamento anti-TB com esquema contendo isoniazida, portadores de um genótipo/fenótipo de acetilação lenta apresentaram um risco aumentado em desenvolver hepatotoxicidade ou hepatite medicamentosa em relação aos acetiladores rápidos/intermediários. Nenhuma associação foi observada entre polimorfismos nos genes de CYP2E1, GSTM1 e GSTT1 com a ocorrência de efeitos adversos induzidos por drogas anti-TB, na população estudada do Rio de Janeiro.

# MENÇÃO HONROSA

DOUTORADO

## ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DE TESTE RÁPIDO PARA O DIAGNÓSTICO DE CASOS NOVOS DE MALÁRIA EM DOZE MUNICÍPIOS ENDÊMICOS DO ESTADO DO PARÁ.

**Autora:** Maria Regina Fernandes de Oliveira

**Orientadores:** Almerio de Castro Gomes e Cristiana Toscano Soares

**Instituição:** Faculdade de Saúde Pública / Universidade de São Paulo

**Contato:** olivemr@terra.com.br

### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

Uma das grandes dificuldades no manejo e controle da malária é o fato de o diagnóstico laboratorial basear-se quase exclusivamente na microscopia – uma técnica de grande valor somente quando corretamente executada. As dificuldades ou a ausência do diagnóstico laboratorial podem levar a situações que causam impactos negativos sobre o controle da doença, como o atraso na instalação da quimioterapia - com conseqüente aumento das formas graves e da letalidade - e a possível emergência de multidrogarresistência por tratamentos auto-administrados ou inadequados. Uma melhor utilização da microscopia e o desenvolvimento de técnicas diagnósticas alternativas acarretam substancial reforço no controle da malária. A microscopia e os testes rápidos, usados corretamente, podem contribuir para o melhor e mais custo-efetivo manejo da malária e para reduzir o uso de drogas antimaláricas quando não indicadas. O Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM), cuja gestão está na Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), indica o uso de TR em “áreas de baixa endemicidade ou difícil acesso”, onde se torna operacionalmente complicada e muitas vezes inviável, a manutenção de diagnóstico por microscopia de forma permanente. A análise de custo-efetividade (ACE) está indicada na questão do diagnóstico da malária porque as alternativas diferem significativamente entre si e os recursos em questão são expressivos. Estudos de ACE são oportunos para a tomada de decisão e foram indicados pela Organização Pan Americana da Saúde para subsidiar a implantação dos testes rápidos nas Américas e são um importante subsídio para avaliação da

estratégia. Os tomadores de decisão poderão, por exemplo, utilizar os resultados para discutir que estratégias serão utilizadas e em que áreas geográficas. A escolha do tema para o trabalho justifica-se pelas considerações expostas e, principalmente, por ser um tema prioritário para o controle da malária no Brasil para a tomada de decisão quanto à expansão do uso do TR.

## ***Introdução***

A malária humana apresenta sintomas inespecíficos e exige diagnóstico laboratorial e identificação da espécie para o seu manejo. O diagnóstico é baseado na microscopia, método barato e que exige profissionais experientes. Nos últimos anos surgiram testes imunocromatográficos, de execução rápida e de fácil manuseio e com custo mais elevado em comparação à microscopia. Estudos de validação demonstraram sensibilidade e especificidade comparáveis à microscopia, podendo ser uma alternativa confiável em áreas onde seja complexo manter estrutura laboratorial. O OptiMal® é um TR registrado e validado no Brasil e que foi comprado para uso em áreas isoladas da Amazônia no ano de 2006. Não há, até o momento, estudos que avaliem os custos envolvidos na introdução de TR na Região Amazônica, sendo o alto custo, um limitador para a expansão do seu uso.

## ***Objetivos***

Realizar análise de custo-efetividade do OptiMAL® - teste rápido registrado no Brasil e validado em áreas endêmicas do país - comparado ao método de gota espessa, em três cenários de 12 municípios endêmicos para malária no Estado do Pará.

## ***Metodologia***

Doze municípios endêmicos para malária do Estado do Pará constituíram a área de estudo. A perspectiva da análise foi do Sistema Único de Saúde do Brasil, o horizonte analítico de seis meses e o ano de 2006, a referência temporal. Foi construído um modelo de análise de decisão para os desfechos: casos diagnosticados e casos conduzidos adequadamente em três cenários dos doze municípios: o cenário 1 corresponde à área global dos municípios e 100% dos casos, o cenário 2 corresponde a 70% dos casos, que são diagnosticados nas áreas cobertas por laboratórios e o cenário 3 a 30% dos casos, que são diagnosticados em áreas isoladas. Os parâmetros epidemiológicos principais foram a prevalência de malária, a sensibilidade e a especificidade dos dois métodos diagnósticos. Os dados epidemiológicos foram estimados a partir do Sistema de Informação

de Vigilância Epidemiológica da Malária e literatura científica. Foram estimados custos diretos médicos e não-médicos, a partir de portarias e atos administrativos do Programa de Controle da Malária/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde, da tabela de procedimentos e do Sistema de Informação Hospitalar do SUS. Para a estimativa de custos líquidos de equipamentos, insumos e atividades que não são exclusivos para malária foram utilizados parâmetros da Organização Mundial da Saúde que estimam o número de lâminas produzidas e lidas por profissional de saúde por cenário epidemiológico de risco. Os doze municípios foram estratificados em quatro estratos de risco por meio da IPA e da proporção relativa de casos de *P. falciparum*, aos quais foram aplicados os parâmetros de quantidade de lâminas examinadas segundo a OMS. Este método de estimativa de custo foi aplicado a: 1) salários de profissionais; 2) custo de microscópios; 3) custo de manutenção de microscópios; e 4) transporte de equipes para realizar a microscopia e o teste rápido. Foram estimadas as razões média e adicional de custo-efetividade e realizada análise de sensibilidade univariada; o software utilizado foi o TreeAge Pro 2005.

## **Resultados**

O teste rápido é a estratégia diagnóstica mais cara nos cenários 1 e 2; os seus custos para o desfecho 1 - "caso diagnosticado adequadamente" - são R\$ 11,09 e R\$ 10,51, respectivamente, que correspondem a custos 40% mais elevados em relação à estratégia microscopia; para o desfecho 2 - "caso conduzido adequadamente" - os custos do teste rápido são R\$ 30,97 no cenário 1 e R\$ 30,42 no cenário 2, cerca de 13% mais elevados em comparação à microscopia. Nos dois desfechos do cenário 3, a relação é inversa, sendo a microscopia mais cara, com custo de R\$ 14,73 para o desfecho 1 e de R\$ 34,27 para o desfecho 2. O teste rápido foi menos efetivo nos três cenários e nos dois desfechos de cada cenário, deixando de diagnosticar e de conduzir adequadamente 300 casos em 100.000 lâminas em qualquer uma das situações. A estratégia "teste rápido" foi dominada pela estratégia "microscopia" nos cenários 1 (análise global) e 2 (áreas com laboratório). No cenário 3 a estratégia "teste rápido" foi a de menor custo e a menos efetiva e a "microscopia" permaneceu como a estratégia mais custo-efetiva. No cenário 3 a estratégia microscopia é mais cara e para cada caso a mais diagnosticado nesta intervenção seria incorrido um custo de R\$ 1.193,33 em comparação ao teste rápido o que corresponde a R\$ 357.999,00 para 300 casos a mais diagnosticados adequadamente em 100.000 lâminas examinadas. Para cada caso a mais conduzido de forma adequada seria incorrido um custo de R\$ 1.016,67 em comparação ao teste rápido, o que corresponde a R\$ 305.001,00 para 300 casos a mais diagnosticados adequadamente em 100.000 lâminas examinadas. Na análise de sensibilidade foram variados

os parâmetros epidemiológicos e de custos mais relevantes. Os valores de sensibilidade e especificidade da gota espessa foram os parâmetros de maior impacto no modelo, pois quando reduzidos em relação aos valores do caso-base, a estratégia TR torna-se mais custo-efetiva do que a estratégia microscopia em todos os cenários e desfechos, sendo dominante no cenário 3.

### ***Conclusão***

No estudo foi demonstrada melhor relação de custo-efetividade da microscopia em relação ao teste rápido, mas as estimativas de sensibilidade e especificidade da gota espessa foram determinantes no modelo. A relação de custo-efetividade favorável à microscopia é dependente da manutenção de elevada acurácia da gota espessa. Recomenda-se ao Programa Nacional de Malária esforços para manutenção de alta acurácia da microscopia, por meio das atividades que já são desenvolvidas para o controle de qualidade do exame. Também é recomendável a redução do preço de compra do teste rápido, talvez por meio de fundos subsidiados por organismos internacionais, pois mesmo tendo mostrado-se menos efetivo no modelo em comparação à microscopia, é uma alternativa de grande valor para áreas de difícil acesso ou para áreas não endêmicas, onde, nestas últimas, pode ser mais complexo manter microscopistas com capacidade de realizar exames de gota espessa acurados. A expansão da rede de diagnóstico microscópico, por sua vez, está justificada somente se a realidade epidemiológica justificar o investimento, portanto, ter acesso a uma tecnologia como teste rápido para realidades singulares é uma necessidade e a redução do seu custo deve ser exigida pelo SUS.

# MENÇÃO HONROSA

## DOCTORADO

### CUSTO-EFETIVIDADE DO TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM CANDIDATOS A TRANSPLANTE RENAL SUBMETIDOS À DIÁLISE

**Autores:** Frances Valéria Costa e Silva

**Orientador:** Cid Manso de Mello Vianna

**Instituição:** Instituto de Medicina Social / Universidade do Estado do Rio de Janeiro

**Contato:** francesvcs@gmail.com

#### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

O propósito da tese foi avaliar cenários alternativos para o tratamento de candidatos a transplante renal infectados pelo vírus da hepatite C (VHC), oferecendo subsídios para a construção de uma proposta de atenção dirigida ao grupo atingido, a partir da perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). O tema foi destacado em virtude das repercussões negativas da infecção no resultado do transplante renal, procedimento de elevado custo para o Sistema Único de Saúde (SUS), indicando a importância da extinção da infecção previamente ao transplante. Além disso, a efetividade clínica dos tratamentos disponíveis para a infecção pelo VHC abriga amplas variações, efeitos colaterais importantes, significativa taxa de interrupção de tratamento e custos muito elevados. A forma de utilização de recursos tem constituído tema de debate no campo da definição e execução de políticas de saúde, gerando uma preocupação que se acentua na medida em que a disponibilidade de novas tecnologias para a atenção à saúde é contraposta pela viabilidade de sustentar seu custo. Na realidade brasileira, onde o SUS é o principal financiador de serviços e tem como pressupostos a universalidade e a integralidade da atenção, a discussão ganha relevância frente à necessidade de aplicar recursos de modo apropriado, garantindo o atendimento a necessidades diversas e contando com recursos finitos. A demanda por avaliações econômicas voltadas para o tratamento da hepatite C é evidente nos trabalhos empreendidos por organismos internacionais de avaliação tecnológica em saúde (SHEPHERD et al., 2000; SHEPHERD et al., 2004; NICE, 2004; BROK et al., 2006a; BROK et al., 2006b). O interesse no tema está associado às significativas taxas de prevalência da infecção, que

pode evoluir para formas graves ou fatais. Ademais, os protocolos de tratamento medicamentoso usados contra a infecção encontram-se em franco desenvolvimento, existindo entre as propostas mais consolidadas ampla variação em seus custos e resultados. Um recorte nessa temática é dado pela opção do tratamento da infecção pelo VHC em candidatos a transplante renal, situação em que a associação de tecnologias diversificadas e de elevado custo (diálise, transplante, tratamento da infecção pelo VHC) tem resultados permeados por alto grau de incerteza, não só do ponto de vista dos custos, mas também dos resultados (KDIGO, 2008). Diante da existência de diferentes alternativas e da dificuldade de testá-las de modo amplo na população, uma simulação de resultados possíveis de diferentes esquemas terapêuticos pode contribuir para o enfrentamento do problema. Isto porque permite direcionar recursos para investigação aprofundada de alternativas mais custo-efetivas, subsidiando o gestor do sistema de saúde para escolha da melhor forma de alocação de recursos.

## *Introdução*

Este estudo estimou a razão de custo-utilidade do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) em candidatos a transplante renal. O transplante é considerado o melhor tratamento para indivíduos acometidos pela falência renal, entretanto a elevada prevalência da infecção nessa população coloca em debate a definição de condutas apropriadas a esta condição. No Brasil, estima-se a existência de 3200 candidatos a transplante renal infectados pelo VHC. Evidências preliminares sugerem que as terapias antivirais prévias ao transplante possam aumentar seu sucesso. No SUS, o tratamento da infecção pelo VHC segue as recomendações do “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a hepatite viral crônica C” (BRASIL, 2007), que destaca a infecção associada à doença renal crônica como condição especial, indicando tratamento em centros de referência, sem definir terapêutica específica. A monoterapia seletiva com interferon-alfa tem sido cuidado-padrão neste grupo, apesar da existência de estudos propondo protocolos alternativos. O tratamento seletivo tem reflexo sobre número expressivo de pessoas que aguardam o transplante, cujo resultado pode ser insatisfatório em virtude da infecção viral. Não está claro em que medida a resposta ao tratamento prévio da infecção modifica custos e resultados do transplante. Diante desse quadro, a simulação de cenários baseados nos dados disponíveis pode ser um indicativo do caminho para proposição de estratégias que representem a melhor aplicação dos recursos disponíveis. Assim, o estudo apresentado buscou responder qual é a razão de custo-utilidade de diferentes esquemas terapêuticos no tratamento da infecção pelo VHC em portadores de doença renal crônica candidatos a transplante renal. Partiu-se do pressuposto que o tratamento prévio da infecção aumenta a qualidade de vida (utilidade) do transplantado, admitindo-se como verdadeira a hipótese que tratar todos os candidatos é uma opção custo-efetiva.

## Objetivos

**Objetivo geral:** Avaliar a razão de custo-utilidade do tratamento da infecção pelo VHC em pacientes dialisados, candidatos a transplante renal, tendo como esquemas terapêuticos alternativos o interferon- $\alpha$  em monoterapia; o interferon peguilado em monoterapia; o interferon- $\alpha$  em terapia combinada com ribavirina e o interferon peguilado em terapia combinada com ribavirina, comparando-os com o não-tratamento. Pretende-se também estimar o impacto orçamentário da estratégia de tratamento mais custo-efetivo no SUS.

## Metodologia

Foi realizado um estudo de custo-utilidade, sendo construído um modelo matemático para simulação de custos e resultados, com posterior análise do impacto orçamentário da adoção da opção mais custo-efetiva. A perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) foi escolhida pela impossibilidade da adoção da perspectiva da sociedade. A condição do SUS, como principal agente de financiamento dos procedimentos envolvidos neste estudo, valida a escolha. Um modelo de Markov foi utilizado para simular a evolução do transplante renal em indivíduos infectados pelo VHC submetidos a transplante renal. O caso de referência foi constituído por pacientes idênticos, homens, com 40 anos de idade, apresentando infecção pelo VHC, que perderam função renal em decorrência de trauma e permanecem isentos de outras comorbidades no momento de realização do transplante. O transplante ocorre após um período máximo de seis meses em hemodiálise com um rim idêntico, sendo utilizado um esquema de imunossupressão duplo (prednisona+ciclosporina). A infecção é definida por resultados de exames que comprovem a presença da partícula viral. Já a doença hepática, quando existente, é caracterizada como leve. A árvore de decisão incorporou os pacientes após a realização do transplante renal, distribuindo-os segundo terapêutica, prévia ao transplante, para a infecção pelo vírus C. Foram comparados quatro esquemas terapêuticos alternativos à opção do não-tratamento. A construção do modelo esteve baseada em três eixos: (a) a busca bibliográfica e definição dos estados de saúde; (b) a obtenção das medidas de utilidade e (c) o levantamento de custos. As informações obtidas foram dispostas de forma a criar cenários distintos com a ajuda de um software (Tree Age Pro ®) que calculou a razão de custo-utilidade das escolhas subjacentes a cada cenário, ordenando os resultados obtidos com base na razão de custo-efetividade incremental (ICER) alcançada pela comparação dos resultados de cada simulação. Para a análise de impacto orçamentário, a opção mais custo-efetiva dentre as testadas constituiu a referência para a construção de um modelo de simulação para os custos. Três cenários alternativos ao padrão atual de cuidados foram considerados. Como a infecção pelo VHC é caracterizada

pela cronicidade e os tratamentos ora existentes têm como objetivo a eliminação do vírus, na análise realizada, o custo do tratamento envolve sua aplicação uma única vez à população elegível. Uma vez que a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) foi adotada, os custos do tratamento foram derivados das tabelas de procedimentos do SUS. Uma análise de sensibilidade foi efetuada com variações nos parâmetros do modelo. Os guidelines para realização de análise de impacto orçamentário não recomendam a aplicação de taxa de desconto nos resultados encontrados e, portanto, esta não foi empregada.

## **Resultados**

Os resultados apresentados ao final do estudo estimaram a razão custo-utilidade do tratamento da infecção pelo VHC em candidatos a transplante renal considerando quatro esquemas terapêuticos alternativos, comparados ao não-tratamento, demonstrando que o tratamento desta população é uma alternativa mais custo-efetiva que o não-tratamento, indicando o interferon- $\alpha$  em monoterapia como a melhor estratégia. A estimativa dos custos do tratamento da infecção pelo VHC em indivíduos com insuficiência renal crônica, bem como os custos relacionados às complicações do transplante em decorrência da infecção pelo VHC também foi realizada. Tomaram-se como referência as tabelas de procedimentos do SUS. Convém ressaltar as dificuldades encontradas para estimar os custos relacionados às complicações do transplante renal, acreditando-se que estejam fortemente subestimados. Esta condição não invalida os resultados obtidos. Ao contrário, reforça-os, na medida em que assume que, mesmo desconsiderando custos de complicações VHC, o tratamento permanece custo-efetivo. Os estados de saúde relacionados à condição de transplantado renal associados à infecção pelo VHC foram descritos com base na literatura pesquisada, estimando-se uma medida de utilidade associada a cada um desses estados. A inexistência de referências sobre valores de utilidade para os estados de saúde descritos impossibilitou a validação externa dos dados obtidos. Uma análise de sensibilidade do modelo incorporando variações nos valores utilizados foi realizada, não existindo impacto de tais variações nos resultados finais. O modelo para evolução do transplante renal em infectados pelo VHC foi apresentado, demonstrando as diferenças em termos de custos e resultados para cada uma das estratégias avaliadas e, após o cálculo da razão custo-utilidade da adoção de cada proposta, indicou-se o tratamento mais custo-efetivo. O modelo apresentado foi avaliado de forma a testar sua sensibilidade frente às variações nos parâmetros utilizados para sua construção, percebendo-se que somente as alterações na efetividade clínica dos medicamentos poderiam alterar o resultado final. O impacto orçamentário da adoção da estratégia mais custo-efetiva no âmbito do SUS, ou seja, o tratamento de todos os candidatos a transplante renal com uso de interferon- $\alpha$  em monoterapia, foi avaliado. O

resultado obtido demonstrou que o custo do tratamento da população-alvo se perde no somatório dos custos das TRS, sendo passível de avaliação do gestor do sistema a possibilidade de incorporação desta tecnologia.

## **Conclusão**

O estudo traz à tona uma perspectiva nova para a discussão do tratamento da infecção pelo VHC previamente ao transplante renal, questão abordada pela literatura a partir de enfoques predominantemente clínicos. Tal perspectiva expande a discussão para além dos horizontes clínicos, considerando os custos e os benefícios da adoção de opções terapêuticas diferenciadas, chamando atenção para o benefício obtido com o tratamento em termos de anos de vida ajustados por qualidade. O tratamento é custo-efetivo, percebendo-se que um ano de vida ajustado por qualidade na população tratada custa menos que na população não tratada, quando considerados os esquemas terapêuticos baseados no interferon- $\alpha$ . Uma vez que tratar é mais custo-efetivo, o constrangimento para adotar esta conduta poderia ser de ordem orçamentária. Assim, como complemento necessário ao estudo, foi realizada uma análise de impacto orçamentário da adoção da estratégia mais custo-efetiva para diferentes proporções da população-alvo. O custo inicial associado ao tratamento de todos os candidatos a transplante infectados pelo VHC, no contexto do SUS, corresponde a aproximadamente R\$ 4.296.028,00 (0,3% do valor despendido pelo sistema com a terapia renal substitutiva). Levando-se em conta que o tratamento é ofertado uma única vez, após o investimento inicial para tratar casos prevalentes, o gasto do sistema seria de aproximadamente 1/5 do valor inicial (aproximadamente R\$ 850.000,00) para tratamento de casos incidentes, sem considerar a expectativa de redução no número de casos novos, dada pelo maior rigor nas práticas de biossegurança associadas à diálise. O valor despendido com a adoção da nova estratégia é pequeno quando comparado com o gasto com as TRS. Todavia, seu real significado deve ser avaliado à luz da política de saúde estabelecida pelo SUS. A contribuição do estudo para o SUS está em estruturar uma questão, fonte de demanda para tomada de decisão por parte do gestor do sistema.

## **REFERÊNCIAS**

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 34 de 28 de setembro de 2007. Dispõe sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 1990.*

BROK, J. et al. Ribavirin Monotherapy for Chronic Hepatitis C Infection: A Cochrane Hepato-Biliary Group Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 101, n. 4, p. 842–847. 2006a

BROK, J. et al. Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, Oxford: Update Software, 2006 b.

KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES. clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int*, n. 109, S1–S99, 2008

NATIONAL INSTITUTE FOR CLÍNICAL EXCELLENCE. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Technology Appraisal Guidance 75* England, 2004.

SHEPHERD, J. et al. Clinical- and cost-effectiveness of pegylated interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C: A systematic review and economic evaluation. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, v. 21, n. 1, p. 47-54, 2005

SHEPHERD, J. et al. Combination therapy (interferon alfa and ribavirin) in the treatment of chronic hepatitis C: a rapid and systematic review. *health technol assess*, v. 4, n. 33, 2000.

SHEPHERD, J. et al. Pegylated interferon -2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, v. 8, n. 39, 2004.

# MENÇÃO HONROSA

## DOCTORADO

### FINANCIAMENTO E CONTROLADORIA DOS MUNICÍPIOS PAULISTAS NO SETOR SAÚDE: UMA AVALIAÇÃO DE EFICIÊNCIA

**Autores:** Patricia Siqueira Varela

**Orientador:** Gilberto de Andrade Martins

**Co-orientador:** Luiz Paulo Lopes Fávero

**Instituição:** Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade / Universidade de São Paulo

**Contato:** psvarela@usp.br

#### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

Apesar dos avanços do Sistema Único de Saúde (SUS), o aperfeiçoamento da gestão ainda é uma preocupação dos seus gestores, o que pode ser confirmado pelo estabelecimento do Pacto pela Saúde 2006, em que um dos tripés é o Pacto pela Gestão do SUS. Tanto no contexto geral quanto no específico da área de saúde, o processo de planejamento, monitoramento e avaliação das ações governamentais é central na discussão sobre a melhoria de desempenho do setor público. Nesse sentido, conceitos e reflexões da Controladoria auxiliam na compreensão da dinâmica do sistema de saúde e no desenvolvimento de instrumentos de gestão capazes de permitir uma maior reversão orçamentária em serviços para a população. Ao mesmo tempo, tratar de uma área tão complexa quanto a saúde e buscar avaliar a eficiência dos Municípios em relação ao perfil de financiamento lança luz sobre as possibilidades de transposição das abordagens tradicionais da Controladoria de empresas para as entidades governamentais. Assim, procurou-se construir um modelo de avaliação da eficiência das ações governamentais da área de saúde com o uso da técnica não-paramétrica Data Envelopment Analysis (DEA): modelo em dois estágios, buscando verificar a influência de variáveis não-controláveis na produção de outputs diretos da área de saúde, abordagem diferenciada daquelas encontradas em trabalhos nacionais e internacionais. A investigação inova ao selecionar variáveis que representam os recursos consumidos (inputs) e os

produtos gerados (outputs) das entidades com base na teoria econômica sobre função de produção (base de avaliação dos programas sociais) e análise de eficiência, além de considerar as especificidades dos sistemas orçamentário e de saúde brasileiros. Inova também quanto às hipóteses testadas, as quais buscam relacionar flypaper effect e soft budget constraint com eficiência econômica de Municípios na atenção básica à saúde. Existe a perspectiva de este trabalho ser o embrião de uma pesquisa longitudinal, cujo foco seja a geração de informações sobre a evolução do desempenho das entidades governamentais que poderão ser utilizadas por diversos usuários (políticos, administradores, população etc.) para fazerem julgamentos e tomarem suas decisões. A avaliação comparativa de desempenho permite identificar os pontos fracos da gestão, assim como aqueles que servem como referência para outras jurisdições, concretizando uma das vantagens da estrutura federalista, o aprendizado pela diversidade de experiências. Nos benefícios esperados, incluem-se aumento do controle social sobre os gastos públicos, melhoria dos serviços prestados e redução de custos. Além disso, pode ser uma alternativa para as entidades de controle externo, mormente tribunais de contas, realizarem auditoria operacional nos entes públicos sob sua jurisdição. Enfim, buscou-se construir bases empírico-teóricas para o desempenho das funções de Controladoria na Gestão Pública.

## *Introdução*

O Sistema Único de Saúde (SUS) é caracterizado por complexas relações inter-governamentais que têm garantido avanços paulatinos na resolução de problemas quanto à prestação de serviços públicos de saúde à população. Enquanto política setorial de governo, o SUS é influenciado pelos esforços recentes de disseminação e prática dos princípios da administração pública gerencial, cujo foco é uma gestão voltada para resultados e o eficiente uso dos recursos. Nesse contexto, a avaliação de desempenho ganha destaque, todavia a determinação de parâmetros de avaliação pela Controladoria na Gestão Pública não tem sido uma tarefa simples, pois o tipo de controle aplicável às atividades do setor público depende de quatro complexos critérios: ambiguidade dos objetivos, mensuração dos outputs, conhecimento do efeito das intervenções e repetição das atividades. Uma alternativa para contornar as dificuldades da avaliação de desempenho é a sua realização por benchmark. No caso específico da saúde, há também a dificuldade quanto à determinação dos centros de inputs-outputs e sobre o que cada gestor público pode ser responsabilizado, dado que existem interações entre os diversos sistemas de saúde (municipais, estaduais e federal), com a existência de fluxos de pacientes e recursos entre eles, de acordo com a capacidade de cada um prestar serviços de média ou alta complexidades. A eficiência econômica, um dos parâmetros de avaliação de desempenho do setor público, é influenciada pela forma como os políticos e burocratas lidam com as

restrições orçamentárias. A literatura sobre o federalismo prevê que as transferências não-condicionais e sem contrapartida provocam gasto público com desperdício, ocasionado pelo flypaper effect (ilusão fiscal e redução do poder de barganha) e/ou pela flexibilização orçamentária (soft budget constraints).

## **Objetivos**

Neste sentido, este estudo teve por objetivo levantar, medir e explicar as variações de desempenho de todos os Municípios Paulistas quanto à eficiência econômica na aplicação de recursos públicos nas ações de atenção básica à saúde em função do perfil de financiamento dos gastos gerais e específicos de tal área.

## **Metodologia**

Para contornar a dificuldade de determinar os centros de inputs-outputs no sistema de saúde, optou-se pelo estudo da subfunção atenção básica à saúde que é exclusiva de cada Município e, assim, os gestores públicos podem ser responsabilizados pelo que acontece em seu território, desde que seja fruto do seu poder discricionário. Além disso, o foco foi nos outputs diretos da produção em saúde, simplificando muitas das restrições ao processo de avaliação de desempenho e accountability, principalmente quanto à defasagem entre as ações e os seus resultados efetivos. A eficiência econômica foi medida com o uso da metodologia Data Envelopment Analysis (DEA): técnica de otimização baseada em programação linear e projetada para estabelecer medida de eficiência relativa entre diferentes unidades tomadoras de decisão, neste estudo municípios. No primeiro estágio do modelo DEA, foram calculados os escores de eficiência, relativos a 2006, com base na despesa liquidada em atenção básica e a quantidade de outputs diretos produzidos em tal subfunção: procedimentos de enfermagem e outros de nível médio, médicos, odontológicos e de outros profissionais de nível superior, cobertura do Programa de Agentes Comunitários da Saúde (PACS) e do Programa Saúde da Família (PSF). A orientação foi para a maximização de outputs e o modelo escolhido foi para retornos variáveis à escala. No segundo estágio do modelo, com base na análise de regressão múltipla, buscou-se identificar variáveis que interferem e em que direção o fazem no grau de reversão da função orçamento-output. Existem fatores que, supostamente, influenciam a obtenção do uso eficiente dos recursos públicos que os gestores municipais, a curto prazo, não conseguem alterar, mas precisam estar atentos aos seus efeitos. Foram considerados os fatores percentual de população urbana, densidade populacional, percentual da população na faixa etária acima de 60 anos e entre 0 a 18 anos, capacidade de atendimento dos estabelecimentos de saúde e percentual de recursos próprios aplicados

na função saúde. O termo de erro da regressão do segundo estágio reflete os escores de eficiência de cada Município paulista (variável dependente) ajustado pelos efeitos dos inputs não-controláveis (variáveis independentes). Por fim, para testar as hipóteses sobre a influência do perfil de financiamento na eficiência dos municípios, realizou-se uma análise de regressão, cuja variável dependente foi o escore ajustado no segundo estágio e as variáveis independentes aquelas representativas da composição do financiamento das despesas com saúde dos Municípios, geral e restrito à atenção básica, do grau de dependência dos Municípios em relação às transferências de propósito geral, do recebimento de transferências discricionárias. Dados sobre o perfil socioeconômico dos municípios foram inseridos como variáveis de controle.

## ***Resultados***

No primeiro estágio, a fronteira de eficiência econômica foi formada por 17 dos 599 Municípios Paulistas que permaneceram na análise. Os Municípios ineficientes poderiam, em média, aumentar a oferta de produtos diretos da atenção básica em 74,2% sem necessidade de novos recursos orçamentários. No segundo estágio, foi possível perceber que a maior proporção de idosos na população aumenta a ineficiência de uma jurisdição e esta foi a variável que mais impactou nos escores de eficiência. Por outro lado, alguns inputs não-controláveis favoreceram a obtenção de melhores resultados pelos Municípios, como a densidade populacional, percentual de população urbana e a escala de estabelecimentos. Com base nos resultados da regressão, os escores de eficiência foram ajustados somando-se, aos termos de erro da regressão, o erro máximo obtido. O escore ajustado mínimo de eficiência econômica foi de 1,89% e o máximo de 96,45%. Os Municípios mais eficientes foram: Tuiuti, Nova Guataporanga, Sabino, Lins e Santos. Borá, menor município do estado, apareceu como o mais ineficiente nos dois estágios. Com exceção de Louveira, todos os 10 Municípios mais ineficientes possuíam população abaixo de 10.000 habitantes. Pelos coeficientes padronizados da análise de regressão do teste de hipóteses, percebeu-se que a variável que mais influenciou a eficiência ajustada foram as transferências do Piso da Atenção Básica Variável (PABV). Quanto maior a representatividade de tais transferências nas receitas correntes menor a ineficiência do Município. Aparentemente os mecanismos de incentivos do governo federal têm contribuído para a otimização da utilização dos recursos orçamentários. A segunda variável mais significativa foram as transferências gerais (TG) compostas pelos principais repasses não-condicionais e sem contrapartida para os Municípios. Neste caso, como previsto pela literatura, quanto maior a dependência por este tipo de transferência maior a chance de ocorrer o gasto público com desperdício, haja vista os incentivos para a flexibilização das restrições orçamentárias. Pela ordem de relevância das variáveis, em seguida, têm-se as transferências do Piso

da Atenção Básica Fixo (PABF) e do SUS não-vinculadas (SUSNV), esta última inclui a primeira mais as transferências para o atendimento de média e alta complexidades. O PABF caracteriza-se por uma transferência em bloco para a subfunção atenção básica e, apesar de ser não-condicional e sem contrapartida, influenciou positivamente o desempenho dos Municípios. Uma das possíveis explicações para este comportamento seria o fato de os governos locais terem que estabelecer metas e compromissos nas comissões intergestores e essa dinâmica do SUS favorecer a otimização do gasto. Em relação ao SUSNV, além do mencionado para o PABF, podem ter ocorrido interações positivas entre o atendimento nos diversos níveis de complexidade. Por fim, quanto maior o indicador de escolaridade menor a ineficiência dos Municípios.

### **Conclusão**

Os Municípios paulistas poderiam aumentar a quantidade de serviços prestados à população sem a necessidade de aumentar as dotações orçamentárias. No segundo estágio do modelo DEA, verificou-se que a maior proporção de idosos em uma jurisdição tornou a prestação de serviços mais cara. Por outro lado, maiores densidade populacional, grau de urbanização e escala dos estabelecimentos de saúde favoreceram o gasto público com eficiência. Apesar de as variáveis não estarem sob o controle do gestor público municipal, ele não pode ignorá-las, pois afetam, diretamente, o desempenho do sistema de saúde municipal. Além do que, se for pensado que o SUS é uma política compartilhada entre os entes federativos, estes aspectos devem ser considerados nas decisões conjuntas, principalmente no processo de regionalização da atenção à saúde e na pactuação de metas. Com o ajuste dos escores de eficiência, Municípios considerados eficientes na primeira análise deixaram de sê-lo no segundo estágio, sinalizando que o desempenho do gestor municipal tinha sido favorecido pelas variáveis ambientais. Analisando o grupo dos mais ineficientes, percebeu-se que a composição quase não se alterou e que, predominantemente, era formado por municípios de pequeno porte. Os resultados são indicativos de que a configuração destes municípios, por natureza, leva-os à ineficiência. Também se constatou que as transferências não-condicionais e sem contrapartida aumentaram a ineficiência do gasto público em atenção básica, conforme previsto pela literatura. Por outro lado, os repasses de recursos do SUS, tanto os não-vinculados quanto os vinculados, reduziram a ineficiência, indicativo dos avanços alcançados pela gestão do SUS. Outro fator que apresentou interdependência positiva com a eficiência foi o indicador de escolaridade, sinalizando que uma população mais bem educada pode favorecer a avaliação de desempenho e accountability.

# MENÇÃO HONROSA

## DOCTORADO

### GENOTIPAGEM DO VÍRUS DA HEPATITE C POR PCR EM TEMPO REAL COM BASE NA ANÁLISE DA REGIÃO NSSB

**Autores:** Sueli Massumi Nakatani<sup>1</sup>

**Orientador:** Suzane Kioko Ono-Nita<sup>2</sup>

**Co-orientador:** Carlos Alberto dos Santos<sup>3</sup>

**Instituição:** 1Laboratório Central do Estado – LACEN-PR; 2Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina / Universidade de São Paulo; 3Centro de Genomas – São Paulo.

**Contato:** suenakatani@usp.br

#### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

A genotipagem do vírus da hepatite C (VHC) é a principal ferramenta para estabelecer o tempo de tratamento (POYNARD, et al, 1998) e no Brasil o tipo do tratamento. De acordo com a portaria 34, de 28 de setembro de 2007, publicado em 09/10/2007 somente os pacientes portadores do genótipo 1, virgens de tratamento tem direito ao interferon peguilado no tratamento inicial. No Brasil, há uma prevalência maior do genótipo 1 que varia de 51,7 a 74,1% alcançando as maiores taxas na região norte, 4,6% para o genótipo 2 e 30,6% para o genótipo 3 (CAMPLOTTO et al., 2005), na região sul há um equilíbrio entre os genótipos 1 e 3 com uma prevalência de 53,9% para o genótipo 1 e 40,7% do genótipo 3 (SILVA et al., 2007). Enquanto que os genótipos 4 e 5 são raramente descritos (LEVI et al., 2002). O Laboratório Central do Estado (LACEN-PR), atualmente, realiza a genotipagem do VHC para toda a rede pública de saúde do Estado do Paraná. Desde o ano 2002, ano em que a técnica foi implantada, foram realizados mais de 3500 testes de genotipagem para os diversos serviços de saúde. Os testes são HCV Genotype assay (LiPA). Porém, estes™ realizados pelo kit comercial VERSANT apresentam um alto custo: cada teste realizado tem um custo financeiro de R\$ 550,00. Nestes custos estão incluídos os testes HCV Amplicor versant 2.0 Roche, usados para a amplificação do RNA viral e o LiPA, para a genotipagem. Não estão incluídos os insumos, a mão-de-obra e o desgaste dos equipamentos. Além disso, o tempo necessário para a realização des-

te teste é longo, levando em média 2 dias para a genotipagem de 22 amostras. Em relação à caracterização dos diferentes genótipos e respectivos subtipos, a identificação fica prejudicada principalmente em relação ao genótipo 1, já que uma grande parte das amostras são identificadas sem o subtipo. Os kits comerciais como o LiPA para a genotipagem do VHC estão focados na região 5'UTR. Entretanto, devido a sua alta conservação esta região não é adequada para discriminar os subtipos da maioria dos genótipos. A identificação dos subtipos 1a do 1b é prejudicada pelo fato que o fragmento analisado difere somente em um nucleotídeo na posição 99 (ANDONOV, CHAUDHARY, 1995). Da mesma forma a região 5'UTR não consegue distinguir os subtipos 2a do 2c (VATTERONI et al., 1997). Dessa forma é fundamental a escolha de uma região que apresente um polimorfismo maior dentro do genoma e que permita diferenciar os diferentes genótipos e os seus subtipos de forma mais acurada. A região NS5B apresenta uma variabilidade mediana o que faz dela a região ideal para a diferenciação entre os diferentes genótipos e seus subtipos (SIMMONDS, 2004). Em contrapartida o desenvolvimento da PCR em tempo real, com a utilização de sondas marcadas enfocando a região NS5B, pôde levar a uma maior acurácia na identificação dos diferentes tipos e subtipos do VHC, com um valor agregado em custo e no tempo de execução.

## **Introdução**

O VHC infecta mais de 170 milhões de pessoas no mundo, o que equivale a 3% da população mundial (WHO, 1999). No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, estima-se que 1,5% da população seja portadora do vírus. O VHC é a principal causa de hepatite crônica, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular em todo mundo (HOOFNAGLE, 2002; PAWLOSTSKY, 2003). As infecções crônicas ocorrem em 50-80% dos casos, podendo evoluir para cirrose hepática em aproximadamente 10-20% dos casos e desta para carcinoma hepatocelular na taxa de 1-4% (PAWLOSTSKY, 2004). O tratamento padrão para os pacientes com infecção crônica é a combinação do interferon peguilado com ribavirina. Vários critérios são utilizados para o prognóstico da evolução da doença, como carga viral, idade, sexo e extensão da fibrose hepática. Mas sobre todos esses fatores, o genótipo do vírus da hepatite C é o fator mais importante na predição de resposta ao tratamento antiviral. Cerca de 70 a 80% dos pacientes infectados com genótipo 2 obtêm resposta viral sustentada (RVS). Dependendo da situação histológica do fígado, considerando a presença de fibrose e esteatose, os pacientes infectados com o genótipo 3 podem apresentar RVS em torno de 70%. Já os pacientes infectados com o genótipo 1 obtêm RVS em apenas 40 a 50% dos casos (BACON, McHUTCHISON, 2007). Desse modo, a genotipagem do vírus da hepatite C é uma importante ferramenta para o entendimento da evolução e epidemiologia do vírus, além de determinar o prognóstico e o

tempo de tratamento. Os genótipos do VHC estão relacionados em diferentes estudos de epidemiologia, cinética viral, pós-transplante hepático e também com diversas doenças hepáticas como a esteatose. Com a introdução de novas tecnologias, como a PCR em tempo real, novas possibilidades de métodos mais sensíveis, rápidos, eficazes e de menor custo para a genotipagem do VHC puderam ser desenvolvidas.

## ***Objetivos***

Objetivo geral: Desenvolver, padronizar e validar um método para identificação de diferentes genótipos do VHC pela técnica da PCR por tempo real com base no estudo da região NS5B.

Objetivos específicos: Comparar os resultados de genotipagem de 310 amostras pelo método de LiPA e o método de PCR em tempo real desenvolvido. Comparar os resultados de genotipagem por PCR em tempo real e sequenciamento parcial da região NS5B para verificar a acurácia do método.

## ***Metodologia***

Várias etapas foram necessárias para o desenvolvimento do método

### **I- Sequenciamento das amostras para desenho de sondas e primers para genotipagem do VHC por PCR em tempo real.**

Casuística: As amostras de plasma selecionadas foram provenientes de pacientes com hepatite crônica com critérios para tratamento, conforme a portaria n.º 34, de 28 de setembro de 2007. Para a primeira fase deste trabalho, com o intuito de gerar as sequências para o desenho dos “primers” e sondas foram utilizadas 73 amostras de plasmas de pacientes com infecção crônica pelo VHC de diferentes genótipos, coletados entre novembro de 2005 à agosto de 2006, previamente caracterizadas pelo LiPA, provenientes do Laboratório Central do Estado LACEN-PR. Para a validação do método desenvolvido e comparação com LiPA e sequenciamento da região NS5B outras duzentos e nove amostras foram provenientes de pacientes triados no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP). Outras cento e dez amostras foram provenientes do Laboratório Central do Estado do Paraná (LACEN-PR) no período de 2005 a 2008. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 14.09.05 sob o n.º 586/05 e identificado no CAAE 2546.0.015.000-0 b. Extração do RNA- Foram utilizadas amostras de plasma de pacientes com genotipagem previamen-

te realizada pelo método LiPA (Versant, Bayer, USA). Para a extração do RNA utilizou-se a plataforma automatizada Nuclisens easyMAG (bioMérieux, Boxtel, Netherlands), baseado no método de sílica magnetizada. O RNA foi extraído a partir de 200  $\mu$ l de plasma e eluído em 60  $\mu$ l de tampão de eluição. A amostra de RNA extraída foi armazenada em freezer -70°C nos casos em que não pôde ser processada imediatamente após a extração do RNA. c. Sequenciamento da região NS5B do VHC- as reações foram realizadas conforme instruções do fabricante (Applied Biosystems, Foster, CA, USA) e submetidas no sequenciador automático ABI 3130

## **II- Desenvolvimento e padronização da técnica de PCR em tempo real para a genotipagem do VHC**

a. Desenho de primers e sondas b. Padronização da reação one-step modificada para genotipagem do VHC por PCR em tempo real

## **III- Testes de validação da PCR em tempo real one step modificado**

a. Determinação da acurácia do método. b. Análises das sequências. c. Análises filogenéticas. d. Comparação das genotipagens do VHC realizados pelos métodos LiPA e PCR em tempo real. e. Determinação da sensibilidade analítica do método. f. Determinação da sensibilidade relativa do método. g. Determinação da reprodutibilidade do método. h. Determinação da especificidade do método. i. Detecção de múltiplos genótipos através da mistura d RNA de diferentes pacientes j. Detecção de múltiplos genótipos através de diluições de parâmetro final. k. Pesquisa de reação cruzada para HBV, HAV, HIV, DEN. l. Pesquisa de reação cruzada com genótipos 4 e 5

## **Resultados**

A região NS5B do VHC apresenta um grau de polimorfismo que permite identificar de modo mais acurado tanto os tipos como os subtipos do VHC. Para isto foram desenhados dois conjuntos de “primers” e sondas focadas nesta região. Neste trabalho desenvolvemos um método “one-step” modificado em uma reação “triplex” em que ocorre a identificação dos genótipos (1a, 1b, 3a) e em outro set a identificação dos genótipos (2a, 2b, 2c). Os resultados obtidos pelo método de genotipagem em tempo real concordaram em 100% com os resultados de sequenciamento da região NS5B quando excluimos amostras que foram identificados como mistura de genótipos no método desenvolvido e classificados somente como um único genótipo no sequenciamento. Destas, cento e cinquenta duas amostras de diferentes genótipos, com sequências parciais da região NS5B do VHC, sequenciadas neste estudo foram submetidas ao Gen-

Bank e podem ser acessadas através dos números FJ 159697 à FJ 159849. Não houve discrepâncias entre os resultados de sequenciamento realizados através de homologia pelo Blast e as análises filogenéticas realizadas em 138 sequências deste estudo e quatorze sequências de diversos genótipos obtidos do GenBank (1a D10749, 1a M62321, 1b AFO54248, 1b D11355, 2a DO00944, 2b D10988, 2b ABO30907, 2c D50409, 3a D28917, 3a D17763, 3b D49374, 4a Y11604, 4a NC009825 out group, 5a Y13184, 6a Y12083). A análise filogenética teve como base uma região de 216 nucleotídeos dentro de produto de PCR (posição 1223-1438 na região NS5B de acordo com a sequência referência H77.NC\_004102). Houve uma boa concordância entre o método desenvolvido e o sequenciamento da região NS5B pelo coeficiente de Kappa (0,6222;  $p=0,0020$ ). O método desenvolvido conseguiu detectar 97,93% (190/194) do genótipo 1, 86,11% (31/36) do genótipo 2 e 100% (80/80) do genótipo 3. A média da sensibilidade foi de 97%. Quando comparamos a genotipagem por PCR em tempo real e LiPA nas 310 amostras analisadas não houve resultados discordantes em relação ao genótipo. Entretanto, 25,48% (79/310) das amostras analisadas apresentaram resultados discordantes em relação ao subtipo quando comparados os dois métodos. Foi determinada a sensibilidade analítica do método através de um ponto do painel da OptiQuant que foi diluído de modo seriado e a sensibilidade relativa foi realizada através de amostras de plasma de pacientes com carga viral determinada pelo Cobas Amplicor. O limite mínimo de detecção determinado foi de 125UI/ml para o genótipo 3a, 250 UI/ml para o genótipo 1b e 2b e 500 UI/ml para o genótipo 1a. O teste não apresentou resultados falsos positivos com outros vírus da hepatite como B e A, vírus da Dengue e HIV e na especificidade analítica não apresentou reação cruzada com outros genótipos.

## ***Conclusão***

O objetivo deste trabalho foi alcançado ao desenvolver, padronizar e validar um método de genotipagem por PCR em tempo real com base na análise da região NS5B do VHC. O método de PCR em tempo real desenvolvido no presente estudo apresentou um custo final menor que os métodos comerciais utilizados em nosso meio. Se considerarmos que a sensibilidade do nosso teste é de 97% e inferirmos a prevalência dos genótipos do VHC na população infectada do Brasil, o valor do teste seria de R\$ 58,34 para cada cem testes realizados. Um valor nove vezes menor que o esquema utilizado atualmente com o método comercial no nosso laboratório. Outro ponto a favor do método desenvolvido é o tempo de mão-de-obra despendido. Para o método LiPA, o tempo necessário para a execução dos procedimentos de extração dos ácidos nucléicos, amplificação, detecção, hibridização, lavagens, interpretação e liberação dos resultados é de cerca de 16 horas. No método desenvolvido, esse tempo cai para menos de 2

horas trabalhadas. Por ser um método semi automatizado os resultados de genotipagens seriam liberados no mesmo dia, o que traria benefícios para o fluxo laboratório-paciente. O método desenvolvido com o sistema "one-step" modificado permitiu que todos os passos das reações pudessem ser realizados em uma única etapa, minimizando problemas de contaminações cruzadas entre amostras, que é um cuidado essencial na utilização de métodos moleculares. A reação em "triplex" foi outro ganho na metodologia pelo menor tempo de execução e menor custo quando condensamos a pesquisa de três genótipos numa única reação. O método focou a região NS5B como alvo, importante em estudos de correlação clínica de resposta ao tratamento dos diferentes tipos e subtipos frente a novas drogas. Finalmente o trabalho é inédito, pois não há estudos publicados com a genotipagem por PCR em tempo real focado na região NS5B em um sistema "one-step" modificado com reação em "triplex".

### Referência

ANDONOV, A. E. Subtyping of hepatitis C virus isolates by a line probe assay using hybridization. *J Clin Microbiol*, v. 33, n. 1, , p.254-6, Jan, 1995.

BACON, B. R. Into the light: strategies for battling hepatitis C. *Am J Manag Care*, v. 13, Suppl 12, Dec, p. S319-26, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007. *Diário Oficial da União, Poder Executivo*, Brasília, DF, 2007

CAMPIOTTO, S., J. R. PINHO, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res*, v. 38, n. 1, Jan, p.41-9, 2005.

HOOFNAGLE, J. H. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*, v. 36, n. 5 Suppl 1, p.S21-9. Nov,2002.

LEVI, J. E., D. T. TAKAOKA, et al. Three cases of infection with hepatitis C virus genotype 5 among Brazilian hepatitis patients. *J Clin Microbiol*, v. 40, n. 7, Jul, p. 2645-7, 2002.

PAWLOTSKY, J. M. The nature of interferon-alpha resistance in hepatitis C virus infection. *Curr Opin Infect Dis*, v. 16, n. 6, p.587-92, dez. 2003.

\_\_\_\_\_. Pathophysiology of hepatitis C virus infection and related liver disease. *Trends Microbiol*, v. 12, n. 2, p.96-102, fev. 2004.

# MENÇÃO HONROSA

## DOUTORADO

### GRUPO DE MULHERES: SISTEMATIZANDO UMA PRÁTICA EMANCIPATÓRIA DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

**Autores:** Adriana Maria Brant Ribeiro Machado

**Orientador:** Victor Vincent Valla

**Co-orientador:** Carlos Alberto dos Santos<sup>3</sup>

**Instituição:** Universidade Federal Fluminense.

**Contato:** brant.adriana@gmail.com

#### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

Este trabalho consiste num estudo de caso de uma prática de educação em saúde, desenvolvida com um grupo de mulheres de uma comunidade favelizada do Rio de Janeiro, visando: captar outras possibilidades epistemológicas, políticas e sociais para o desenvolvimento do trabalho em educação em saúde, capaz de promover a autonomia dos sujeitos, produzir e disseminar novos conhecimentos sobre a prática de grupo de apoio social aplicada à atenção básica. Da experiência são extraídas questões das falas das participantes, que, analisadas sob a ótica das categorias apoio social, autonomia, empoderamento e educação popular e saúde, fornecem subsídios para discutir um modelo de promoção à saúde e de trabalho educativo mais humanizado e com mais potência para consolidar o Sistema Único de Saúde (SUS). A sistematização desta prática, ao mesmo tempo terapêutica e pedagógica, aponta a possibilidade de se construir práticas coletivas menos medicalizantes e mais humanizadas na rede básica de saúde, encurtar a distância entre profissionais e usuários e entre os serviços e a população assistida. O perfil, a postura ética e a atuação da profissional de saúde que coordena a prática estudada reúnem os atributos de afetividade e humanidade com as competências técnica e política e, por isso, constituem uma referência inspiradora para uma abordagem transdisciplinar no campo da saúde. A prática estudada representa uma oportunidade para a construção da autonomia dos sujeitos, traz contribuições para um repensar sobre saúde na vertente de proposições positivas e pode estimular e favorecer a construção de

estratégias de políticas públicas, direcionadas ao fortalecimento da atenção básica, com base nos princípios do SUS, como a universalidade, a humanização do atendimento, a equidade e a participação popular. Favorece, também, a formação de redes sociais solidárias ao estimular a autonomia, o crescimento pessoal e o desenvolvimento familiar e comunitário, e a consciência de que as soluções para os problemas provêm da própria comunidade, dando ênfase ao trabalho de grupo para que, juntos, trabalhadores de saúde e usuários partilhem problemas e soluções. Pode, ainda, ser útil no sentido de concretizar um trabalho educativo em saúde democrático e dialógico, de caráter “desmedicalizante”, ou minimizador da medicalização, com capacidade de empoderar os sujeitos e contribuir para o desenvolvimento de sua autonomia, integrando o conhecimento técnico-científico ao conhecimento das classes populares. E pode, finalmente, ser relevante como expressão do desejo de contribuir para repensar as práticas formativas em saúde, principalmente no que se refere à formação dos profissionais do Programa de Saúde da Família.

### **Introdução**

Esse trabalho - um estudo de caso - propõe-se a sistematizar e analisar a prática de atenção à saúde desenvolvida com um grupo de moradoras de uma comunidade favelizada do Rio de Janeiro - Grupo Sol -, coordenado por uma médica, com base no método de sistematização proposto por Holliday (1996), e captar possibilidades para um trabalho de educação em saúde mais humanizado e com mais potência para contribuir na consolidação do Sistema Único de Saúde (SUS). O Grupo Sol, caracterizado como um grupo educativo, reflexivo e de suporte social (COBB, 1976; CAPLAN KILLILEA, 1976; LACERDA & VALLA, 2003), heterogêneo, intergeracional, composto de mulheres, voltado à promoção da saúde, reuniu-se durante dez anos para promover trocas de experiências, partilhas de vidas, fios de histórias que também se cruzaram com as minhas. Tendo como ponto de partida o viver concreto das participantes, no qual têm origem as interrogações e inquietações sobre a prática cotidiana, compartilhadas em conversas, o grupo desenvolvia também outras atividades, tais como: horta de plantas medicinais e grupo de produção de fitoterápicos, grupo de controle de peso, produção de artesanato, biblioteca comunitária, bazar de roupas recicladas, grupo de mães, grupo de apoio aos familiares de alcoólicos, oficinas de reciclagem e alimentação saudável. No estudo é feita uma análise descritiva e interpretativa de uma experiência singular, inovadora, marcada por um estilo distinto de atuação profissional, que produz espaços promotores e impulsionadores de transformação social, assim como a construção de autonomia dos sujeitos e oferece a possibilidade de extrair questões úteis para a discussão de um modelo de prática em saúde mais humanizado e mais potente em termos de promoção à saúde e de trabalho educativo na área

da saúde. Pode fornecer também subsídios teórico-práticos para repensar as práticas de cuidado e atenção integral no campo da saúde pública.

### ***Objetivos***

Reconstruir a história do Grupo Sol; identificar a concepção de saúde e doença assumida pela coordenadora do grupo, a concepção de educação e os pressupostos teóricos e filosóficos que sustentam esta prática; identificar aspectos relacionados à repercussão da prática do Grupo Sol no cotidiano das suas participantes no que diz respeito à promoção da saúde, autonomia e ao empoderamento; identificar o tipo de relação estabelecida entre a coordenadora e as participantes; produzir novos conhecimentos sobre a prática de grupo de apoio social e sua aplicabilidade na atenção básica.

### ***Metodologia***

O método utilizado foi a Sistematização de experiências (HOLLIDAY, 1996), visando à tarefa de compreender a experiência, extrair dela seus ensinamentos e comunicá-los, no sentido de “favorecer o intercâmbio de experiências”. Funda-se em uma epistemologia dialética, e diz respeito a uma reflexão crítica sobre o fazer em educação popular, com ênfase na conceitualização e no processo produtor de conhecimento. A opção pela sistematização se deu, principalmente, em função da minha participação no grupo durante o período de três anos e de ter, por isso, conhecido a experiência “por dentro”, aliada à idéia de que, ao construir um corpo de conhecimentos teóricos a partir da prática, seria possível melhorá-la e, também, multiplicá-la. Os passos da sistematização, contemplados de acordo com a experiência vivida, foram: participação na experiência, registros/informações, definição dos objetivos, delimitação do objeto, definição do eixo de sistematização e recuperação do processo vivido. Os principais aspectos da experiência enfocados foram: o tipo de relação estabelecida entre a profissional de saúde e as mulheres participantes do grupo, a concepção de saúde/doença assumida pela coordenadora e que perpassa a prática, a concepção de educação adotada, o impacto ou as repercussões da participação no grupo na vida dessas mulheres e as interpretações que elas têm sobre o grupo. O olhar teórico que norteou a sistematização tem base na Educação popular, na Educação popular e saúde, no conceito “ampliado” de saúde, na Teoria Geral dos Sistemas, na Teoria do Apoio social, na Educação em saúde e na Promoção da saúde. O método utilizado para análise do material empírico - as falas das mulheres -, foi o da História Oral Temática (MEYHY, 2005). Foram seguidos os procedimentos de elaboração do projeto, definição de colônia, formação de rede, o processo de entrevistas, transcrição, conferência, análise dos resultados

e arquivamento. A colônia foi constituída pelas participantes do Grupo Sol. A rede foi formada pela coordenadora e por cinco participantes que atendiam aos seguintes critérios: freqüentaram os encontros do grupo desde a sua formação e demonstraram interesse em participar do estudo. Após a definição da rede, seguiu-se a realização das entrevistas, após informar a todas as colaboradoras sobre a garantia do seu anonimato, sobre os objetivos do estudo, suas etapas e importância de sua participação, conforme disposto na Carta de Cessão e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram desenhadas perguntas de coorte para guiar o estudo, como por exemplo: - 'O que é o Grupo Sol para você e qual a importância do grupo para sua vida'?; - "Algo mudou em você com a sua participação no grupo"? A análise do material empírico foi também guiada pelos passos da sistematização e entrelaçada por um diálogo iluminado pelos autores que compõem a literatura pertinente.

## **Resultados**

O grupo e as reflexões feitas durante os encontros levaram as mulheres a se transformar, tanto no aspecto da socialização dos filhos, expressa em sua escolarização, como na relação consigo próprias e na relação com as outras pessoas com quem convivem, no sentido de uma melhor compreensão de si mesmas e dos outros, da construção de uma atitude mais positiva em relação à vida, tendo como consequência o aumento da auto-estima, da potência de agir e de viver. Ao estabelecerem uma relação de maior cuidado consigo mesmas e adquirirem maiores habilidades e mais auto-confiança, descobrem também sua capacidade de resiliência, redescobrimo-se como atores sociais, acionando suas potencialidades para elaborar as estratégias necessárias para enfrentar suas condições de vida. Isso demonstra que o processo educativo e reflexivo vivenciado no grupo pode transformar a consciência, os valores e os comportamentos das participantes. O fato de as depoentes encontrarem outras mulheres que vivenciaram os mesmos sentimentos, medos e angústias que elas, faz com que as mesmas, ao expressarem seus sentimentos no grupo, desenvolvam um sentimento de pertença, construam um sentido coletivo de suas experiências como um fator de empoderamento. A troca de experiências gera uma maior capacidade de superar as dificuldades do dia a dia, pois possibilita aos indivíduos construir um corpo de conhecimentos sobre os conteúdos discutidos em grupo, aumentando a capacidade de decidir sobre suas vidas, de se organizarem socialmente e de mobilizarem os recursos necessários para garantir seu acesso aos direitos básicos e a uma vida com mais dignidade. Verificou-se que os objetivos da coordenadora foram atingidos, tais como aumentar a capacidade de mobilização comunitária, favorecer o empoderamento e a construção da autonomia das participantes do grupo. Apostando na desconstrução e na reconstrução das identidades femininas, a prática estudada é capaz de propi-

ciar melhores condições para que as mulheres, individualmente e como grupo, possam ser mais felizes, ganhando em qualidade de vida, centrando-se mais em si mesmas, assumindo-se e se cuidando. A participação no Grupo Sol permitiu que as mulheres recuperassem - crítica, objetiva e subjetivamente - suas experiências de vida, aprendendo com elas. Foram ainda verificadas transformações nas profissionais de saúde que coordenavam o grupo, tais como: a ampliação da capacidade de compreender o outro; de viver e conviver com o outro; de ressignificar as coisas da vida e do mundo; de reconhecer e respeitar a diversidade humana; de lidar com situações de imprevisibilidade; de problematizar, indagar e ser mais crítica; de observar mais; de escutar com mais sensibilidade; de interagir, respeitando o saber e a diversidade de pensamento do outro; de comunicar, dialogando. Ficou evidenciada, assim, a possibilidade concreta de se estabelecerem novos formatos nas relações profissional-paciente, mais condizentes com a proposta humanizadora do SUS.

### ***Conclusões***

Uma vez que a mudança do modelo assistencial hegemônico requer fundamentalmente uma interferência nos micro-processos do trabalho em saúde, nas concepções deste mesmo trabalho e a construção de novas relações entre usuários e profissionais e destes entre si, visando transformá-los em sujeitos, ambos produtores do cuidado em saúde, a prática estudada, nesse sentido, se coloca como crítica e alternativa para a criação de novas concepções, abordagens e estratégias, apontando para um estilo de gestão democrática, para um tipo de relação profissional-usuário não verticalizada, para o trabalho coletivo, para a interação e para o diálogo, mesclando apoio e aprendizagem mútua, unindo o cuidar e o pensar. Sendo assim, a prática do Grupo Sol, por ser uma prática educativa que emancipa, empodera e desmedicaliza e por sua capacidade de propor novos modos de conceber os problemas de saúde e de buscar soluções, pode representar para o sistema de saúde brasileiro uma forma de luta política contra o controle médico e a medicalização autoritária e contribuir com a ampliação das possibilidades para concretizar a gestão e a organização democráticas. A possibilidade de transformar os usuários em co-autores dos resultados, ao invés de receptores passivos dos cuidados em saúde, por meio de uma prática que é ao mesmo tempo terapêutica e pedagógica, encurta a distância entre profissionais e pacientes em uma aproximação que possibilita diminuir o fosso entre os serviços de saúde e a população assistida. Nesse sentido, ao considerar a experiência estudada como a concretização de um novo paradigma em saúde, sua sistematização contribui para construir argumentos objetivos e para sua multiplicação, no sentido de que esse paradigma possa triunfar, mesmo que a resolução dos problemas seja inicialmente limitada, e grande parte das soluções esteja ainda distante da perfeição.

## *Referências*

CAPLAN, G.; KILLILEA, M. *Support Systems and Mutual Help*. Nova York: Grune & Stratton, 1976.

COBB, S. Social support as a moderator of life stress. *Psychosom Med.*, v. 38, n. 5, p. 300-14, 1976.

HOLLIDAY, O. J. *Para sistematizar experiências*. João Pessoa: Ed Universitária/UFPB, 1996. (Trad. de Maria Viviana V. Rezende)

LACERDA, A.; VALLA, V. V. Homeopatia e Apoio Social: repensando as práticas de integralidade na atenção e no cuidado à saúde. In: PINHEIRO, R. & MATTOS, R. A.(Org.). *Construção da Integralidade: cotidiano, saberes e práticas em saúde*. Rio de Janeiro: UERJ,/IMS/ABRASCO, 2003.

MEIHY, J. C. S. B. *Manual de história oral*. 5. ed. São Paulo: Edições Loyola, 2005. 291p.



Categoria:  
**MESTRADO**

### CELEBRANDO A VIDA: CONSTRUÇÃO DE UMA CARTILHA PARA PROMOÇÃO DA SAÚDE DA GESTANTE

**Autor:** Luciana Magnoni Reberte

**Orientador:** Luiza Akiko Komura Hoga

**contato:** lureberte@usp.br

#### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

A promoção da saúde é um trabalho fundamental na assistência pré-natal, pois contribui para melhorar as condições de saúde e a qualidade de vida da gestante. Trata-se de uma medida que é preconizada pelo Ministério da Saúde, e nesta proposta incluem-se as atividades educativas com grupos de gestantes. A combinação de diferentes formas de comunicação pode favorecer a obtenção de resultados mais expressivos para estas atividades, como observado com a utilização dos materiais educativos. Salienta-se que no processo de construção destes materiais, o diálogo aberto e a interatividade entre os sujeitos envolvidos são mais facilmente estabelecidos nos casos que se aplicam modelos de comunicação pautados em uma relação dialógica e multidirecional. Entretanto, o desenvolvimento deste tipo de trabalho ainda não é predominante nos exemplares impressos disponíveis às gestantes nas instituições do SUS da Cidade de São Paulo, pois foram elaborados sem identificação prévia e sistematizada das demandas próprias das gestantes. Considera-se que produção deste tipo de recurso deve reconhecer o papel do usuário como sujeito e sua relação com o contexto social e cultural. Partindo destas considerações, um grupo de gestantes foi desenvolvido em momento anterior à proposição deste projeto de pesquisa, que visava, além da promoção da saúde dos envolvidos, a obtenção de dados para compor um material educativo destinado às gestantes. Para esse propósito foi utilizada a metodologia da pesquisa-ação, que permitiu que os participantes fossem considerados sujeitos ativos no processo de construção do conhecimento. Além destes aspectos, acreditou-se que a construção de um material educativo deve contemplar as demandas por abordagem corporal como recomendado pelas diretrizes da Política Nacional de Promoção à Saúde. Na ocasião do desenvolvimento do grupo foram incluídas abordagens corporais, avaliadas positivamente pelo grupo, o que reforçou essa necessidade. Também se

faz necessária a garantia da abordagem multiprofissional, como preconizada na assistência pré-natal, para a adequação com a realidade do modelo de assistência. Fundamentando-se na importância desses aspectos no processo de produção de um material educativo e tendo em vista a inexistência deste tipo de material, pretendeu-se nesta pesquisa produzir uma cartilha educativa destinada à utilização no SUS, que possua as características de correspondência às demandas das próprias gestantes e seja validada, tanto pelos profissionais como pelas gestantes. Estimou-se que a existência de um material educativo poderia contribuir para servir de apoio ao atendimento dessas demandas, no que diz respeito à obtenção de informações relativas à experiência da gravidez, de maneira a subsidiar as escolhas das gestantes, de forma adicional aos seus próprios recursos e dos meios disponibilizados pela assistência pré-natal e pela comunidade, agregando maior qualidade ao componente comunicação da assistência pré-natal.

## *Introdução*

A promoção da saúde foi definida na Carta de Ottawa, como um novo paradigma mundial para a saúde, que consiste na capacitação das comunidades para atuar na melhoria da qualidade de vida e saúde, tendo como resultado desejado a participação ativa das pessoas no controle dos fatores determinantes de sua saúde, na modificação das condições sanitárias e na maneira de viver. A proposição de estratégias para aplicabilidade do conceito de promoção da saúde vem ocorrendo em âmbito mundial e a saúde da mulher tem sido uma temática recorrente no foco de atenção nas Conferências Internacionais de Promoção à Saúde. Considerou-se o valor do aprendizado sobre a saúde e de propor ações para favorecer a participação das mulheres. Neste sentido, o acesso à informação pode apoiar o aumento da capacidade comunitária e a oportunidade de maior controle à saúde, que é essencial para alcançar uma participação mais eficaz e de luta pelo direito à voz, tanto das mulheres, como da comunidade. As ações educativas na atenção à saúde da mulher, inclusive durante a assistência pré-natal, têm sido propostas pelo Ministério da Saúde Brasileiro nas diretrizes do Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher e pelo Programa de Humanização do Parto Aborto e Puerpério, a serem realizadas com base no atendimento aos desejos e respeito aos valores da mulher. Em atenção ao valor que se atribui à promoção à saúde da mulher, especificamente durante a gestação e como uma prática inerente ao SUS, as ações que atendam a estas perspectivas de promoção à saúde devem ser valorizadas e qualificadas a fim de promover a inclusão social e cidadania da gestante. Desse ponto de vista as práticas devem se concretizar em uma perspectiva dialógica e participativa que contribua para a autonomia da gestante, no que diz respeito à sua condição de sujeito de direitos e autora de sua trajetória de saúde.

## **Objetivos**

**Objetivo geral:** Melhorar a qualidade da comunicação na assistência pré-natal no SUS mediante a construção de uma cartilha educativa.

**Objetivo específico:** Elaborar uma cartilha destinada à promoção da saúde da gestante.

## **Metodologia**

Esta pesquisa foi desenvolvida mediante o uso o uso da metodologia de pesquisa-ação e aprovada por um Comitê de Ética em Pesquisa credenciado no Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). O processo de construção da cartilha foi feito por meio da realização de cinco etapas. A primeira etapa, de sistematização do conteúdo, teve como base as demandas das gestantes e de seus maridos, elas foram submetidas a uma revisão da literatura para garantir o rigor científico do trabalho e organização segundo o critério da cronologia do processo gestacional. Na segunda etapa, de inclusão de ilustrações, foram realizadas consultas a livros-texto e imagens disponibilizadas em páginas eletrônicas para que fossem submetidas ao trabalho de um profissional de arte. A terceira etapa, de composição da redação do conteúdo, foi baseada em um roteiro preliminar editorial, dando prioridade às informações relevantes. O novo conteúdo foi submetido à editoração e diagramação, pautando-se nos critérios da facilitação da leitura, simplificação visual do conteúdo e de garantia ao respeito pelo futuro leitor. Além de seu cunho educativo, deveria expressar toda a responsabilidade do gestor e do equipamento público de saúde no atendimento adequado e humanizado, dentro dos protocolos estabelecidos pelo SUS, e finalmente, garantir que as observações dos peritos e gestantes, fossem contempladas na versão final do material. Na quarta etapa, de validação do conteúdo por peritos, foram feitas adequações sugeridas na cartilha, seguidas do trabalho de edição e diagramação da cartilha. Na quinta etapa, contou-se com a colaboração de gestantes. Elas foram solicitadas a ler a cartilha e validar os aspectos relacionados à linguagem e às ilustrações, e fazer uma avaliação geral quanto à pertinência da cartilha em relação a estes critérios. A validação por peritos foi realizada nos locais de trabalho e a validação pelas gestantes foi feita em um Centro de Saúde do SUS, na Cidade de São Paulo. Foram incluídos os profissionais que atenderam a um dos critérios: atuar na área de assistência obstétrica, ter experiência na área de promoção da saúde, ter experiência na construção ou avaliação de materiais educativos ou didáticos. A indicação dos profissionais foi feita pelos responsáveis de associações de classe, instituições de ensino superior e serviços de assistência à saúde. As gestantes deveriam atender aos critérios: estar grávida no momento da realização da pesquisa, em qualquer idade gestacional, estar em acompanhamento pré-natal e saber ler e escrever.

Elas foram incluídas até o momento em que não havia nenhuma dúvida a respeito das palavras e das ilustrações contidas na cartilha. Para a análise dos dados, as sugestões do processo de validação foram classificadas, segundo tópicos, para facilitar o processo de análise dos dados qualitativos, o que implica em uma leitura cuidadosa dos dados visando identificar conceitos e conjuntos de conceitos subjacentes.

## **Resultados**

Este estudo contou com 16 participantes, entre eles oito peritos e nove gestantes. Os peritos eram duas enfermeiras obstetras, dois médicos obstetras, um técnico de enfermagem, um auxiliar de enfermagem, um educador físico e um enfermeiro especializado em promoção da saúde. Seis eram especialistas, dois mestres, dois doutores. Sete deles estavam atuando na área assistencial, quatro no ensino e três na pesquisa e quatro estavam atuando em mais de uma área. As gestantes tinham idade entre 15 a 33 anos. A escolaridade variou do ensino fundamental incompleto ao ensino superior incompleto. Eram estudantes, auxiliares de limpeza, trabalhavam com atividades do lar e encarregada de mercado e uma declarou não ter ocupação. Todas residiam nas imediações da Instituição. A idade gestacional variou entre a 16 e 35 semanas, cinco eram primigestas, três secundigestas e uma tinha tido seis gestações. Quatro delas referiram ter participado de grupos de gestantes. A primeira versão consistiu em um material contendo 48 páginas. Estas tinham a dimensão de 440x200mm, eram impressas nas cores vermelho e azul, sobre papel couchê fosco 150g/ m<sup>2</sup> e estavam presas com dois grampos. O título da cartilha era "Celebrando a Vida. Nosso Compromisso com a Promoção da Saúde da Gestante". Esta versão foi submetida à validação por peritos, que realizaram sugestões em termos de informações, ilustrações e linguagem. Foram sugeridas a inclusão, reformulação e exclusão de informações, e a reformulação das ilustrações e do vocabulário. A incorporação das sugestões na cartilha também foi feita em função da pertinência com relação aos critérios editoriais adotados e de fundamentação científica. Aquelas que não atenderam a estes critérios não foram incorporadas. Todos os peritos fizeram uma avaliação positiva do material analisado. A linguagem foi considerada de fácil compreensão, aspecto este considerado vital para despertar o interesse das gestantes. Foram realizadas adequações no texto referentes aos assuntos que tratavam do estímulo ao envolvimento do pai com a gravidez, para evitar a exclusão de mulheres solteiras ou divorciadas, como sugerido na avaliação dos peritos. Após a incorporação das sugestões dos peritos, a nova versão da cartilha foi submetida ao trabalho editorial e gráfico gerando uma segunda versão. Esta versão foi submetida à validação pelas gestantes, que fizeram sugestões a respeito de reformulações de informações, do vocabulário e das ilustrações. Todas fizeram uma avaliação

positiva da cartilha e recomendaram que a cartilha deve ser um recurso disponível devido a sua importância para o esclarecimento de dúvidas e fornecimento de orientações, especialmente àquelas gestantes que não tem outras fontes de acesso à informação. As sugestões foram incorporadas e também submetidas ao trabalho editorial e gráfico. Com base nesta versão foi realizado o trabalho de arte para a criação de ilustrações originais, gerando a versão final da cartilha.

## ***Conclusão***

A experiência da construção desta cartilha valorizou as interações entre os sujeitos do processo de trabalho. O procedimento de sistematização do conteúdo possibilitou que os cuidados fossem recomendados em função de sua eficácia comprovada cientificamente. Entretanto, considerou-se que as evidências devem estar pautadas na cultura, nas preferências do paciente e no julgamento profissional. A inserção dos profissionais no processo de validação, promoveu uma crítica construtiva e uma crença nas potencialidades da cartilha, possibilitando seu uso como instrumento de apoio para suas práticas educativas. O envolvimento de profissionais de comunicação, desde o início do processo, também foi essencial, em função da experiência consolidada no desenvolvimento de cartilhas para promoção da saúde. A colaboração das gestantes permitiu construir uma cartilha caracterizada pela compreensibilidade. As informações contidas na cartilha puderam contribuir para proporcionar maiores esclarecimentos em relação àqueles que as gestantes possuíam, pois seu texto foi planejado considerando essa possibilidade, mais do que persuadir para uma mudança de comportamento. Sobretudo, pretendeu-se com a elaboração da cartilha, superar a hegemonia que se têm estabelecido na educação em saúde. Reitera-se a importância do cuidado em garantir uma comunicação eficaz na elaboração desta cartilha, tendo em vista a importância da comunicação como meio de promover os direitos humanos das mulheres na gravidez. Buscou-se com a criação desta cartilha promover a saúde da gestante, servir como recurso para o fortalecimento de suas potencialidades e de seus familiares, a fim de fornecer um suporte para que se sintam apoiados em suas necessidades. Destinou-se a ser um recurso amplamente utilizado pelos usuários do SUS. Este será um objetivo que se propõe alcançar, mediante a sua ampla disponibilização por meio da submissão desta proposta à apreciação pelas instituições governamentais públicas.

### CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DE ISOLADOS CLÍNICOS DE LEISHMANIA BRAZILIENSIS E LEISHMANIA GUYANENSIS E SUA ASSOCIAÇÃO COM A RESPOSTA TERAPÊUTICA AO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO BRASIL

**Autores:** Davi Coe Torres, Gustavo Adolfo Sierra Romero

**Orientadores:** Alberto M. R. Dávila e Elisa Cupolillo.

**Instituição:** Instituto Oswaldo Cruz (IOC) – Fiocruz

**Contato:** torresdc@gmail.com

#### *Justificativa e aplicabilidade ao SUS*

O antimônio pentavalente e seus derivados são utilizados como a primeira linha de drogas contra a leishmaniose há mais de 60 anos. No Brasil, o índice de cura da leishmaniose cutânea após tratamento com antimoniato de meglumina é bastante elevado, mas em algumas regiões existem relatos de falha terapêutica (Romero et al., 2001). A falha terapêutica certamente pode estar associada à resposta intrínseca do hospedeiro humano. No entanto, vários estudos têm demonstrado que isolados de *Leishmania* apresentam diferenças na resposta *in vitro* ao antimoniato de meglumina (Lira et al., 1999; Hadighi et al., 2006). Atualmente, existe uma necessidade urgente pela busca de marcadores que permitam monitorar a resistência a drogas em isolados de *Leishmania*, uma vez que os métodos atuais são exigentes e laboriosos. O presente trabalho teve como principal objetivo a identificação de marcadores moleculares relacionados à resposta terapêutica ao antimoniato de meglumina na leishmaniose cutânea causada por *L. braziliensis* e *L. guyanensis* no Brasil.

Foram analisadas seqüências de DNA dos genes AQP1, HSP70, MRPA e TR de isolados de *L. braziliensis* e *L. guyanensis* provenientes de pacientes que apresentaram resposta distinta ao tratamento (cura e falha terapêutica). Dentre os resultados obtidos podemos destacar os polimorfismos observados nas seqüências do gene HSP70. Apesar das seqüências deste gene terem sido as mais conservadas, foi observado um polimorfismo relacionado à falha terapêutica em *L. braziliensis*, estatisticamente significativa. Além disso, o perfil de expressão de genes relacionados à resistência ao antimônio pentavalente (AQP1,  $\gamma$ -GCS,

MRPA, TR) foi avaliado. Os resultados observados indicam o potencial do gene  $\gamma$ -GCS para ser utilizado no prognóstico da leishmaniose cutânea causada por *L. guyanensis*, uma vez que o gene se encontra superexpresso em isolados de falha terapêutica.

Portanto, o presente estudo apresenta metodologias que podem ser utilizadas no monitoramento da resposta terapêutica de casos de leishmaniose cutânea ao tratamento com antimoniato de meglumina. No caso das leishmanioses, a resposta ao tratamento é um ponto crítico no que diz respeito à vigilância epidemiológica, pois além dos danos ao paciente, a manutenção da doença pode contribuir com a manutenção do ciclo de transmissão do parasita. Nossos resultados sugerem que no caso de infecção por *L. braziliensis*, o monitoramento da resposta terapêutica poderá ser realizado através da análise da seqüência de DNA do gene HSP70; já em casos de infecção por *L. guyanensis*, a expressão do gene  $\gamma$ -GCS deverá ser avaliada. Análises de seqüências nucleotídicas e de expressão gênica podem hoje ser facilmente conduzidas em diversos Laboratórios Centrais, hospitais públicos e institutos vinculados ao Ministério da Saúde, indicando que as metodologias propostas podem ser facilmente conduzidas.

## ***Introdução***

A leishmaniose é uma doença parasitária causada por um protozoário hemoflagelado do gênero *Leishmania* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), o qual infecta uma gama de espécimes de mamíferos, incluindo o homem. A leishmaniose é caracterizada por diferentes manifestações clínicas, constituindo um grave problema de saúde pública (OMS, 2002). O Brasil apresenta a maior prevalência de leishmaniose cutânea (LC) nas Américas (Grimaldi et al., 1989), ocorrendo cerca de 28.000 novos casos reportados anualmente (Ministério da Saúde, 2007). Sete espécies de *Leishmania* causam a LC no Brasil, no qual a *L. braziliensis* e a *L. guyanensis* aparentam ser as mais prevalentes (Grimaldi et al., 1989; Silveira et al. 2002).

O controle da leishmaniose baseia-se somente na quimioterapia, uma vez que vacinas contra este parasito ainda estão em desenvolvimento (Palatnik-de-Sousa, 2008). Nos últimos anos, um grande número de casos clínicos que não respondem ao tratamento convencional com antimônio pentavalente e seus derivados vêm sendo reportados (revisado em Croft et al., 2006). O fenômeno de falha terapêutica é complexo e dentre os vários fatores envolvidos está o fenótipo de resistência a drogas no parasito. Estudos recentes indicam que os mecanismos de evasão a droga do parasito são diversos, incluindo a função de proteínas relacionadas ao: (i) aumento do efluxo (MRPA) ou diminuição do influxo (AQP1) da droga; (ii) aumento da capacidade redutora do parasito ( $\gamma$ -GCS e TR); e (iii) aumento da tolerância (HSP70) a droga (revisado em Ashutosh et al., 2007).

Os métodos atuais para monitorar a resistência de isolados individuais baseiam-

se no modelo in vitro macrófago-amastigota, uma técnica exigente e laboriosa. Portanto, há uma necessidade urgente pela busca de marcadores relacionados à resistência a drogas que possam avaliar o desenvolvimento deste fenótipo na resposta terapêutica de forma fácil e com baixo custo.

## **Objetivos**

O presente trabalho almeja identificar marcadores moleculares relacionados à resposta terapêutica ao antimoniato de meglumina na leishmaniose cutânea causada por *L. braziliensis* e *L. guyanensis* no Brasil. As abordagens desenvolvidas pretendem estudar: (i) polimorfismos observados na seqüência de DNA dos genes AQP1, HSP70, MRPA e TR; (ii) e o perfil de expressão de genes relacionados a resistência ao antimônio pentavalente (AQP1,  $\gamma$ -GCS, MRPA, TR); de modo a analisar a relação da diversidade genética de isolados clínicos de *Leishmania* com a resposta ao tratamento.

## **Metodologia**

**Cultura dos parasitos:** Parasitos isolados de pacientes com leishmaniose cutânea, antes do início do tratamento com antimoniato de meglumina, foram obtidos e caracterizados, através de eletroforese de multilocus enzimático, junto a Coleção de *Leishmania* do Instituto Oswaldo Cruz (CLIOC), RJ, Brasil. Neste trabalho, foram analisados 5 isolados de falha e 14 de cura terapêutica de *L. braziliensis* e 14 de falha e 15 de cura de *L. guyanensis*.

**Clonagem e seqüenciamento de DNA:** O DNA foi isolado da forma promastigota do parasito. Quatro genes relacionados à resistência a drogas em *Leishmania* (AQP1, MRPA, TR e HSP70) foram através de PCR. Posteriormente, os fragmentos amplificados foram purificados, clonados no vetor pGEM-T Easy Vector System I (Promega) e transformados em células competentes DH5 $\alpha$  de *E. coli*. Para cada gene e amostra em estudo, cinco clones foram escolhidos aleatoriamente e submetidos ao seqüenciador automático ABI3730 DNA analyzer (Applied Biosystems), junto a Plataforma de Genômica - seqüenciamento de DNA/PDTIS-FIOCRUZ.

**Análise das seqüências:** As seqüências geradas foram montadas com o auxílio do pacote de programas Phred/Phrap/Consed (<http://www.phrap.org>). A análise dos polimorfismos e da diversidade genética observada foi realizada com o auxílio dos programas MEGA (Tamura et al., 2007) e DnaSP (Rozas et al., 2003). Além disso, buscou-se detectar possíveis eventos de recombinação, assim como, avaliar o papel da teoria da evolução neutra nos genes e grupos

em estudo. Através de pacotes do programa R ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)), realizou-se uma análise de agrupamento hierárquico, utilizando o coeficiente de correlação cofenético para determinar a melhor distância e algoritmo de ligação. Através de um modelo de regressão logística múltiplo, foi calculada a razão de chances (Odds Ratio) dos sítios variáveis apresentarem informação relevante para a resposta terapêutica, adotando-se o nível de significância de 95%.

**Análise de expressão gênica:** O RNA foi extraído em duplicata de promastigotas em dois pontos da curva de crescimento do parasito (fase logarítmica tardia e estacionária). Através da técnica de RT-qPCR, estudou-se o perfil de expressão dos genes AQP1, MRPA, TR e  $\gamma$ -GCS. Foram ajustados modelos de análise de variância (N-Way ANOVA) para os dados de expressão normalizados de cada gene alvo, de modo a comparar os grupos estudados através dos fatores: (i) fase da curva de crescimento [logarítmica tardia ou estacionária], (ii) espécie (*L. braziliensis* ou *L. guyanensis*) e (iii) resposta terapêutica (falha ou cura); assim como as suas interações de primeira e segunda ordem. Com o intuito de corrigir as múltiplas comparações geradas foi utilizado o teste de diferenças honestas de significância de Tukey. Para todas as análises, utilizou-se o nível de significância de 95%. Também, realizou-se uma análise de agrupamento hierárquico como descrito acima, a partir dos dados dos níveis de expressão normalizados log-transformados (base 2).

## **Resultados**

Os quatro genes estudados revelaram mutações de base única que permitem discriminar entre as espécies *L. braziliensis* e *L. guyanensis*, e, portanto, podem ser utilizados para fins de tipagem molecular. Não foi possível comprovar eventos de recombinação nos genes e espécies em estudo. O gene MRPA foi o que apresentou maior diversidade genética, enquanto o HSP70 foi o mais conservado.

Os parasitos isolados de pacientes com falha terapêutica apresentaram os menores valores de diversidade genética. Já foi demonstrado em *P. falciparum* que isolados resistentes estão sob influência de seleção de varredura (Volkman et al., 2007). Através dos testes da teoria da evolução neutra, apenas os genes TR e HSP70 parecem estar sob efeito de seleção purificadora em *L. guyanensis* e *L. braziliensis*, respectivamente.

A variabilidade das seqüências estudadas sugere que *L. braziliensis* é mais heterogênea que *L. guyanensis*, corroborando com estudos anteriores (Cupolillo et al., 1994). A análise de agrupamento hierárquico não revelou uma associação da resposta terapêutica com as seqüências em estudo. Já utilizando um modelo de regressão logística múltiplo foi possível detectar um polimorfismo na posição 1735 do gene HSP70 com chance 7,3 vezes maior de que isolados de *L. braziliensis* que apresentem uma guanina ao invés de uma adenina estejam

associados à falha terapêutica. Portanto, este gene apresenta potencial para ser utilizado como ferramenta auxiliar no prognóstico da doença.

Também, foram observadas várias mutações não sinônimas nos genes em estudo que podem promover alterações na estrutura e atividade da proteína. Futuros estudos, principalmente de biologia estrutural, serão necessários para avaliar a relevância dessas mutações.

Os resultados de expressão gênica revelaram que os genes MRPA e  $\gamma$ -GCS são distintamente expressos quando comparados todos os perfis das amostras de *L. guyanensis* contra os das de *L. braziliensis*. Já foi demonstrado na maioria dos isolados clínicos estudados que os pacientes infectados com *L. guyanensis* apresentaram maiores taxas de falha em relação às infecções causadas por *L. braziliensis* (Romero et al., 2001). Como a diferença entre o perfil de expressão gênica das fases de crescimento de promastigotas em estudo não foi informativo, considerou-se apenas os fatores espécie e resposta terapêutica. Em *L. braziliensis* não se observou diferenças significativas nos valores de expressão gênica normalizados. Já em *L. guyanensis*, observou-se que o gene  $\gamma$ -GCS está superexpresso em isolados de falha terapêutica, corroborando com alguns estudos anteriores realizados em *L. donovani* (Carter et al., 2006; Mukherjee et al., 2007). O aumento da expressão do gene  $\gamma$ -GCS implica numa maior produção de tripanotona, que apresenta função de detoxificação celular. A análise de agrupamentos hierárquicos não permitiu distinguir dentre os fatores em estudo, contudo sugere que os genes alvo estão sendo expressos de forma independente.

## **Conclusões**

Os resultados do seqüenciamento de DNA dos genes AQP1, HSP70, MRPA e TR sugerem uma maior variabilidade intra-específica para os isolados de *L. braziliensis* em relação aos de *L. guyanensis*. A presença de várias mutações não sinônimas nos genes em estudo pode estar relacionada ao fenótipo de resistência a drogas em *Leishmania*, uma vez que tais mudanças podem promover alterações na estrutura e atividade da proteína. Apesar de as seqüências do gene HSP70 terem sido as mais conservadas, foi observado um polimorfismo relacionado à falha terapêutica em *L. braziliensis*, estatisticamente significativo. O perfil de expressão gênica observado indica o potencial do gene  $\gamma$ -GCS para ser utilizado no prognóstico da leishmaniose cutânea causada por *L. guyanensis*, uma vez que se encontra superexpresso em isolados de falha terapêutica. Além disso, os genes MRPA e  $\gamma$ -GCS apresentaram diferentes perfis de expressão de acordo com a espécie em estudo (*L. braziliensis* e *L. guyanensis*).

## Referências

ASHUTOSH; SUNDAR, S.; GOYAL, N. Molecular mechanisms of antimony resistance in Leishmania. *Journal of Medical Microbiology*, v. 56, pt. 2, p. 143-53, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana*. 2. Ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007. 182 p. (Serie A. Normas e Manuais Técnicos).

CARTER, K. C.; HUTCHISON, S.; HENRIQUEZ, F. L. et al. Resistance of Leishmania donovani to sodium stibogluconate is related to the expression of host and parasite (gamma)-glutamylcysteine synthetase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 50, n. 1, p. 88-95, 2006.

CROFT, S. L.; SUNDAR, S.; FAIRLAMB, A. H. Drug resistance in leishmaniasis. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 19, n. 1, p. 111-26, 2006.

CUPOLILLO, E.; GRIMALDI, G. Jr.; MOMEN, H. A general classification of New World Leishmania using numerical zymotaxonomy. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 50, n. 3, p. 296-311, 1994.

GRIMALDI, G. Jr.; TESH, R. B.; MCMAHON-PRATT, D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 41, p. 687-725, 1989.

HADIGHI, R.; MOHEBALI, M.; BOUCHER, P. et al. Unresponsiveness to Glucantime treatment in Iranian cutaneous leishmaniasis due to drug-resistant Leishmania tropica parasites. *PLoS Medicine*, v. 3, n. 5, p. e162, 2006.

LIRA, R.; SUNDER, S.; MAKHARIA, A.; et al. Evidence that the high incidence of treatment failure in Indian kala-azar is due to the emergence of antimony resistant strains of Leishmania donovani. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 180, p. 564-567, 1999.

MUKHERJEE, A.; PADMANABHAN, P. K.; SINGH, S. et al. Role of ABC transporter MRPA,  $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase and ornithine decarboxylase in natural antimony-resistant isolates of Leishmania donovani. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 59, n. 2, p. 204-11, 2007.

Organização Mundial de Saúde. [World Health Organization]. *Strategic Direction for Research*. p.1-5, fev. 2002.

PALATNIK-DE-SOUSA, C. B. Vaccines for leishmaniasis in the fore coming 25 years. *Vaccine*, v. 26, n. 14, p. 1709-24, 2008.

ROMERO, G. A.; GUERRA, M. V. F.; PAES, M. G.; MACÊDO, V. O. Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: Therapeutic response to meglumine antimoniate. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 65, p. 456–465, 2001.

ROZAS, J.; SÁNCHEZ-DELBARRIO, J. C.; MESSEGUER, X.; ROZAS, R. DnaSP, DNA poly-morphism analyses by the coalescent and other methods. *Bioinformatics*, v. 19, p. 2496-2497, 2003.

SILVEIRA, F. T.; ISHIKAWA, E. A.; DE SOUZA, A. A.; LAINSON, R. An outbreak of cutaneous leishmaniasis among soldiers in Belém, Pará State, Brazil, caused by *Leishmania (Viannia) lindenbergi* n. sp. A new leishmanial parasite of man in the Amazon region. *Parasite*, v. 9, n. 1, p. 43-50, 2002.

TAMURA, K.; DUDLEY, J.; NEI, M.; KUMAR, S. MEGA4: Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA) software version 4.0. *Molecular Biology and Evolution*, v. 24, p. 1596-1599, 2007.

VOLKMAN, S. K.; Sabeti et al. A genome-wide map of diversity in *Plasmodium falciparum*. *Nature Genetics*, v. 39, n. 1, p. 113-9, 2007.

### EFEITO NEUROPROTETOR DO PEPTÍDEO NAP SOBRE O DANO OXIDATIVO HIPOCAMPAL DE RATOS NEONATOS SUBMETIDOS AO MODELO DE CRISES CONVULSIVAS INDUZIDAS POR HIPÓXIA

**Autor:** Samuel Greggio.

**Co-autores:** Renato Moreira Rosa, Alexandre Dolganov, Iuri Marques de Oliveira, Fernanda Dondé Menegat e João Antonio Pêgas Henriques.

**Orientador:** Jaderson Costa DaCosta.

Instituição: Laboratório de Neurociências, Instituto do Cérebro (InsCer) e Instituto de Pesquisas Biomédicas (IPB), Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

**Contato:** samuelgreggio@yahoo.com

#### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

Crises convulsivas neonatais associadas à hipóxia demonstram ser prejudiciais para o sistema nervoso imaturo, e prováveis complicações podem surgir a longo prazo e comprometer a qualidade de vida do indivíduo. Em face da variabilidade diagnóstica e de condutas terapêuticas, estes pacientes pediátricos demandam uma nova abordagem de tratamento mais eficaz e que não comprometa o desenvolvimento normal do sistema nervoso central (SNC). O neuropeptídeo NAP é uma molécula altamente potente e, pelas evidências científicas revisadas na literatura atual, pode-se tornar uma alternativa terapêutica promissora no tratamento das crises convulsivas associadas à hipóxia neonatal. Com as vantagens de ser uma droga de fácil administração, altamente permeável ao SNC e apresentar grande ação protetora em baixas concentrações contra uma variedade de neuropatologias, NAP apresenta características convenientes para pacientes pediátricos. Assim, como demonstrado em diversos modelos animais, as propriedades farmacológicas do NAP formam a base do seu potencial terapêutico único. Embora o seu mecanismo de ação não esteja completamente elucidado, NAP pode ter sua ação neuroprotetora abrangente justificável pela sua capacidade de estabilizar a estrutura neuronal, e pela sua ação antioxidante, seja pela redução do acúmulo intracelular de radicais livres ou na modulação do sistema

antioxidativo. Ao passo que a hipóxia cerebral afeta o citoesqueleto microtubular e promove produção excessiva de radicais livres, o peptídeo NAP liga-se diretamente à tubulina e apresenta atividade antioxidativa comprovada *in vitro* e *in vivo*. Apesar do entusiasmo do uso versátil do referente composto para o tratamento de várias neuropatologias, estudos experimentais são fundamentais para certificar a segurança e viabilidade do seu uso em ensaios clínicos a posteriori. As propriedades aqui descritas do neuropeptídeo NAP formam o rationale deste trabalho para verificar o efeito da administração desta droga sobre o estresse oxidativo hipocampal de ratos neonatos submetidos ao modelo de crises convulsivas induzidas por hipóxia. Nossos resultados apontam para a possibilidade de uso de nova droga com ação antioxidativa e potencial utilização no tratamento complementar das crises convulsivas em recém-nascidos. Assim, espera-se uma redução na elevada morbidade e seqüelas destes pacientes que, conseqüentemente, geram elevado impacto psicossocial e econômico em nosso país. A demanda por novos medicamentos neste contexto aumenta quando se considera o elevado custo do tratamento medicamentoso, principalmente com os novos fármacos que oneram o sistema público de saúde, em especial entre a população menos favorecida. Para tal, há a necessidade de desenvolver estudos adicionais em animais de laboratório para fundamentação de estudos clínicos, e, assim, a possível incorporação desta terapia ao Sistema Único de Saúde.

## *Introdução*

O cérebro imaturo é mais suscetível às crises convulsivas no primeiro ano de vida, particularmente no período neonatal com incidência de 1-5 a cada 1000 nascidos vivos, e a encefalopatia hipóxico-isquêmica é o principal distúrbio associado. Em média 16% dos acometidos morrem precocemente e 33% acabam tendo importantes seqüelas neurológicas, que podem evoluir para paralisia cerebral, epilepsia, déficits neurofuncionais sobre a memória, comportamento e cognição. A grande variabilidade de tentativas terapêuticas reflete a falta de padronização diagnóstica e protocolos de tratamento adequados. Existem poucas evidências na literatura médica que sustentam o emprego da maioria dos fármacos anticonvulsivantes no período neonatal. Além disso, estudos experimentais demonstram, também, os potenciais efeitos adversos, no cérebro imaturo, dos anticonvulsivantes atualmente usados e com pobre eficácia sobre o controle das crises. Estudos prévios indicam uma correlação entre radicais livres e a geração de lesões cerebrais por hipóxia e reoxigenação. Crises convulsivas também podem induzir dano oxidativo em alvos celular suscetíveis. Até o momento, não há estudos sobre a geração de estresse oxidativo nas crises convulsivas associadas à hipóxia neonatal (CH) com o intuito de desenvolver estratégias terapêuticas específicas. Recentemente, um peptídeo de apenas 8 aminoácidos (NAPVSIPQ) denominado NAP – derivado da proteína neuropro-

tetora atividade dependente (ADNP) –, demonstrou extensa capacidade protetora em modelos animais de neuropatologias e contra diversas toxinas. Especificamente, o composto apresenta atividade antioxidativa *in vitro* e *in vivo*. Tais estudos sugerem que o respectivo composto seja uma droga promissora para o tratamento de CH, em que há perda da integridade neuronal pelo estresse oxidativo gerado. No entanto, o potencial efeito neuroprotetor do NAP nunca havia sido explorado no cérebro imaturo frente ao insulto de CH.

## ***Objetivos***

Verificar se as crises convulsivas induzidas por hipóxia são capazes de gerar estresse oxidativo no hipocampo de ratos neonatos, e, havendo esta constatação, analisar se o neuropeptídeo NAP exerce atividade antioxidativa dose-dependente frente aos danos oxidativos gerados neste modelo.

## ***Metodologia***

A fim de responder às questões levantadas nesta dissertação de mestrado, realizou-se um estudo analítico, intervencional, experimental *in vivo*, controlado e randomizado. Dessa forma, analisou-se dano ao DNA, oxidação de bases, peroxidação lipídica e níveis de glutathiona reduzida (GSH) no hipocampo de ratos neonatos submetidos ao modelo de crises convulsivas induzidas por hipóxia (CH) e administrados com o neuropeptídeo NAP. Ratos com 10 dias de vida foram mantidos, individualmente, sob hipóxia global (5-7% de O<sub>2</sub>) durante 12 minutos. Dados de saturação de oxigênio cerebral (StO<sub>2</sub> por espectroscopia de infravermelho proximal), frequência cardíaca (FC por oximetria de pulso) e registro eletroencefalográfico (EEG com eletrodos subdermais acoplados no escalpo) foram coletados continuamente durante a aplicação deste modelo experimental. Somente os animais que apresentaram atividade epileptiforme no EEG caracterizada por pontas de alta frequência e/ou descargas de polipontas seguidas de atenuação do ritmo de base, além de StO<sub>2</sub> menor que 20% do valor basal durante o modelo foram incluídos no estudo. A distribuição dos animais (n = 64) ocorreu em quatro grandes grupos experimentais: (1) normóxico (N), (2) CH, (3) N + NAP e (4) CH + NAP. Os ratos do grupo N, ao contrário do grupo CH, foram submetidos ao protocolo experimental exceto pela deprivação de O<sub>2</sub>, e ambos foram administrados com salina (0,1 mL; *i.p.*). Já os animais dos grupos CH + NAP e N + NAP receberam administração deste peptídeo em diferentes dosagens (0,03, 0,3 ou 3 µg/g do peso corporal; 0,1 mL; *i.p.*) após terem sido submetidos à hipóxia ou não, respectivamente. Todos os filhotes retornaram para suas respectivas ninhadas após terem sido administrados. Após indução ou não de CH e administração de NAP ou solução salina, os animais foram

anestesiados e sacrificados em diferentes tempos de análise (0, 1, 3, 6, 24, 72 e 168 h após aplicação do modelo). Hipocampos de ambos os hemisférios cerebrais foram isolados, sendo um deles destinado para o ensaio cometa, e o contralateral foi armazenado em temperatura de  $-80^{\circ}\text{C}$  para análises de peroxidação lipídica e níveis de GSH. Seguindo o processamento do tecido hipocampal, ensaio cometa alcalino foi utilizado para quantificação de dano ao DNA, e também de bases oxidadas através da utilização de endonucleases específicas para purinas e pirimidinas lesadas (Fpg e Endo III, respectivamente). Em paralelo, o grau de peroxidação lipídica foi determinado pela reação do ácido tiobarbitúrico com malondialdeído (MDA), um produto de formação da peroxidação lipídica, durante reação ácida aquecida. Já os níveis de GSH foram verificados por determinação fotométrica do 5-tio-2-nitrobenzoato, produzido a partir do ácido 5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzóico) em uma reação cinética com uso da enzima glutathione redutase. Desta forma foi possível estabelecer, em complementar, o status antioxidativo e a integridade de membranas celulares do hipocampo destes animais.

## Resultados

Os parâmetros de  $\text{StO}_2$ , FC e registro EEG foram continuamente monitorados durante o protocolo de indução de CH, e os registros foram divididos em 4 períodos de gravação: (fase 1) 5 minutos de 21%  $\text{O}_2$  para estabilização do sinal, (fase 2) período de transição entre 7-21%  $\text{O}_2$ , (fase 3) 12 minutos de hipóxia a 5-7%  $\text{O}_2$ , e (fase 4) 5 minutos para recuperação dos parâmetros fisiológicos basais do animal a 21%  $\text{O}_2$ . As medidas de  $\text{StO}_2$  e FC na fase 3 diferiram significativamente ( $p < 0,001$ ) das outras etapas. Concomitantemente à redução destes parâmetros, observaram-se descargas epileptiformes (pontas de alta frequência e complexos ponta-onda) seguidas de atenuação do ritmo de base no registro de EEG durante o período de hipóxia. As CH induziram dano ao DNA hipocampal imediatamente após o insulto (0 h) e em até 72 h ( $p < 0,001$ ), com máximo dano entre 6 e 24 h, sugerindo que o período de reoxigenação é uma condição genotóxica mais intensa que a fase aguda de CH. Embora o dano ao DNA esteja presente entre 0 e 72 h após CH, a oxidação de purinas e pirimidinas somente é significativa em 3, 6 e 24 h ( $p < 0,001$ ), ocorrendo pico de dano em 6 h. Seguindo a evidência de dano ao DNA hipocampal, também se constatou peroxidação lipídica em 1 h ( $p < 0,05$ ) e entre 3 e 24 h ( $p < 0,001$ ) após CH, havendo máxima produção de equivalentes de MDA em 6 h. A fim de compreender a influência das CH sobre o sistema glutathione e o seu favorecimento à ocorrência de dano oxidativo ao DNA e peroxidação lipídica hipocampal, verificou-se depleção de GSH a partir de 3 até 24 h ( $p < 0,001$ ) e também em 72 h ( $p < 0,05$ ) após o insulto, ocorrendo maior queda da concentração de GSH em 24 h. Estabelecido o perfil temporal de estresse oxidativo no referente

modelo animal, verificou-se que NAP possui efeito protetor na redução de dano ao DNA hipocampal de ratos neonatos em 6, 24 e 72 h ( $p < 0,001$ ) após CH nas doses de 0,3 ou 3  $\mu\text{g/g}$ . Baseado na ação neuroprotetora do composto sobre a integridade do DNA hipocampal, verificou-se também que NAP previne a oxidação de purinas e pirimidinas em 3, 6 e 24 h ( $p < 0,0001$ ), exceto na dose mínima de 0,03  $\mu\text{g/g}$ . Supondo também haver ação neuroprotetora paralela em estruturas lipídicas, constatou-se que NAP reduz os níveis de equivalentes de MDA hipocampal em 3 h ( $p = 0,0001$ ), 6 h ( $p = 0,0006$ ) e 24 h ( $p = 0,0005$ ) após CH nas duas maiores dosagens. Por fim, na tentativa de elucidar um possível mecanismo de ação do NAP através da modulação do sistema glutatona, verificou-se uma correlação dose-dependente no incremento do conteúdo de GSH em 3, 6 e 24 h ( $p < 0,0001$ ) após CH. Desta forma, uma única administração de NAP foi capaz de diminuir as quebras do DNA, reduzir a oxidação de bases e peroxidação lipídica, em paralelo ao aumento dos níveis de GSH, no hipocampo de ratos neonatos após CH.

### ***Conclusão***

A partir desta dissertação de mestrado, foi possível demonstrar, de forma pioneira, a relação entre crises convulsivas associadas à hipóxia neonatal e estresse oxidativo. Assim, em uma etapa inicial, estabelecemos a formação temporal de alguns marcadores de dano oxidativo no hipocampo de ratos neonatos submetidos ao referente modelo experimental. As CH não só comprometem a integridade do DNA hipocampal, mas também prejudicam a estrutura de membranas celulares e desestabilizam o sistema de defesa antioxidante. Verificamos, também, que o período de reoxigenação contribui intensamente para a formação destes danos. Assim, esta constatação permitiu a elaboração de uma abordagem terapêutica prévia ao desencadeamento deste processo oxidativo. Dando prosseguimento ao planejamento experimental, demonstrou-se a capacidade antioxidativa in vivo do neuropeptídeo NAP nas lesões oxidativas hipocampais de ratos neonatos submetidos a CH. Este foi o primeiro trabalho indicando atividade neuroprotetora deste composto num contexto de crises convulsivas em SNC imaturo. Além disto, observou-se, de forma dose-dependente, que NAP preveniu a formação de danos ao DNA e membranas lipídicas paralelamente a um incremento do sistema glutatona. Objetivando um caráter translacional desta pesquisa, os resultados e observação deste trabalho indicam a possibilidade desta droga em aprimorar a abordagem terapêutica das crises convulsivas neonatais. Levando em conta que as drogas anticonvulsivantes – de baixa eficácia e que podem interferir no neurodesenvolvimento da criança –, continuam constituindo o tratamento desta situação, o neuropeptídeo NAP poderia manter a integridade de estruturas cerebrais em um plano molecular, enquanto que a atividade convulsivante não esteja completamente supressa.

# MENÇÃO HONROSA

MESTRADO

## GERAÇÃO E CARATERIZAÇÃO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS PARA DENGUE E HANTAVIROSE: DESENVOLVIMENTO DE INSUMOS COM POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO APLICADO A SAÚDE

**Autor:** Giovanni Augusto Camacho Antêvere Mazzarotto

**Orientadores:** Claudia Nunes Duarte dos Santos, Juliano Bordignon

**Instituição:** Instituto Carlos Chagas (FIOCRUZ-PR), Universidade Federal do Paraná

**Contato:** clsantos@tecpar.br; mazzarotto@tecpar.br

### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

As viroses constituem graves problemas de saúde pública, tanto em termos de risco de infecções massivas como nos impactos econômicos gerados. Dois exemplos de viroses humanas com impacto em saúde pública são a dengue e a hantavirose. No Brasil, no período de janeiro a março de 2008 foram notificados 230.829 casos de dengue, dos quais 1.069 foram confirmados como dengue hemorrágica. A Síndrome Cardio Pulmonar por Hantavirus (SCPH) foi diagnosticada pela primeira vez no país em 1993, associada à casos de insuficiência respiratória. O número de casos vem aumentando com 1.171 casos até agosto de 2008, e uma taxa de mortalidade de 40%. Uma vez que não existem vacinas e/ou terapias antivirais específicas contra a dengue e a hantavirose, a única forma de se reduzir a mortalidade por estas infecções é realizando o diagnóstico laboratorial rápido e preciso que permita a adoção de medidas de suporte ao paciente. O diagnóstico de dengue no Brasil é hoje realizado com kits importados, que embora demonstrem excelentes resultados, apresentam custo elevado e envolvem processos de importação. No caso dos kits para o diagnóstico de infecções por hantavirus os testes disponíveis são também importados e não apresentam resultados satisfatórios. Portanto torna-se crucial o desenvolvimento de testes de diagnóstico de baixo custo, rápidos e específicos para estes dois agravos. O Laboratório de Virologia Molecular do Instituto Carlos Chagas/Fiocruz PR (ICC) desenvolveu um ensaio tipo ELISA para o diagnóstico de infecção por hantavírus. Este teste foi validado em parceria com a CGLAB/MS, e é distribuído aos centros de referência e LACENS capacitados.

Para aumentar a robustez deste ensaio, um insumo de extrema importância para ser incluído neste teste são os anticorpos monoclonais dirigidos contra epítopos protéicos específicos. A produção de anticorpos monoclonais é extremamente limitada no Brasil e muitas vezes estes insumos são importados a preços elevados. Desenvolvemos no ICC a plataforma de produção de anticorpos monoclonais e esta medida deverá representar um grande avanço no mercado biotecnológico brasileiro voltado à saúde. Como resultado dessa iniciativa é possível obter independência tecnológica, aumento da sensibilidade/especificidade dos testes, redução substancial de custos com diagnósticos e do tempo para a realização de pesquisas em saúde, contribuindo para a consolidação dos princípios e diretrizes gerenciados pelo Sistema Único de Saúde. Como resultado deste trabalho, foram produzidos Mabs anti-DENV-1, -2 e -3 e contra a proteína N de hantavirus. A aplicabilidade dos Mabs contra hantavirus ficou evidente em ensaios de imunohistoquímica em tecidos pulmonares de um caso fatal de SCPH, confirmando o diagnóstico sorológico e complementando a caracterização de um novo hantavirus circulante no país (Raboni et al., 2009).

## *Introdução*

A dengue representa atualmente a principal arbovirose tropical, sendo responsável pela infecção de aproximadamente 100 milhões de indivíduos, acarretando cerca de 20.000 mortes por ano. Os quadros clínicos em humanos podem variar de quadros leves até quadros mais graves. Os quadros graves da doença são caracterizados por aumento da permeabilidade vascular causando edema, trombocitopenia e fenômenos hemorrágicos que podem levar o paciente a óbito. Até o momento, não existem vacinas ou terapias anti-virais específicas disponíveis contra a dengue (Burke & Monath, 2001; Gonçalves et al., 2007). As hantavirose, por sua vez, são infecções causadas por um grupo de vírus pertencentes ao gênero Hantavírus. Os hantavírus causam duas formas de doenças em humanos: febre hemorrágica com doença renal (HFRS), com letalidade de 1% a 15% no Velho Mundo, e SCPH, nas Américas, com taxas de mortalidade de até 50% (Schmaljohn & Hjelle, 1997). A hantavirose atinge pessoas de todas as faixas etárias e a progressão da doença é rápida (Nichol, 2001; Peters & Khan, 2000; Lednicky, 2003). Até o presente momento não há vacina, drogas antivirais ou imuno-moduladoras para tratamento da hantavirose. Com o advento da técnica de produção de anticorpos monoclonais por fusão celular, muitos campos da imunologia e medicina foram favorecidos, em especial, o de imunodiagnóstico. A alta especificidade dos anticorpos monoclonais torna estes reagentes ideais para confecção de kits para o diagnóstico de doenças infecciosas, sorotipagem de microrganismos e para o diagnóstico tratamento de tumores. (Nowinski et al., 1983; Herzenberg & De Rosa, 2000).

## Objetivos

O objetivo geral deste trabalho foi a produção e caracterização de hibridomas produtores de anticorpos monoclonais (Mabs) contra o vírus da dengue sorotipos -1, -2 e -3 circulantes no Brasil, e contra a nucleoproteína recombinante do hantavírus Araucária (rNH). Os objetivos específicos são: produzir e caracterizar hibridomas secretores de Mabs sorotipo-específicos (DENV-1, -2 e -3), e grupo-específico; produzir e caracterizar hibridomas secretores de Mabs que reconheçam a rNH; clonar e isotipar todos os anticorpos; e, definir os alvos protéicos reconhecidos pelos Mabs anti-dengue.

## Metodologia

**Células e antígenos** Os estoques de células (C6/36 e células mielômicas) foram propagados nos meios adequados para cada célula. A célula mielômica foi utilizada para fusão e a célula C6/36 para os procedimentos de triagem por IFI. As cepas virais de DENV-1, -2 e -3 foram isoladas do soro de pacientes com febre da dengue enviadas ao laboratório de Virologia Molecular do ICC. (Registro CONEP no 12291). O estoque viral foi obtido por infecção de células C6/36 com cada cepa. Os sobrenadantes das culturas foram então purificados em gradiente de sacarose e os títulos virais determinados por ensaios de titulação viral, de acordo com Desprès et al. (1993). A nucleoproteína do hantavírus Araucária (rNH) foi obtida anteriormente no trabalho de Raboni et al., (2007). As cepas virais de dengue e a rNH foram utilizadas na imunização dos animais. Além disso, os antígenos foram utilizados para a triagem dos monoclonais produzidos por fusão celular. **Animais e imunizações** Camundongos Balb/c (4 por grupo) foram imunizados com DENV-1, DENV-2 ou DENV-3, DENV-1, -2 e -3 (concomitantemente), ou rNH, por diferentes vias, mais adjuvante. Procedimentos envolvendo animais foram aprovados pelo comitê de ética em pesquisa com animais da Universidade Federal do Paraná (UFPR) (processo nº 23075.031314/2008-41). **Produção e triagem dos anticorpos monoclonais** Três dias após a última imunização os animais foram anestesiados para obtenção do soro pós-imune. Em seguida, os animais foram sacrificados e o baço foi retirado e macerado para obtenção dos linfócitos. Estes foram fusionados com as células mielômicas conforme descrito por Earley & Osterling (1985), e cultivadas em placas de 96 poços na concentração de  $2.5 \times 10^5$  células/poço com os meios seletivos HAT/HT (Sigma, St. Louis, MO, USA) durante 16 dias. Os clones anti-dengue foram triados por imunofluorescência indireta (IFI), e os clones anti-rNH triados por ensaio imunoenzimático do tipo ELISA. **Estabilização, clonagem e isotipagem dos hibridomas** Os clones positivos na triagem foram estabilizados por ciclos de congelamento e descongelamento. Poços positivos após os ciclos de congelamento-descongelamento foram sub-clonados

em placas de 96 poços, expandidos e isotipados para confirmação de sua natureza monoclonal. Caracterização dos anticorpos monoclonais Os anticorpos anti-dengue foram caracterizados por ensaios de western blot (utilizando diferentes proteínas dos vírus dengue) e por ensaios de IFI. Os anticorpos anti-rNH foram submetidos a ensaios de western blot, cinética de crescimento celular, IFI e imunohistoquímica com tecido um paciente de um caso fatal de hantavirose.

## **Resultados**

As fusões de dengue geraram 2.604 poços no total, dos quais 1.120 poços foram analisados por IFI. Ao todo foram obtidos 131 clones positivos de dengue (65 para DENV-1, 4 para DENV-2 e 60 para DENV-3). Da fusão anti-dengue grupo-específico foram gerados 228 poços dos quais apenas 20 poços apresentaram crescimento celular favorável, no entanto, nenhum se manteve estável após a primeira semana de cultivo. Apesar de não termos observado nenhum hibridoma estável na fusão para a geração de Mabs grupo-específicos, os Mabs anti-DENV-1 e DENV-3 demonstraram reatividade cruzada com os sorotipos 1, 2 e 3 de DENV. Contrariamente, os hibridomas estáveis obtidos a partir da imunização com DENV-2 mostraram-se sorotipo-específico quando avaliados por IFI, não reconhecendo as cepas de DENV-1 e -3. Uma vez que o vírus da dengue apresenta 10 proteínas na sua composição (3 estruturais e 7 não-estruturais) foi necessário determinar os alvos-protéico que os Mabs reconhecem. Para tanto, foram realizados ensaios de western blot com algumas proteínas recombinantes do vírus da dengue disponíveis em nosso laboratório. Estes ensaios permitiram identificar o alvo protéico de dois Mabs: o 332/2D (anti-DENV-2) e o 424/8G (anti-DENV-3), capazes de reconhecer as proteínas de envelope viral (mais especificamente o domínio B) e a proteína quimérica (prM/E), respectivamente. O protocolo de fusão para a proteína rNH gerou 440 clones, dos quais 352 foram triados por ensaio imunoenzimático (ELISA). Do total de poços/clones testados, 174 foram positivos. Destes, foram selecionados 20 clones anti-rNH para a etapa de estabilização. Após esta etapa os nove clones que permaneceram positivos foram subclonados e selecionados para os ensaios de caracterização. Estes anticorpos foram capazes de reconhecer rNH expressa e purificada em sistema procariótico, bem como, mostraram-se reativos em ensaios de imunofluorescência indireta, (células Vero E6 infectadas com a cepa de hantavírus Maciel), confirmando a especificidade dos Mabs gerados. Ainda dentro do processo de caracterização dos Mabs anti-rNH, o Mab 313/11E foi utilizado em análises de imunohistoquímica de tecido pulmonar obtido de um caso fatal de síndrome cardio-pulmonar por hantavírus (Raboni et al., 2009). Mais uma vez os resultados mostraram a especificidade e a aplicabilidade dos Mabs anti rNH na detecção da infecção por hantavírus em tecidos humanos. A cinética de crescimento dos hibridomas anti-rNH demonstrou que os hibridomas que apresentaram as

maiores taxas de crescimento celular (651/6G e 305/8C), não necessariamente foram os que apresentaram maiores títulos de anticorpo no sobrenadante de cultura (572/7A e 581/8G). Estes dados podem ser relevantes para etapas de escolha de hibridomas para utilização em ensaios imunológicos, bem como, para produção em larga escala.

## Conclusão

- Foram produzidos Mabs anti-DENV-1, -2 e -3. Entre os Mabs produzidos três clones anti-DENV-1, -2 e -3 foram estabilizados, isotipados e caracterizados.
- Os Mabs anti-DENV-1 (512 10A/8A, 906 4H/9A, 695 12C/2H) e anti-DENV-3 (424/8G, 918/6A, 920/11C) apresentaram reação cruzada com os três sorotipos de DENV utilizados no presente trabalho.
- Ao contrário, os Mabs anti-DENV-2 (646/9G, 332/2D e 658/9A) mostraram-se específicos para o sorotipo 2 do DENV, não apresentando reação cruzada com os sorotipos 1 e 3.
- O alvo protéico do Mab anti-DENV-2 332/2D foi identificado como sendo a proteína de envelope do DENV-2.
- O alvo protéico do Mab anti-DENV-3 424/8G foi identificado como sendo um domínio da proteína quimérica prM/E do DENV-3.
- Foram produzidos Mabs contra a nucleoproteína recombinante do hantavírus Araucária. Nove destes Mabs foram estabilizados e isotipados. Todos os nove Mabs mostraram-se específicos para a rNP através de ensaios de western blot e IFI.
- Foi possível demonstrar a aplicabilidade do Mab anti-rNH clone 313/11E em ensaio de imunohistoquímica com tecido pulmonar de um caso fatal de hantavirose.
- Não foi possível observar relação positiva entre o crescimento celular dos Mabs anti-rNH e os títulos de anticorpo presente nos sobrenadantes destas culturas.

## Referências

BURKE, S. D, MONATH, T.P. Flaviviruses. In: KNIPE D. M., HOWLEY, P. M.; FIELDS, B.N. *Fields Virology*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. New York. p. 1042-1126, 2001.

DESPRÈS, P; FRENKIEL, M. P; DEUBEL, V. Differences between cell membrane fusion activities of two dengue type-1 isolates reflect modifications of viral structure. *Virology*, v. 196, n. 1, p. 209 – 19, 1993.

EARLY, E. M; OSTERLING, M. C. Fusion of mouse-mouse cells to produce hybridomas secreting monoclonal antibody. *Journal of Tissue Culture Method*. v. 9, p. 141-146, 1985.

GONÇALVES, A. P; EAGLE, R; CLAIRE, M. S. Monoclonal antibody-mediated enhancement of dengue virus infection in vitro and in vivo and strategies for prevention. v. 104, n. 22, p. 9422-9427, 2007.

HERZENBERG, L. A; DE ROSA, S. C. Monoclonal antibodies and the FACS: complementary tools for immunobiology and medicine. *Immunol Today*, v. 21, n. 8, p. 383-90, 2000.

LEDNIKY, J. A.; Hantaviruses: a short review. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, Chicago, v. 127, p.30-35, 2003.

NICHOL, S. T. Bunyaviruses. In: KNIPE, A. M.; HOWLEY, P. M. *Field's Virology*. 4.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, v. 2. p. 1603-1633, 2001.

NOWINSKI, R. C; TAM, M. R; GOLDSTEIN, L. C et al. Monoclonal antibodies for diagnosis of infectious diseases in humans. *Science*. v. 219, n. 4585, p 637-44, 1983.

PETERS, C. J.; KHAN, A. S. Hantavirus pulmonary syndrome: the new American hemorrhagic fever. *Clin. Infect. Dis.*, Chicago, v. 34, p. 1224-1231, 2002.

RABONI, S. M; LEVI, S; ROSA, E. S. T. et al. Hantavirus Infection in Brazil: Development and Evaluation of an Enzyme Immunoassay and Immunoblotting Based on N Recombinant Protein. *Diagn Microbiol Infec Dis*. v. 58, n. 1, p. 89-97, 2007.

RABONI, S. M; DE BORBA, L. Evidence of circulation of Laguna Negra-like hantavirus in the Central West of Brazil: case report. v. 45, n. 2, p. 153-156, 2009.  
SCHMALJOHN, C. S; HJELLE, B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg. Infect. Dis.*, Atlanta, v. 3, n. 2, p. 95-104, 1997.

# MENÇÃO HONROSA

MESTRADO

## UTILIZAÇÃO DE SERVIÇOS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE POR BENEFICIÁRIOS DE PLANOS DE SAÚDE.

**Autora:** Celina Maria Ferro de Oliveira

**Orientadores:** Maria Alicia Domínguez Ugá, Miguel Murat de Vasconcellos

**Instituição:** Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca / Fundação Oswaldo Cruz

**Contato:** celinamariaferro@gmail.com

### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

O sistema de saúde brasileiro que, embora regido pelo princípio do acesso universal e integral, foi estruturado sobre uma base de prestadores fortemente privatizada, além de apresentar um padrão de financiamento no qual o gasto público corresponde a menos de 50% do gasto total, apresenta uma imbricação entre o público e o privado bastante específica.

Tendo como base um estudo da configuração dos sistemas de saúde de diversos países, a Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE, 2004) propõe uma classificação funcional para o arranjo público-privado, considerando a posição ocupada pelo seguro privado em relação ao segmento público. A tipologia desenvolvida apóia-se em duas categorias principais – a elegibilidade dos indivíduos para utilização do sistema público e a cesta de serviços cobertos pelo segmento privado. A matriz resultante do cruzamento dessas variáveis define quatro categorias para o papel do seguro privado nos sistemas de saúde: i) primário – nos casos em que mesmo os serviços básicos de saúde são prestados pelo seguro privado; ii) duplicado quando ambos os segmentos oferecem cobertura dos mesmos serviços de saúde; iii) complementar – quando os serviços são cobertos pelo sistema público, mas há uma participação dos indivíduos nos custos. Neste caso, o seguro privado é contratado para cobrir estes custos adicionais; iv) suplementar – nos casos em que alguns tipos de serviços não estão contemplados pelo segmento público (como por exemplo, saúde bucal, reabilitação) e/ou para possibilitar uma diferenciação em termos de hotelaria.

Com base na tipologia da OCDE, o segmento privado no Brasil se enquadra

na categoria complementar visto que se caracteriza como um acréscimo à cobertura universal e integral do Sistema Único de Saúde (SUS). Entretanto, na medida em que oferece serviços prestados pelo segmento público, caracterizando a duplicidade de cobertura, também se inclui na classificação de duplicado. Portanto, dependendo da cobertura do plano de saúde contratada pelo indivíduo, este pode ser complementar ao SUS, não apenas para serviços específicos como acontece em alguns países, mas para toda assistência ambulatorial e/ou hospitalar. E, se por outro lado, o plano de saúde privado oferece tanto cobertura ambulatorial quanto hospitalar, esta cobertura duplicada não é impeditiva para que o indivíduo utilize os serviços públicos quando lhe for mais conveniente. Neste contexto, este estudo pretende contribuir com elementos a serem incorporados ao debate sobre o mix público-privado do sistema de saúde brasileiro.

## *Introdução*

A discussão acerca das novas configurações dos sistemas de saúde, após as reformas ocorridas nos anos 90, tem se pautado nos complexos arranjos público-privados resultantes das transformações do papel do Estado, pela incorporação de mecanismos do mercado no interior das suas instituições, pelo abandono das funções de provisão de alguns serviços de saúde e até pelo aparecimento de novas instâncias intermediárias de decisão. O debate que está colocado para diversos países diz respeito à composição adequada do mix público-privado e ao papel apropriado do seguro privado de modo a garantir a equidade dos sistemas nacionais de saúde. Assim, os governos se defrontam com questões tais como incentivar o crescimento do segmento privado ou, ao contrário, garantir que sua atuação seja sempre residual. Aparentemente na contramão desse momento histórico mundial, foi implantado no Brasil, no final dos anos 80, o sistema nacional de saúde, de acesso universal e igualitário, garantindo integridade de cobertura a todos os cidadãos brasileiros. Entretanto, o país também atravessava um período de grave crise econômica e de implementação de reformas de cunho neoliberal e, conseqüentemente, a universalização da cobertura não foi acompanhada pelo aumento correspondente do financiamento público e pela expansão da oferta de serviços. A conformação do sistema de saúde brasileiro caracterizado, de um lado, pela sobreposição de vínculos dos prestadores de serviços ao financiamento público e privado, e de outro, pela forte presença de um segmento privado de asseguramento, mantém no centro do debate questões relativas à parcela da população com cobertura de planos de saúde que faz uso de serviços públicos para o atendimento às suas necessidades de saúde.

## Objetivos

Objetivo Geral: analisar o mix público-privado no sistema de saúde brasileiro a partir da utilização de serviços públicos por beneficiários de planos de saúde. Objetivos Específicos: i) analisar o perfil de utilização dos serviços hospitalares financiados pelo SUS por beneficiários de planos de saúde; ii) analisar o perfil de utilização dos demais atendimentos financiados pelo SUS por beneficiários de planos de saúde; iii) descrever as diferenças regionais do uso do SUS por pessoas com plano de saúde; iv) identificar os tipos de planos de saúde cujos beneficiários mais fazem uso do SUS.

## Metodologia

Estudo descritivo sobre a utilização de serviços financiados pelo Sistema Único de Saúde por indivíduos que possuem cobertura de planos de saúde em 1998 e 2003 a partir dos dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD). Procedimentos Metodológicos: no caso das internações, foram consideradas àquelas que ocorreram no período de 12 meses anteriores à pesquisa (questão 69). Os demais atendimentos aconteceram nos 15 dias que antecederam a entrevista (questão 50). Na identificação do sistema de financiamento pelo qual ocorreu a utilização de serviços, optou-se pela metodologia aplicada em Porto et.al. (2006), descrita a seguir: 1) “este atendimento de saúde foi coberto por algum plano de saúde?”; 2) “pagou algum valor por este atendimento de saúde ...?”; 3) “este atendimento de saúde foi feito pelo SUS?”. Considerou-se que o serviço foi: i) financiado pelo SUS: todas as respostas SIM ao item 3, independentemente de ter respondido positivamente à pergunta 2, e que tenha respondido NÃO à pergunta 1; ii) financiado por planos de saúde: respostas SIM à pergunta 1, independentemente de ter respondido SIM à pergunta 2, e NÃO ou NÃO SABE à pergunta 3; iii) pago diretamente com recursos do paciente às respostas SIM à pergunta 2, excluindo as repostas SIM às perguntas 1 e/ou 3; a vinculação do entrevistado a plano de saúde é identificada na questão 21 com as alternativas: 1- Sim, apenas um; 3- Sim, mais de um e 5- Não. As características dos planos foram perguntadas apenas aos seus titulares. Assim, considerou-se que os planos dos dependentes possuem as mesmas características dos planos dos titulares, ainda que só seja possível identificar a ligação entre titular e dependente quando ambos residem no mesmo domicílio. Os planos de saúde foram categorizados da seguinte forma: a) tipo de contratação: i) coletiva: respostas 1, 2 ou 3 à pergunta 32; ii) individual: respostas 4 ou 5 à pergunta 32; iii) não definida: respostas 6 ou 7 à pergunta 32; b) tipo de abrangência geográfica: i) municipal – aqueles que responderam NÃO à questão 37; ii) estadual – respostas SIM à questão 37 e NÃO à pergunta 37a; iii) nacional – respostas SIM às perguntas 37 e 37a; iv) indefinida – respostas

NÃO SABE à pergunta 37; c) utilização de fator moderador: planos com franquia ou co-participação – respostas SIM à pergunta 43; A cobertura assistencial do plano foi abordada nas questões 38, 39 e 40, referentes à cobertura para consultas médicas, exames complementares e internações, respectivamente. Considerou-se que o plano de saúde cobre internação àqueles que responderam SIM à questão 40. Para os demais atendimentos, estabeleceu-se: i) consulta Médica - SIM à questão 38; ii) exames complementares - SIM à questão 39; iii) quimioterapia, radioterapia, hemodiálise e hemoterapia; cirurgia em ambulatório; gesso/imobilização - SIM às questões 38 e 39. Para este trabalho optou-se por considerar as estimativas cujo coeficiente de variação associado seja menor do que 35%.

## *Resultados*

Verificou-se no presente estudo que a taxa de internação dos planos de saúde foi maior que a taxa internação geral no país e quase o dobro quando comparada à taxa do SUS, nos dois anos de análise. Em 2003, compuseram esta taxa, 15,7% de internações financiadas pelo sistema público e outros 3,6% pagos por desembolso direto. No tocante aos atendimentos, 12,3% foram pagos pelo SUS, enquanto 8,8% por pagamento direto. Salienta-se que em 2003, 10,7% das internações e 11,0% dos atendimentos de indivíduos com plano de saúde foram financiados pelo SUS. Ademais, embora tenha havido incremento no número absoluto de internações e atendimentos referente às três fontes de financiamento, considerando a participação relativa, somente o sistema público apresentou variação positiva (+12,5% internações e +29,6% atendimentos). Quanto aos procedimentos, destacou-se em 2003, em termos percentuais, as internações para realização de partos normais (29,2%) e os atendimentos de quimioterapia, radioterapia, hemodiálise e hemoterapia (27,3%). De um lado, o uso do sistema público nos partos normais pode refletir a dificuldade de realização deste procedimento no âmbito do setor de saúde suplementar, que apresenta altas taxas de cesariana (80,7%). De outro, a grande participação do SUS nos procedimentos de alta complexidade, demonstra um fato já relatado por diversos autores. Em termos de abrangência geográfica dos planos possuídos por usuários do SUS, foram os beneficiários de planos municipais que mais buscaram outras fontes de financiamento para o atendimento de suas necessidades tanto de internação (18,5% o SUS e 2,8% o pagamento direto) como de outros atendimentos (22,9% pagos pelo SUS e 4,7% por pagamento direto). Isto evidencia a dificuldade destes planos de atuação local em estruturar uma rede de prestadores de serviços adequada ao atendimento das demandas de sua clientela. O tipo de contratação exerceu influência mais expressiva na utilização dos serviços de internação do que nos demais atendimentos. O percentual de beneficiários de planos individuais que recorreu ao SUS para o financiamento de suas internações foi de

12,0%, enquanto para os usuários vinculados a planos coletivos foi de 9,9%. O local de residência foi outro fator que influenciou o tipo de financiamento do uso dos serviços de saúde. Enquanto para os moradores de municípios localizados em regiões metropolitanas os próprios planos de saúde financiaram 90,3% das internações, nas áreas fora de RM este percentual foi de 83,2% (2003). Em relação aos atendimentos, a diferença foi ainda maior, 90,2% (RM) para 81,5% (fora de RM). Nota-se que nas regiões Norte e Nordeste, onde há, proporcionalmente, maior presença de leitos públicos, a utilização do SUS por beneficiários de planos de saúde foi maior, correspondendo a 17,7% e 14,7% das internações, respectivamente. Em contrapartida, na região Sudeste, onde o número de leitos privados é bem superior à quantidade de leitos públicos, ocorreu a maior participação dos planos privados na internação de seus beneficiários (89,1%).

### **Conclusão**

Este estudo objetivou analisar a relação entre os segmentos público e privado do sistema de saúde brasileiro a partir da utilização, por beneficiários vinculados às operadoras de planos de saúde, de serviços de saúde financiados pelo SUS. A regulamentação do segmento suplementar, a partir da publicação da Lei 9.656, em junho de 1998 e, posteriormente, pelas normas editadas pela ANS, conferiu aos planos privados de assistência à saúde, um papel duplicado ao sistema público, na medida em que estabeleceu a obrigatoriedade da oferta aos consumidores do plano referência garantindo a assistência médico-ambulatorial e hospitalar a todas as doenças listadas na CID e definiu um rol mínimo obrigatório de procedimentos e eventos em saúde que é periodicamente atualizado pelo órgão regulador. Essa forma de inserção do segmento de planos privados de saúde no sistema de saúde nacional, aliada à composição essencialmente privada da rede prestadora de serviços e a sobreposição de vínculos destes prestadores aos segmentos público e privado, torna relevante a discussão acerca da utilização de serviços de saúde financiados pelo SUS por beneficiários de planos de saúde. Poder-se-ia argumentar que a utilização do SUS pelos possuidores de planos de saúde ocorre apenas nos casos em que este desempenha um papel suplementar ao sistema público e que, portanto, é legítima. No entanto, os dados aqui apresentados mostraram que uma parcela importante da população conta com cobertura duplicada de serviços de saúde e faz uso das duas fontes de financiamento para o atendimento de suas necessidades. Os dados desta pesquisa nos permitem verificar que a posse de planos privados de saúde é um fator capacitante que interfere na utilização dos serviços de saúde no Brasil e impacta a equidade do sistema e, a despeito da maior exigência de cobertura obrigatória após a regulamentação do segmento suplementar, o SUS mantém uma importante participação na assistência de beneficiários de planos de saúde.

## *Referências*

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT .  
Proposal for a Taxonomy of Health Insurance: OECD Study on Private Health  
Insurance. *OECD Health Project* : June, 2004.

PORTO, S. M., SANTOS, I. S., UGÁ, M. A. D. A utilização de serviços de saúde  
por sistema de financiamento. *Rev C S Col*, v. 11, n4,p. 895-910, 2006.

### VALIDAÇÃO DO REPROCESSAMENTO DE CATETERES CARDÍACOS ANGIOGRÁFICOS: UMA AVALIAÇÃO DA FUNCIONALIDADE E INTEGRIDADE

**Autora:** Thabata Coaglio Lucas

**Orientadores:** Adriana Cristina de Oliveira Iquiapaza, Marcos Pinotti Barbosa

Instituição: Escola de Enfermagem / Universidade Federal de Minas Gerais

**Contato:** thabataclucas@yahoo.com.br

#### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

Este estudo se justifica, em virtude da inexistência de um número de reprocessamento que garanta um reuso seguro do material, provavelmente em virtude da dificuldade de implementação de métodos específicos de validação que evidenciem a manutenção de funcionalidade e integridade apropriada para usos subseqüentes. A realidade retrata que, na prática clínica, a maioria das instituições hospitalares determina o número de reuso de forma empírica, sendo que os profissionais, que executam o procedimento ou reprocessam o cateter, geralmente o fazem a partir de uma simples inspeção visual. Diante das considerações relacionadas ao risco do reprocessamento, este estudo se propõe a avaliar a funcionalidade e integridade dos cateteres cardíacos angiográficos após serem reprocessados, por meio de ensaios laboratoriais a fim de se validar as seguintes propriedades: a) Propriedade mecânica: relacionada com a funcionalidade dos cateteres - resistência à tração; b) Propriedade química: relacionada com a preservação da integridade molecular e micro-estrutural da cadeia polimérica que constitui os cateteres - alteração na estrutura molecular dos polímeros, presença de micro-fissuras, rugosidade e imperfeições superficiais. Desse modo, a ausência de validação poderá ocasionar em injúrias permanentes e/ou sérios problemas clínicos que levam à ameaça de vida do paciente contribuindo, por conseguinte, com o aumento dos riscos de eventos adversos. Assim, espera-se que as estratégias de validação proposta para este trabalho forneçam subsídios para uma prática clínica segura tanto para o paciente quanto para o profissional de saúde. Espera-se ainda que este estudo possa contribuir com as instituições hospitalares que reprocessam materiais recomendados como uso único, vislumbrando a possibilidade de estabelecer

importantes parcerias entre a bioengenharia, engenharia de materiais e as instituições de saúde no processo de vigilância e decisão do reprocessamento. Além de atender aos objetivos de uma pesquisa que visa à expansão e contribuição ao conhecimento existente, fundamentando transformações sociais que possam repercutir em uma reflexão, conjectura-se a proposição de indicadores de qualidade que possibilite a implementação de protocolos validados e controle da prática de reprocessamento dos cateteres cardíacos angiográficos, não apenas por sua relevância econômica, mas, sobretudo, do ponto de vista ético, ambiental, legal e assistencial.

**Aplicabilidade ao SUS:** Expandir a produção de conhecimento científico-tecnológico, no que diz respeito à avaliação e gerenciamento de tecnologias em saúde na Rede Sentinela e no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, contribuir para a vigilância e monitoramento de eventos adversos relacionados ao uso de produtos para a saúde, contribuir para a avaliação de padrões de análise de conformidade e performance de materiais odonto-médico-hospitalares.

## *Introdução*

O reprocessamento de materiais odonto-médico-hospitalares em virtude dos resíduos químicos advindos do processo de limpeza e esterilização que interagem com os polímeros podem gradualmente deteriorar os cateteres, alterando suas propriedades mecânicas, relacionada com a funcionalidade dos materiais, (resistência à tração) e químicas, relacionada com a integridade molecular e micro-estrutural da cadeia polimérica, (alteração na estrutura molecular dos polímeros, micro-fissuras, rugosidade e imperfeições superficiais). Tais alterações podem implicar na ocorrência de eventos adversos em pacientes, despertando para questionamentos em relação a uma prática ética e segura da instituição e de seus profissionais. A grande maioria dos materiais de uso único, no entanto, são reprocessados nas instituições hospitalares sem qualquer critério específico de validação, para a elaboração de protocolos, visando principalmente à redução de custos. No que diz respeito aos cateteres cardíacos angiográficos, os eventos adversos irreversíveis estão relacionados, na maioria das vezes, com as possíveis complicações advindas de fragmentos de cateteres reprocessados que podem se alojar em órgãos e nos vasos sanguíneos de pacientes. Dentre essas complicações, destacam-se os acidentes cerebrovasculares embólicos, déficits neurológicos e cegueiras registradas em pacientes após o alojamento de fragmentos de cateteres reprocessados no coração, na artéria carótida esquerda da porção intracranial e na artéria central da retina respectivamente. Assim, a abordagem da validação de materiais de uso único reprocessados, constitui uma importante área dentro das instituições hospitalares que deve ser monitorada, mediante vigilância sistematizada, em virtude de que uma não-conformidade,

com um padrão de qualidade, pode resultar em eventos adversos irreversíveis, causando prejuízos temporários ou permanentes aos pacientes, fazendo parte das discussões de gerenciamento de risco.

## **Objetivos**

**Objetivo geral:** Validar o reprocessamento de cateteres cardíacos angiográficos quanto às suas características de funcionalidade e integridade.

**Objetivos específicos:** • Verificar a funcionalidade mecânica dos cateteres cardíacos angiográficos de um grupo controle, e de um grupo experimental para comparação das propriedades de resistência à tração nos diferentes números de reprocessamentos;

• Avaliar a integridade molecular e micro-estrutural da cadeia polimérica que constitui os cateteres cardíacos angiográficos dos grupos controle e experimental nos diferentes números de reprocessamentos.

## **Metodologia**

Pesquisa experimental, realizada nos laboratórios de Bioengenharia e de Engenharia de Polímeros e Compósitos da Universidade Federal de Minas Gerais. O material de estudo foi o cateter Judkins Left. Para a simulação de uso dos cateteres seguiram-se as recomendações que o FDA preconiza aos fabricantes e reprocessadores de materiais de uso único reprocessados, quando na submissão da validação dos dados no processo de notificação premarket. Tais recomendações, orientam a simulação de um estresse mecânico no material previamente a realização dos testes de validação, garantindo que num estado crítico de manuseio do cateter na clínica, proveniente de diferentes solicitações mecânicas, a preservação de sua performance. Construiu-se uma bancada de simulação de uma arteriografia de coronária esquerda e direita, em silicone elástico, inserção via artéria femoral de um adulto. A bancada foi preenchida com Artificial Soil Test. Os cateteres foram enxaguados em água corrente filtrada e limpos com detergente enzimático. Realizou-se a inspeção visual dos cateteres e, aqueles que apresentaram quebras e marcas foram excluídos do estudo. A esterilização foi realizada pelo esterilizador STERRAD® 100S, numa temperatura de 45 a 500C. Realizou-se um ensaio de tração com a máquina universal EMIC® modelo DL 3000, com uma célula de carga de 500N. Utilizou-se a norma NBR ISO 10555-1 - requisitos gerais para cateteres intra-vasculares de uso único estéril. Testou-se quatro corpos de prova da porção curva da extremidade distal do cateter de cada grupo controle e experimental, totalizando em quarenta cateteres. Avaliou-se as seguintes variáveis: módulo

de elasticidade (avaliou a rigidez) tensão média na força máxima (a tensão máxima suportada por um material que se encontra sobre tração) e deformação média na força máxima (o máximo de deformação plástica antes da ruptura do polímero). A Espectroscopia na Região do Infravermelho, avaliou a alteração da estrutura molecular dos polímeros (modificações dos grupos funcionais e ligações químicas dos polímeros). Testou-se nove amostras da porção curva do cateter, sendo um controle e oito do grupo experimental, reprocessados de duas a nove vezes. A análise dos intervalos foram realizadas entre 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , a partir de 16 varreduras. As micro-fissuras, rugosidades e imperfeições superficiais (micro-arranhões, micro-poros ou micro-furos) foram avaliadas em Microscopia Eletrônica de Varredura. Analisou-se seis amostras da porção curva do cateter, que foram reprocessados quatro, cinco, seis, oito e nove vezes. A análise das variáveis do ensaio de tração, se baseou na Média  $\pm$  Desvio Padrão gerados por meio do programa Tesc versão 3.01®. Para estimar a variação média do módulo de elasticidade e do grau com que o grupo carbonila ( $\text{C}=\text{O}$ ) variou a cada diferente número de reprocessamento, utilizou-se a Análise de Regressão Linear Simples. Os dados foram processados no Statistical Software for Professionals versão 9.0®.

## *Resultados*

O módulo de elasticidade, indicou um aumento da rigidez dos cateteres à medida que foram reprocessados. Os diferentes números de reprocessamentos explicaram, 84,45% da variabilidade do módulo de elasticidade ( $R^2$  ajustado = 0,8445). O valor de  $\beta$ , indicou que a cada aumento no número de reprocessamento, o módulo de elasticidade tende em média a aumentar em 3,26 MPa ( $p = 0,0003$ ). Observou-se uma tendência a partir do quinto reprocessamento, à diminuição da deformação e da tensão média na força máxima. Quanto à espectroscopia, observou-se modificações nos contornos das bandas dos espectros quando se comparou o cateter controle com os reprocessados de cinco a nove vezes. Tais contornos revelaram as diferentes regiões nas bandas de absorção que surgiram a partir do quinto reprocessamento. Observou-se, que do quinto ao nono reprocessamento, a banda em 1504  $\text{cm}^{-1}$  atribuída ao  $\text{NO}_2$ , a região em 1564  $\text{cm}^{-1}$  atribuída ao  $\text{COO}^-$  e, a região em 1538  $\text{cm}^{-1}$  correspondente ao  $\text{CONH}^+$ , estavam nitidamente definidas. A região em 1455  $\text{cm}^{-1}$  atribuída ao dobramento do grupo  $\text{CH}_2$  foi notada no espectro a partir do sexto reprocessamento. Verificou-se que a região em 1243  $\text{cm}^{-1}$  atribuída ao  $\text{NCOO}^-$  foi detectada no espectro a partir do sexto reprocessamento. Verificou-se que os diferentes números de reprocessamentos explicaram, 97,37% da variabilidade da razão de absorbância na região de carbonilas ligadas ( $R^2$  ajustado = 0,9737). O valor de  $\beta$  indicou que a cada aumento no número de reprocessamento, a razão de absorbância na região de carbonilas ligadas aumentou em 0,05 u.a

( $p=0,0000$ ). A razão de absorvência de carbonilas livres, mostrou um aumento do terceiro ao sexto reprocessamento e uma queda a partir do sexto reprocessamento. A rugosidade da superfície dos cateteres tendeu a aumentar, indo de lisa (controle), regularmente rugosa (quarto e quinto reprocessamento) à rugosa (sexto, oitavo e nono reprocessamento). Observou-se a presença de micro-fissuras de 4,60 a 5,81  $\mu\text{m}$  de extensão, de fendas e de saliências e protusões na superfície do cateter reprocessado quatro vezes. No quinto reprocessamento, a superfície alterna entre reentrâncias, saliências profundas e irregularidades superficiais. As micro-fissuras variaram de 5,81 a 11,60  $\mu\text{m}$  de extensão. Do sexto ao nono reprocessamento, observaram-se várias saliências profundas de aspecto ondulado e granuloso. Verificou-se a presença de micro-fissuras acumuladas numa mesma região, dando um aspecto de uma possível trinca no sexto e no oitavo reprocessamento. No sexto reprocessamento, as micro-fissuras variaram de 11,60 a 23,25  $\mu\text{m}$ , no oitavo variaram de 29,20 a 35,60  $\mu\text{m}$  de extensão e no nono de 23,25 a 42,20  $\mu\text{m}$  de extensão. No que se refere à presença de imperfeições superficiais, observou-se a presença de micro-poros bem delimitados no cateter não reprocessado. No quarto reprocessamento, os micro-poros apresentaram-se mais alargados e a partir do quinto reprocessamento, observou-se a presença de micro-furos e microarranhões.

## **Conclusão**

Verificou-se um aumento do módulo de elasticidade a cada acréscimo no número de reprocessamento; o aumento da razão de absorvência de carbonilas ligadas e o aparecimento do grupo metileno a partir do sexto reprocessamento, indicou o aumento da densidade de ligações cruzadas no decorrer de diferentes exposições ao plasma peróxido de hidrogênio. Revelou-se um aumento da rugosidade dos cateteres a partir do quarto reprocessamento. Micro-fissuras, micro-arranhões e micro-furos, aumentaram em quantidade e em extensão à medida que o número de reprocessamento aumentou. Uma limitação que vale a pena destacar, está relacionada com os resultados dos testes encontrados neste trabalho, uma vez que podem não representar os diversos tipos de cateteres cardíacos angiográficos de fabricantes e de polímeros diferentes, pois, como visto, o comportamento frente ao processo de degradação e ao tipo de esterilização se distingue no decorrer do reprocessamento. Os resultados deste estudo contribuirão, no entanto, para a criação de indicadores de avaliação de qualidade do cateter reprocessado, uma vez que se utilizando do protocolo e do cateter do presente estudo, o reprocessamento, a partir de cinco vezes, não é recomendado em virtude do comportamento mecânico imprevisto do material, da alteração progressiva na estrutura molecular dos polímeros a partir desse ciclo, e do aumento da rugosidade, microfuros, micro-arranhões e micro-fissuras, que, além de propiciarem o acúmulo de biofilmes e microrganismos,

contribuem para o desenvolvimento de trincas e fraturas nos materiais. Além disso, instituições hospitalares e reprocessadores terceirizados poderão sensibilizar-se para a criação de protocolos validados de reprocessamento, sem os quais é impossível a avaliação criteriosa de qualidade do material, reestruturação e padronização dos serviços, inspeção minuciosa dos materiais odonto-médico-hospitalares e vigilância sistemática da reutilização de materiais recomendados como de uso único.

Categoria:  
**ESPECIALIZAÇÃO**

### PROTOCOLO DE ATENÇÃO À SAÚDE DE PESSOAS EXPOSTAS AO MANEJO INADEQUADO DE RESÍDUOS SÓLIDOS: UM CAMINHO PARA A ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA

**Autor:** Rômulo Fernandes Augusto Filho

**Orientadora:** Maria Rocineide Ferreira da Silva

**Instituição:** Universidade Estadual do Ceara - FUNECE

**Contato:** romulo\_fernandes@uol.com.br

#### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

A problemática do manejo e gerenciamento de resíduos sólidos tem-se tornado ponto de discussão e preocupação de diversos profissionais, inclusive de saúde, no tocante às situações de degradação de condições humanas quando se tem uma exposição aos riscos e vulnerabilidades do manejo inadequado desses resíduos. As populações expostas a esses riscos são geralmente constituídas de pessoas em condições sócio-econômicas desfavoráveis. Tal fato, por uma série de fatores, desde os individuais, culturais e de percepção, passando pelos coletivos, de falta de acesso a serviços básicos, como água de qualidade e saneamento e falta de geração de emprego e renda, faz com que muitas dessas pessoas recebam a imposição de moradia em áreas ambientalmente degradadas e socialmente excluídas, como é o caso de algumas áreas de bairros periféricos em grandes cidades da América Latina. O bairro Pirambu, situado na zona oeste de Fortaleza representa em algumas de suas áreas o fiel retrato do ambiente degradado e da exclusão social. Numa tentativa de oferecer a elaboração de estratégias voltadas às situações de risco e vulnerabilidade ligadas aos resíduos sólidos, o presente trabalho busca a proposição de um protocolo de atenção à saúde de pessoas expostas ao manejo inadequado de resíduos sólidos voltado para a atenção primária à saúde. Baseando-se nos princípios de Atenção Primária à Saúde, Atenção Primária Ambiental, Promoção da Saúde, Vigilância Ambiental em Saúde, indicadores em Saúde Ambiental, além da percepção de riscos e vulnerabilidades, tendo a intersetorialidade como grande responsável pela aglutinação das ações, o protocolo propõe uma série de estratégias que vi-

sam à implementação de ações de promoção, proteção, prevenção, vigilância, diagnóstico, tratamento, recuperação e reabilitação da saúde. Tais estratégias incluem o diagnóstico de situações de exposição a riscos e vulnerabilidades do manejo inadequado de resíduos sólidos; ações de atuação da Equipe de Saúde da Família, incluindo a elaboração de Projetos Terapêuticos Singulares; criação de indicadores de saúde e ambiente para a tomada de decisões; participação de membros da comunidade, partindo da técnica de grupos focais, na resolução de situações locais; desenvolvimento de ações de cunho intersetorial, tendo como grande aliada a iniciativa das Escolas Promotoras de Saúde. Valendo ressaltar que a proposição de um protocolo representa uma das várias possibilidades de enfrentamento dessa situação.

### *Introdução*

Novas ou velhas inquietações do profissional de saúde? Desde o início de nossa especialização em Medicina de Família e Comunidade, uma de nossas inquietações sempre foi uma preocupação e um olhar diferenciado para o ambiente e para as condições de vida e moradia da comunidade à qual prestamos serviços. Tal inquietação surgiu logo no início, no processo de reconhecimento do território da área adscrita de nossa Equipe de Saúde da Família (ESF). Nas visitas feitas em cada casa, conhecendo a realidade daquelas pessoas, um problema se agigantou e mostrou uma de suas faces mais cruéis: a exclusão social como geradora de diversos agravos à saúde. Desde doenças transmitidas por vetores, passando por questões psicossociais, e talvez um dos maiores vilões no cotidiano dessa comunidade, o mais insidioso e silencioso deles na nossa visão: o lixo. Na caminhada durante a Residência em Medicina de Família e Comunidade, o problema do lixo, que a partir desse momento será referido como resíduos sólidos, sempre surgiu como percalço. Com tantas inquietações e uma sensação de que a comunidade, partindo de suas experiências, pode vivenciar uma melhor qualidade de vida, resolvemos nos engajar no tema de Saúde Ambiental e iniciar uma jornada na tentativa de compreender as relações dessas pessoas com a problemática dos resíduos sólidos no território em que estão inseridas e propor ações para melhoria da qualidade de vida dessas pessoas. Tendo como ponto de partida as experiências vividas no território em função da Residência em Medicina de Família e Comunidade no Bairro Pirambu, em Fortaleza -CE, e no intuito de oferecer uma melhor elaboração de ações e estratégias voltadas às situações sociais de degradação da condição humana, especialmente no tocante à produção e gerenciamento de resíduos sólidos, o presente trabalho busca a proposição de um protocolo de atenção à saúde de pessoas expostas ao manejo inadequado de resíduos sólidos voltado para a atenção primária à saúde.

## **Objetivos**

Propor um instrumento que sirva de guia para a atuação de membros das Equipes de Saúde da Família com relação às questões ligadas aos resíduos sólidos, desde o manejo inadequado, passando pelos agravos causados por essa exposição; Identificar os principais diagnósticos em Consultas de Grupos de Puericultura de crianças de 0 a 5 anos de idade da Equipe de Saúde da Família (ESF) Lilás do Centro de Saúde da Família Guiomar Arruda, no Bairro Pirambu, Fortaleza, Ceará, de maio de 2006 a setembro de 2008, relacionando-os à exposição e ao manejo inadequado de resíduos sólidos.

## **Metodologia**

O local do estudo consiste na área de abrangência da Equipe de Saúde da Família (ESF) Lilás, no Bairro Pirambu, em Fortaleza. O bairro conta com baixos indicadores sociais e na área da ESF Lilás, as condições sanitárias, habitacionais e ambientais são, muitas vezes, precárias e representam situações de difíceis condições sócio-econômicas. O Pirambu é limitado ao norte pelo oceano Atlântico, ao sul pela avenida Presidente Castello Branco (Leste-Oeste), ao leste pela rua Jacinto de Matos (antigo Kartódromo) e ao oeste pela avenida Pasteur. O bairro encontra-se entre os que apresentam maiores contingentes populacionais: aproximando-se dos 19 mil habitantes, ocupando uma área de 2,73 % de extensão da cidade de Fortaleza, no que resulta um adensamento demográfico na faixa de 266,43 hab/km<sup>2</sup>, posicionando-se como um dos bairros de maior densidade demográfica de Fortaleza, e bem acima da média estadual, de 0,019 hab/km<sup>2</sup>, e da nacional, de 19,9 hab/km<sup>2</sup>. Para a construção do referencial teórico, a metodologia consistiu em uma revisão da literatura especializada, com busca de informações em livros textos, periódicos nacionais e internacionais, indexados em línguas portuguesa, inglesa e espanhola relacionados aos temas de resíduos sólidos, atenção primária à saúde, promoção da saúde, vigilância em saúde ambiental, indicadores de saúde ambiental e percepção de riscos e vulnerabilidades. Para a identificação dos principais diagnósticos em consultas de crianças de 0 a 5 anos da área de abrangência da Equipe de Saúde da Família Lilás, no Bairro Pirambu, foi realizada uma revisão nos prontuários com vistas a identificar os agravos e principais queixas referenciadas pelos usuários que acessaram a unidade de saúde no período de maio de 2006 a setembro de 2008. As crianças de 0 a 5 anos são acompanhadas em grupos de puericultura, que são organizados de acordo com a faixa etária, incluindo crianças de 0 a 6 meses, 6 a 12 meses, 12 meses a 24 meses e 24 meses a 5 anos. Os encontros acontecem semanalmente, nas terças-feiras pela manhã para a equipe Lilás. A análise dos prontuários levou em conta os diagnósticos descritos por profissionais médicos, tendo sido utilizada a Classificação Internacional de Doenças –

Décima Revisão (CID-10) como forma de facilitar a divisão e ordenamento dos principais agravos encontrados nos prontuários. Foram observados também o número de consultas totais e a média de consultas por criança. Cada diagnóstico foi contabilizado e em seguida inserido em um dos grupos de doenças descritos pela CID-10. Em algumas consultas havia mais de um diagnóstico e uma mesma criança podia apresentar o mesmo diagnóstico mais de uma vez. Em ambas as situações, todos os diagnósticos foram contabilizados. De um total de 259 prontuários, foram feitas a contagem e a classificação dos principais agravos, tendo sido respeitados os preceitos éticos e realizado um termo de fiel depositário para coleta dos dados realizados na unidade de saúde.

## **Resultados**

Os resíduos sólidos e seus impactos na saúde: A revisão de 259 prontuários de crianças menores de cinco anos revelou que de um total de 1324 diagnósticos coletados dos prontuários, cerca de 75% destes podem ter relação com a disposição final inadequada dos resíduos sólidos, o que inclui as doenças respiratórias, diarréicas, parasitárias e dermatológicas. O Protocolo em si: As recomendações apresentadas servem como referencial para tomada de decisões e representam uma sugestão para a atuação de profissionais da Atenção Básica à Saúde. Os tópicos foram organizados seguindo a seguinte ordem de ações: 1) Diagnóstico de situações de exposição a riscos e vulnerabilidades: Na tentativa de agrupar os principais tipos de exposição e formas de transmissão ou contágio, tomamos como base o esquema proposto por Azevedo et al. (2000) para a Classificação Ambiental de Doenças Relacionadas aos Resíduos Sólidos, em que podemos estabelecer os agentes etiológicos e as populações expostas, com sugestão de medidas de profilaxia e controle de situações de exposição ambiental. 2) Ações a serem realizadas pela Equipe de Saúde da Família: Identificar a população exposta; Identificar os principais tipos de exposição, os tipos de resíduos e sua disseminação no ambiente; Informar situações de risco para a vigilância em saúde ambiental - SEMAM (Secretaria Municipal de Meio Ambiente e Controle Urbano e Vigilância à Saúde); Trabalhar em cooperação com a Vigilância à Saúde; Diagnosticar e tratar; Realizar interconsulta com Centro de Informação Toxicológica e com o CEREST (Centro de Referência em Saúde do Trabalhador); Elaborar Projeto Terapêutico Singular segundo metodologia proposta por Oliveira (2008); Caracterizar a exposição e, se possível, estabelecer o nexo causal; Encaminhar para cuidado especializado quando necessário; Orientar quanto à prevenção de novos episódios; Realizar visita ao local de exposição e ao domicílio; Verificar calendário vacinal, especialmente relacionado à prevenção de tétano; Registrar caso e alimentar base de dados; 3) Criação de indicadores de saúde e ambiente para tomada de decisões: A partir do modelo sugerido pela Organização Mundial da Saúde

(OMS) em 2004 de força motriz – pressão – estado – exposição – efeitos – ações (FPEEEA), pode-se elaborar indicadores da saúde de indivíduos e comunidades, com o objetivo de monitoramento, de informação às autoridades competentes e de melhoria das condições de vida de indivíduos e comunidades expostos às situações de risco do manejo inadequado dos resíduos sólidos. 4) Participação de membros da comunidade na resolução de situações locais: Com o intuito de ampliar a compreensão acerca do entendimento de moradores de comunidades expostas sobre as várias possibilidades de riscos relacionados aos resíduos sólidos, a técnica de grupos focais torna-se de grande valia para a participação de membros da comunidade.

### *Conclusão*

O fato de ter identificado tantas doenças que chegam no cotidiano da prática médica e ao mesmo tempo essas doenças terem recebido tratamento não é o suficiente para dizermos que estamos cuidando de maneira satisfatória da saúde dessa população. Cerca de 75% dos agravos identificados em crianças menores de 5 anos representavam situações que podem ter relação com a disposição e o manejo inadequados de resíduos sólidos domiciliares. Diante dos desafios que se apresentam na prática diária, sejam eles de natureza social, cultural, econômica, psicológica, de pressão da demanda reprimida da comunidade, dentre outros, torna-se essencial a adoção de ações que complementem aquelas de prevenção, cura e reabilitação, e partam para medidas de promoção da saúde, com a intersectorialidade como grande responsável por essas mudanças. Dentre as experiências e habilidades que pude adquirir nesse percurso, talvez uma das que mais posso ressaltar é a capacidade de um olhar diferenciado sobre as pessoas e problemas enfrentados por elas, numa perspectiva de compreensão mais ampla e sem preconceitos, de formação de atitudes pró-ativas e promoção de discussões que busquem uma visão mais crítica e modificadora do ambiente que circunda o dia-a-dia das pessoas. O propósito do protocolo é sinalizar um caminho, lembrando das várias possibilidades de caminhos, e que ele, por si só, não basta para elaboração de medidas que possam melhorar a atenção à saúde dessas pessoas na área de atuação. Deve servir como ferramenta para surgimento de novas perspectivas de uma atuação mais abrangente dos profissionais de saúde da família. Inclusive realizando o monitoramento das ações descritas no protocolo, já que este pode ser um primeiro instrumento de parametrização de questões relacionadas aos resíduos sólidos para nós que atuamos no campo de saúde da família.

# MENÇÃO HONROSA

## ESPECIALIZAÇÃO

### DESCARTE DO MATERIAL PERFURO-CORTANTE POR PACIENTE INSULINO DEPENDENTE

**Autoras:** Alessandra Aparecida de Souza, Patrícia Nienkotter Sad

**Orientadora:** Maria da Graça Kfoury Lopes

**Instituição:** Universidade Positivo

**Contato:** enfermeiraale@yahoo.com.br

#### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

Este trabalho se justifica pela importância e atualidade do assunto. Embora exista consciência dos problemas ambientais, as ações de proteção à natureza ainda são descoordenadas e não abrangem todas as populações. Há uma preocupação crescente com os resíduos gerados por serviços de saúde, pois dentre eles se encontram materiais contaminados e perfuro cortantes que além do impacto ambiental que geram, podem comprometer a saúde da população em decorrência de acidentes que ocorrem com trabalhadores da coleta de lixo, catadores informais e crianças que freqüentam os aterros sanitários e lixões das cidades em busca de meios para sua subsistência. Nas instituições prestadoras de serviços de saúde, há um maior cuidado com a destinação deste tipo de resíduo, pois adotam rotinas rígidas que evitam o descarte incorreto e se utilizam dos serviços de empresas que fazem a coleta do lixo especial. Porém em residências, onde não há controle no gerenciamento do lixo doméstico por falta de orientação adequada, as agulhas descartadas sem o devido cuidado podem ocasionar problemas sérios para o ambiente e para a saúde coletiva. A reprodução e a virulência de microorganismos aumentam em presença de matéria orgânica e esta é a situação que se apresenta quando agulhas contaminadas são depositadas em lixo comum. As consequências desta contaminação são previsíveis e devem ser evitadas pois acarretam risco de disseminação de doenças e epidemias de difícil controle além do aumento de gastos do Estado com a Saúde.

## *Introdução*

O aumento do volume e variedade dos resíduos gerados pela população tem sido diretamente proporcional ao crescimento das cidades e do desenvolvimento da tecnologia. Na categoria de lixo contaminante se encaixa o material perfuro cortante utilizado para injetar medicamentos em âmbito domiciliar. Uma das patologias que exige injeção diária de medicamento é a Diabetes Mellitus que se caracteriza como doença metabólica decorrente de distúrbio na secreção e ou ação da insulina e se classifica em Tipo I e Tipo II. Os portadores de Diabetes do Tipo I produzem pouca ou nenhuma insulina e precisam de injeções diárias deste hormônio para controlar os níveis de glicose no sangue sob pena de apresentar complicações severas e em casos mais graves, vir a óbito. Mesmo os portadores de Diabetes do Tipo II, que são comumente tratadas com dieta, exercícios e ingestão de medicamentos, podem necessitar de injeções diárias de insulina quando outros tipos de tratamento não dão conta do controle das taxas glicêmicas. A frequência de injeções, normalmente realizados em domicílio pelo próprio paciente ou cuidadores, é um complicador para o gerenciamento dos resíduos pois eles podem se misturar ao lixo comum ou ao reciclável.

## *Objetivos*

Identificar portadores de Diabetes Tipo I, insulino dependentes, de uma US de Curitiba e selecionar os integrantes da amostra; -conhecer os procedimentos utilizados na US para a distribuição do medicamento e o material para a injeção; -fazer visitas domiciliares aos selecionados e aplicar questionário para levantamento das informações quanto às condutas para o descarte; -avaliar o grau de orientação que foi prestada a estes pacientes no que se refere ao descarte de seringas e agulhas usadas em injeções diárias de insulina; -sugerir ações para a melhoria do descarte dos resíduos

## *Metodologia*

O trabalho parte de um referencial teórico que abrange as características, classificação e prevalência da Diabetes Mellitus enquanto doença crônica, cujo tratamento pode gerar impacto ambiental e para a Saúde Pública. A pesquisa propriamente dita consistiu-se no levantamento de dados referentes ao descarte de material perfuro cortante utilizado em domicílio seguindo os seguintes procedimentos: -submissão do projeto ao Comitê de Ética da Instituição de Ensino e da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba; - identificação do grupo, composto de 69 indivíduos, de portadores de Diabetes do Tipo I assistidos pela Unidade de Saúde Atenas, do município de Curitiba; - levantamento dos crité-

rios adotados pela US, referentes à entrega do medicamento de uso contínuo e do material para a injeção e seu recolhimento; - seleção de amostra de 48 sujeitos cadastrados no programa; - aplicação de questionários com perguntas abertas, pelos pesquisadores, em visitas domiciliares aos sujeitos que compuseram a amostra. Dos 48 sujeitos visitados, apenas 27 foram encontrados e responderam ao questionário após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido; - tratamento qualitativo dos dados obtidos e discussão com os achados da literatura.

## **Resultados**

As respostas obtidas indicam a seguinte situação: Dos sujeitos que responderam a pesquisa, 76% se encontram na faixa de 2 aplicações diárias de insulina. Na faixa de 3 e 4 aplicações diárias estão 15% dos pacientes entrevistados. Do total de pacientes, 50% relataram que jogam o material utilizado para a injeção de insulina, no lixo comum, sem qualquer cuidado especial e 15% jogam no lixo reciclável. Em recipientes fechados como garrafas “pet” e latas tampadas, 35% dos entrevistados relataram que descartam o resíduo e a reutilização é feita somente por 5% dos pacientes. Quanto às informações para o descarte correto dos resíduos, 65% relataram não ter recebido qualquer tipo de orientação, 30% disseram que receberam e 5% não respondeu. A origem da informação foi do pessoal da US para 50% dos que foram informados, 15% do médico e os demais não indicaram de quem obtiveram a orientação. Na análise qualitativa, evidenciou-se uma discrepância das informações traduzida em respostas do tipo: “ Eu entorto a agulha e jogo no lixo reciclável” “ Eu dobro a agulha e jogo no lixo” “Coloco numa lata e jogo no lixo comum” “ Enrolo em papel e jogo em lixo separado” Ou quanto á orientação, há relatos do tipo: “coloco em garrafa “pet” e levo à Unidade de Saúde” Do pessoal da US, houve o seguinte pronunciamento: “ o paciente mesmo quem faz o descarte do material, ele é encaminhado até a sala de coleta de exames e faz o descarte na caixa de perfuro cortante” Porém, outro paciente relatou que quando encheu uma garrafa de plástico com o material utilizado, não conseguiu entregá-la, pois o servidor disse que a Unidade não recolhia estes dejetos.

## **Conclusão**

Diante da análise quantitativa e qualitativa das respostas, chega-se à conclusão de que não há protocolo estabelecido para o descarte do lixo perfuro cortante contaminado, quando se trata de uso doméstico. A orientação fornecida não é suficiente para evitar impactos ambientais e para a saúde coletiva já que a maioria dos entrevistados relata que joga as agulhas em lixo comum ou reciclá-

vel, demonstrando total desconhecimento dos desfechos danosos que esta prática pode acarretar para a população e para a natureza. Sugere-se que práticas simples possam ser adotadas como, só entregar a medicação ao paciente mediante o recolhimento de material de injeção usado no período imediatamente anterior ao recebimento de novas doses de insulina. Acredita-se que esta é uma medida que não acarretará grande impacto financeiro para o serviço público e permitirá um controle eficiente da disseminação de doenças que possam advir desta prática incorreta de descarte. Para pacientes assistidos por convênios e por profissionais da iniciativa privada, a rotina pode ser obrigatória em farmácias que comercializam a medicação, nos hospitais e nas operadoras de plano de saúde. A destinação adequada aos resíduos gerados por pacientes que realizam a auto-medicação pode, a longo e médio prazo, reduzir o gasto da máquina estatal com o aumento da morbidade conseqüente de acidentes com agulhas descartadas sem o devido cuidado, além de contribuir para a promoção de saúde da população e da preservação dos recursos naturais.

# MENÇÃO HONROSA

## ESPECIALIZAÇÃO

### FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À AQUISIÇÃO DE PNEUMONIA POR STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DO INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMÍLIO RIBAS NO PERÍODO DE MARÇO A NOVEMBRO DE 2007: INVESTIGAÇÃO DE UM SURTO

**Autor:** Felipe Teixeira de Mello Freitas

**Orientadora:** Regia Damous Fontenele Feijó

Instituição: Instituto de Infectologia Emílio Ribas

Contato: felipetmf@gmail.com

#### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

A investigação de um surto de infecção hospitalar é de responsabilidade do programa de controle de infecção hospitalar, definido pela portaria 2616/98 do Ministério da Saúde. Esta é importante para o próprio desenvolvimento do serviço de controle de infecção, descrevendo o agente etiológico, hospedeiro e fatores ambientais, melhorando as medidas de prevenção e determinando a qualidade da vigilância epidemiológica na instituição de saúde. Medidas adequadas e efetivas de controle de infecção relacionada à assistência em saúde (IRAS) refletem na qualidade da assistência e na segurança de pacientes, profissionais e outros que freqüentam estabelecimentos de saúde. A investigação de surtos hospitalares é uma oportunidade de descrever e aprender sobre novas doenças, avaliar estratégias de prevenção conhecidas, aprender e ensinar epidemiologia e divulgar os resultados da investigação para a comunidade científica. No momento em que o Sistema Único de Saúde evolui e busca cada vez mais se aprimorar e aumentar a qualidade do seu atendimento à população é importante a divulgação de medidas de controle de surtos hospitalares para que a experiência de um centro seja partilhada com outros e que possamos dessa forma evoluir na segurança dos pacientes em nossos hospitais.

## *Introdução*

*Stenotrophomonas maltophilia* é uma bacilo aeróbio, gram negativo, não fermentador da glicose. Geralmente é encontrada no ambiente em fontes de água, assim como no meio hospitalar, já foi isolada em água de torneira, pias, respiradores, cateteres de sucção, equipamento de diálise, máquina produtora de gelo e soluções desinfetantes. No entanto, no caso de surtos, geralmente é difícil elucidar a fonte e o modo de transmissão. Em alguns casos, a água do hospital, soluções desinfetantes contaminadas e pelo menos em um caso a mão dos profissionais de saúde foram identificadas como fonte de um surto. O meio ou os meios de aquisição da *S. maltophilia* ainda não são totalmente conhecidos. Infecções por *S. maltophilia* tem sido reportadas com frequência cada vez maior. Tem sido considerado um agente oportunista, infectando uma população suscetível, imunossuprimida. Entre os principais fatores de risco para a infecção por *S. maltophilia* estão neutropenia, doença oncológica, mucosite, transplante, o uso prolongado de antibióticos de largo espectro, hospitalização prolongada, admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), uso de cateteres intravasculares, ventilação mecânica e traqueostomia. Estes dados refletem um novo perfil de paciente internado nas UTI dos nossos hospitais à medida que a medicina avança nas suas técnicas de tratamento, diagnóstico e prevenção. Com isso, a infecção por *S. maltophilia* tem gerado um grande desafio nos hospitais, já que a bactéria é resistente à grande maioria dos antibióticos de largo espectro comumente utilizados em UTI e associada à alta mortalidade.

## *Objetivos*

Descrever as características do surto de pneumonia por *Stenotrophomonas maltophilia* na UTI do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER); agente etiológico, hospedeiro, apresentação clínica, fatores ambientais, tratamento e medidas preventivas. Identificar fatores de risco para aquisição de pneumonia por *Stenotrophomonas maltophilia*.

## *Metodologia*

Em novembro de 2007, a equipe do serviço de controle de infecção hospitalar notou um aumento no número de casos de pneumonia por *S. maltophilia* associada à ventilação mecânica na UTI do IIER. Foi realizado um estudo descritivo e estudo caso-controle para identificar os fatores de risco relacionados à este evento. Os casos foram definidos como todo paciente internado na UTI do IIER durante o ano de 2007, em ventilação mecânica com pneumonia hospitalar de acordo com os critérios clínicos e radiológicos do "Center for Disease Control

and Prevention" (CDC) de 2002 e que tinham *S. maltophilia* isolada em cultura de secreção traqueal, com mais de 105 unidades formadoras de colônia. No total foram encontrados 11 casos. Os controles foram definidos como qualquer paciente internado na UTI do IIER durante o ano de 2007, maior de 18 anos, em ventilação mecânica por pelo menos cinco dias, que não tiveram diagnóstico de pneumonia hospitalar associada à ventilação mecânica. No total foram identificados 21 controles. As informações analisadas incluíram os dados demográficos, apresentação clínica, escore de gravidade APACHE III, o uso de dispositivos invasivos (ventilação mecânica, cateter venoso central e sonda vesical de demora), doenças prévias (incluindo HIV), uso de antibióticos prévios, tratamento e desfecho (alta da UTI ou óbito). Também foi avaliado se os pacientes realizaram cirurgia, broncoscopia, endoscopia digestiva alta, hemodiálise e tomografia computadorizada durante a internação na UTI no período que estavam submetidos à ventilação mecânica. Uma revisão das práticas de controle de infecção hospitalar foi realizada pela equipe de controle de infecção hospitalar em conjunto com a equipe da UTI. Foram revistos os processos de limpeza e desinfecção dos materiais de terapia respiratória (circuito dos ventiladores, máscaras, ambus e equipamentos de inalação). Medidas educativas e de sensibilização foram realizadas junto com a equipe da UTI. Foram iniciadas precauções de isolamento de contato para os pacientes com pneumonia por *S. maltophilia*. Todos os onze casos tiveram o microrganismo isolado na cultura de material de secreção traqueal. Foi realizado antibiograma de todas as amostras isoladas com as duas drogas padronizadas pelo "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) em 2007: sulfametoxazol/trimetopim (SMX/TMP) e levofloxacina, por metodologia de microdiluição automatizada com determinação da concentração inibitória mínima (CIM) dos antibióticos. Não foi realizado culturas do meio-ambiente, superfícies, medicamentos ou equipamentos da UTI. A análise estatística foi realizada no programa EpiInfo Windows versão 3.4.3. As diferenças entre os grupos de casos e controles foram analisadas utilizando o teste de qui-quadrado de Pearson ou da extensão do teste exato de Fisher, quando necessário para variáveis categóricas e o teste t de Student para variáveis contínuas. A diferença foi considerada estatisticamente significativa quando  $p \leq 0,05$ .

## **Resultados**

No ano de 2007 foram identificados onze casos de pneumonia associada à ventilação mecânica por *S. maltophilia*, sendo que oito casos ocorreram no mês de novembro. A média de idade dos casos foi de 46,7 anos (variando de 23 a 79 anos) e 54,5% eram do sexo masculino. As doenças de base eram aids (8 casos), estafilococcia (um caso), cirrose por hepatite B crônica (um caso) e meningite pneumocócica (um caso). A média do escore de gravidade APACHE

III foi de 84 (47 a 125), o tempo médio de internação hospitalar foi de 28 dias (4 a 95 dias) e de internação na UTI de 17 dias (4 a 39 dias). Todos os casos estiveram submetidos à ventilação mecânica e fizeram uso de cateter venoso central e de sonda vesical de demora. O tempo médio que os casos estiveram submetidos à ventilação mecânica foi de 13,7 dias (3 a 34 dias), com cateter venoso central de 11,5 dias (2 a 39 dias) e com sonda vesical de demora de 13,5 dias (4 a 37 dias). Do total de pacientes no grupo de casos, 27,3% dos pacientes submeteram-se a endoscopia e 63,3% a hemodiálise. Apenas um realizou broncoscopia e dois foram submetidos à traqueostomia. Três pacientes realizaram tomografia computadorizada enquanto estavam submetidos à ventilação mecânica. A mortalidade entre os casos foi de 100%. Os antibióticos mais utilizados pelos pacientes do grupo de casos foram cefalosporinas de terceira e quarta geração (100%), vancomicina (63,6%), piperacilina/tazobactam (45,5%), clindamicina (27,3%), claritromicina (27,3%), imipenem (27,3%) e penicilina G (18,2%). Dos 11 pacientes com pneumonia por *S. maltophilia*, três não receberam tratamento para a infecção, pois o resultado da cultura aconteceu após o óbito, três pacientes receberam levofloxacina, dois devido à resistência ao SMX/TMP no antibiograma e um devido à reação alérgica. Os outros cinco pacientes receberam SMX/TMP. O intervalo médio entre o a coleta de material para cultura e início do tratamento adequado foi de 4,8 dias. Duas amostras isoladas apresentaram resistência ao SMX/TMP (18%). Todas as amostras eram sensíveis *in vitro* a levofloxacina. Os dois pacientes com cepas isoladas com resistência ao SMX/TMP receberam a droga previamente em dose elevada para tratamento de pneumocistose. Não houve diferença significativa entre os casos e controles em relação à idade, sexo, escore de APACHE III, estado sorológico para HIV, tempo de internação na UTI ou no hospital, quanto ao uso e duração de dispositivos invasivos (ventilação mecânica, cateter venoso central, sonda vesical de demora) e à realização de procedimentos como endoscopia, broncoscopia, tomografia computadorizada e hemodiálise. O único fator de risco encontrado foi o uso prévio de piperacilina/tazobactam (OR: 7,9; IC 95% 1,20 – 51,8; p 0,03). No entanto, também foi encontrada uma tendência de risco em relação ao uso de três ou mais antibióticos (OR: 4,9; IC 95% 0,98 – 24,8; p 0,05). Não foi encontrada nenhuma relação com o uso de outro antibiótico.

### ***Conclusão***

A pneumonia por *S. maltophilia* mostrou-se extremamente grave, com mortalidade de 100%, apesar da frágil condição clínica dos pacientes e de escore de APACHE III alto, é um fato relevante, ainda mais em um contexto de surto. O uso prévio de antibióticos de largo espectro para germes usuais de infecção hospitalar constitui fator importante para o desenvolvimento de infecção por *S. maltophilia*. Piperacilina/tazobactam é o principal antibiótico utilizado para infecção por

bactérias gram negativas multirresistentes na UTI do IIER. O SMX/TMP parece ser uma droga segura em relação à resistência bacteriana, desde que o doente não tenha sido exposto previamente a altas doses da droga, como ocorreu com dois casos que apresentaram resistência no nosso estudo. Apesar de não ter sido encontrado diferença entre o status do HIV entre casos e controles, oito casos tinham infecção pelo HIV. Alguns estudos já apontam para o aumento de infecções hospitalares por bacilos gram negativos não fermentadores de glicose nessa população. Apesar de não ter sido possível encontrar uma fonte específica, a curva epidêmica deste surto sugere uma fonte comum, provavelmente relacionada ao material de terapia respiratória, por se tratar de foco infeccioso pulmonar, sem bacteremia ou outro foco aparente. O surto foi controlado com medidas fundamentais de controle como higiene das mãos, respeito ao isolamento prescrito e revisão das boas práticas de reuso e desinfecção de material. Esse fato ilustra que a adesão as medidas fundamentais de controle de infecção já podem ser suficientes para interromper a cadeia de transmissão do agente. Esses dados são importantes para que possamos evitar situações trágicas como um surto e para que possamos aperfeiçoar os serviços de controle de infecção em nossos hospitais, garantindo qualidade e segurança aos pacientes.

# MENÇÃO HONROSA

## ESPECIALIZAÇÃO

### HISTOPLASMOSE PULMONAR AGUDA: RELATO DE UMA MICROEPIDEMIA DIAGNOSTICADA POR MÉTODOS IMUNOLÓGICOS

**Autora:** Angela Noronha Passos

**Orientadora:** Adriana Pardini Vicentini-Moreira

**Instituição:** Instituto Adolfo Lutz de São Paulo

**Contato:** anpassos@uol.com.br

#### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

Nos últimos anos, a frequência dos processos infecciosos invasivos causados por espécies fúngicas vem aumentando de forma dramática sendo considerada um problema emergente em Saúde Pública. A histoplasmoze clássica (HP) é uma micose sistêmica, cosmopolita e de ampla distribuição geográfica; com detecção de casos autóctones em mais de 60 países distribuídos nos diversos continentes, com maior prevalência nas Américas e na África. Em zonas endêmicas, a HP acomete de dois a cinco por cento dos pacientes com HIV/Aids, podendo atingir até 25% nas regiões de alta endemicidade. Microepidemias de HP após visita a cavernas situadas no continente americano e habitadas por morcegos têm sido relatadas por diversos autores. Na América do Norte, a HP tem sido considerada por diferentes pesquisadores como doença recreacional entre espeleólogos. No Brasil, desde 1958, foram relatadas 28 microepidemias em dez Estados (Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, São Paulo, Distrito Federal, Minas Gerais, Paraíba, Amazonas, Bahia, Santa Catarina e Mato Grosso do Sul). A indústria do turismo é, na atualidade, a atividade que apresenta os mais elevados índices de crescimento no contexto econômico mundial. Movimenta cerca de US\$ 3,5 trilhões anualmente e, apenas na última década, expandiu sua atividade em 57%. Segundo a Organização Mundial do Turismo (OMT) estima-se que 10% das pessoas que viajam pelo mundo são ecoturistas. No Brasil, projeta-se que este segmento alcance meio milhão de turistas/ano. O aumento na ocorrência de microepidemias ou surtos de HP entre indivíduos que buscam no ecoturismo uma nova forma de lazer caracteriza esta população como potencial grupo de risco para infecção por *Histoplasma capsulatum*. O diagnóstico precoce e acurado do processo infeccioso causado por este fungo

assume grande importância clínica e epidemiológica, pois permite entre outros fatores, identificar áreas onde o fungo está presente bem como a instituição de terapia antifúngica adequada.

## **Introdução**

A histoplasmose clássica é uma infecção causada pelo *H. capsulatum* var. *capsulatum*. A distribuição deste fungo na natureza associa-se a microambientes fechados ou qualquer local onde o solo encontra-se enriquecido com excretas aviárias e/ou de morcegos. O mecanismo de infecção se faz pela via aérea superior, pela inalação de propágulos fúngicos infectantes. As manifestações clínicas incluem desde a forma assintomática à infecção extra-pulmonar disseminada. Estima-se que cerca de 90% dos indivíduos infectados por *H. capsulatum* não desenvolvam a doença ou apresentam doença leve, com curso autolimitado e regressão espontânea dos sintomas. Formas graves, em indivíduos imunocompetentes, parecem estar relacionadas ao tempo de exposição e número de esporos inalados. Grande parte dos estudos sobre HP se concentra na descrição de microepidemias. Estas decorrem da movimentação de pessoas em solos ricos em fungos nas camadas mais superficiais. A propagação das partículas dispersas no ar favorece a contaminação simultânea dos indivíduos. Os locais e as circunstâncias que ocasionam essas microepidemias são bastante variados. O diagnóstico definitivo para a HP é a identificação do agente etiológico por processos histológicos, exame a fresco e/ou isolamento em cultura. Entretanto, a pesquisa de anticorpos específicos por meio da imunodifusão dupla em gel de agarose tem sido a ferramenta utilizada com maior frequência nos laboratórios clínicos. Esta técnica oferece baixo custo operacional, sensibilidade variável, especificidade próxima de 100%. A aplicação do immunoblotting tem se mostrado importante nos casos de forma aguda da doença, devido à demora na detecção da soroconversão.

## **Objetivos**

Confirmar, na ausência de evidências micológicas, a ocorrência de microepidemia de histoplasmose pulmonar aguda em um grupo de 35 indivíduos que visitou caverna localizada no Município de Arapeí, São Paulo, Brasil, empregando-se ensaios imunológicos e avaliar o desempenho das reações de imunodifusão dupla em gel de agarose e immunoblotting no diagnóstico precoce da histoplasmose pulmonar aguda.

## **Metodologia**

Em 07 de setembro de 2007, um grupo de indivíduos - 31 adolescentes com idade entre 14 e 16 anos e 4 adultos, entre 22 e 45 anos - visitou uma caverna localizada na cidade de Arapeí, SP. Em outubro de 2007, o Laboratório de Imunodiagnóstico das Micoses do Instituto Adolfo Lutz (LIM/BM/IAL-SP) recebeu 35 amostras de soros destes indivíduos. Uma segunda remessa, composta por 30 amostras de soros, foi coletada aproximadamente 60 dias após a exposição e enviada ao laboratório no mês seguinte. Para pesquisa de anticorpos anti-*H. capsulatum* realizou-se as técnicas de imunodifusão dupla (ID) e immunoblotting (IB). Na ID, foi aplicado 10  $\mu\text{L}$  do AgHc200, de cada soro a ser testado e soro controle positivo em lâminas de vidro forradas com soluções ágar 1% e ágar-citrato. Após 48 horas de incubação, foi realizada leitura prévia para verificação de linhas de precipitação. A coloração por Coomassie Brilliant Blue R-250 foi utilizada para realização da leitura definitiva. Para realização de eletroforese em gel de poliacrilamida contendo dodecil sulfato de sódio (SDS-PAGE) foram aplicados 250  $\mu\text{L}$  de AgHc200. A preparação antigênica foi denaturada por aquecimento a 100°C por três minutos em tampão de ruptura. As proteínas foram, então, transferidas para membranas de nitrocelulose. Após transferência, tiras de membrana foram incubadas por 1 hora em solução PBS pH 7,4 contendo 5% de leite desnatado, a temperatura ambiente (TA), sob agitação. Em seguida, as tiras foram incubadas, por 2 horas, com 2,0 mL de amostras de soro a serem testadas e soro controle-positivo, ambos diluídos na proporção de 1:100 em PBS pH 7,4. Foram realizadas seis lavagens, por 10 minutos cada, em PBS acrescido de 0,1% de Tween 20 (PBS-T). Após esta etapa, as membranas foram incubadas com soro anti-IgG conjugado à peroxidase, diluído a 1:1000 e mantidas por 2 horas protegidas da luz. Novamente foram realizadas seis lavagens, de 10 minutos cada, com PBS-T. A reação foi revelada com solução de 4-cloro-1-naftol e bloqueada com água bidestilada.

## **Resultados**

Segundo o Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Município de Areias, SP, a caverna visitada pelos indivíduos citados neste trabalho havia sido interdita há tempos atrás após isolamento de *H. capsulatum*. O município de Arapeí está localizado na Serra da Bocaina, no Vale do Parnaíba, à distância de 310 km da Capital, situada a 580 metros acima do nível do mar, em uma área circundada por montanhas, com grande quantidade de grutas e cavernas, clima tropical e temperatura média de 25°C. Os indivíduos com suspeita clínica de histoplasmose pulmonar aguda apresentavam idade entre 14 e 45 anos (média de 16,7 anos), sendo 22 (62,9%) do sexo masculino e 13 (37,1%) do feminino. Nas requisições de exame, solicitando pesquisa de anticorpos anti-*H. capsulatum*, não havia ne-

nhuma informação quanto à solicitação e/ou resultado de exames micológicos ou radiológicos. Das 35 amostras enviadas na primeira remessa, apenas uma (2,9%) apresentou anticorpos anti-*H. capsulatum* por ID na diluição de 1/4. Enquanto que, por IB, em 22 (61,8%) amostras se observou algum tipo de reatividade para *H. capsulatum* e 13 (38,2%) apresentaram ausência de reatividade frente às frações específicas H e/ou M. Um indivíduo não foi avaliado por IB devido insuficiência de material. Entre os soros reagentes por IB, 17 (50%) apresentaram anticorpos anti-frações H e M de *H. capsulatum*; por sua vez, quatro (12%) amostras reagiram somente frente à fração M. A análise dos 30 soros enviados posteriormente revelou que 97% (n=29) apresentaram, por ID, reatividade com títulos variando de 1/1 a 1/16 e apenas uma amostra (3%) apresentou ausência de reatividade. Quando estes soros foram avaliados pelo IB, verificamos que todos, ou seja, 100% (n=30) deles apresentaram reatividade frente às frações H e M de *H. capsulatum*.

### **Conclusão**

Neste trabalho, foi possível a detecção de anticorpos anti-*H. capsulatum* em 34 amostras, das 35 encaminhadas para o LIM/BM/IAL-SP. Desta forma, a sorologia possibilitou a confirmação do surto de HP na cidade de Areias após visitação a cavernas do município de Arapeí. Ainda foi possível demonstrar que o emprego do IB foi fundamental para detecção precoce destes anticorpos. O baixo percentual de reatividade observado na análise por ID das primeiras amostras pode estar relacionado à baixa produção de anticorpos específicos apresentado no início do processo infeccioso. Deve-se salientar que a sensibilidade deste ensaio para casos autolimitados da doença é de apenas 15%. A avaliação da segunda remessa de amostras permitiu a observação de soroconversão, que para infecções por *H. capsulatum* sabe-se ser tardia. Os resultados apresentados demonstram que o emprego de ensaios imunológicos é de extrema importância no diagnóstico confirmatório da HP. Sabe-se que a visualização do agente etiológico em exame direto, seu isolamento e identificação, muitas vezes apresentam resultados negativos, principalmente em formas autolimitadas da doença. Além disso, as provas sorológicas propiciam a obtenção de resultados em menor tempo quando comparadas às micológicas. As condições ambientais favoráveis ao desenvolvimento de *H. capsulatum* encontradas no Município de Arapeí, aliadas ao potencial turístico da região da Serra da Bocaina, denotam relação entre a ocorrência de surtos de HP e indivíduos que buscam no ecoturismo uma nova forma de lazer. Diante do exposto, sugere-se que os órgãos de Vigilância Epidemiológica alertem a população e agências de viagem envolvidas com ecoturismo, sobre o risco ao qual estarão expostos e a importância do uso de máscara ao adentrarem nas cavernas. Ao mesmo tempo, deve ser informado que a retirada e o transporte de pedras, plantas, etc; não são recomendados, uma vez que constituem potenciais fontes de infecção, além de danificarem o ecossistema.

# MENÇÃO HONROSA

## ESPECIALIZAÇÃO

### ÓBITOS E INTERNAÇÕES POR TUBERCULOSE NÃO NOTIFICADOS NO SINAN: ACESSO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DO SISTEMA NO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO

**Autora:** Ludmilla Monfort de Oliveira Sousa

**Orientadora:** Rejane Sobrino Pinheiro

**Instituição:** Instituto de Estudos em Saúde Coletiva / Universidade Federal do Rio de Janeiro

**Contato:** millamonfort@yahoo.com.br

#### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

O SINAN é uma poderosa ferramenta, universal e de abrangência nacional, que auxilia a vigilância epidemiológica e apoia a tomada de decisão. Além do SINAN, no Brasil, existem outras bases de abrangência nacional que registram eventos relacionados à tuberculose, como o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e o de produção de serviços de internação (Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde – SIH/SUS), amplamente disponibilizados pelo Ministério da Saúde/Datasus. A partir da análise desses dados, pode-se traçar um perfil mais ampliado da ocorrência da tuberculose e a comparação entre os sistemas possibilita acompanhar o indivíduo em diferentes situações da doença, permitindo análises mais detalhadas sobre a vigilância dos casos e do perfil do atendimento aos pacientes com tuberculose. A evolução da doença com o desfecho como a internação ou o óbito podem ser utilizados como parâmetros para avaliar a gravidade da endemia, o retardo na detecção de casos, atraso no início do tratamento e a sua efetividade. Óbitos ou internações por tuberculose que não estejam notificados no SINAN podem ser indicativos de barreiras de acesso aos serviços de saúde e de falhas na qualidade do sistema, uma vez que, possivelmente, o indivíduo recebeu o diagnóstico em situação extrema, antes de ter sido identificado para tratamento ambulatorial pelos serviços básicos de saúde. Para que haja um primeiro contato com um serviço de saúde, existem obstáculos e barreiras a serem transpostos e isso depende das características da população ou do poder de utilização da população para superar esses obstáculos. O conceito de acesso abordado neste trabalho é o conceito amplo de acessibili-

dade que não se restringe apenas a aspectos geográficos, mas que considera a percepção do indivíduo sobre os serviços de saúde, a necessidade de acioná-los e a continuidade de receber os cuidados. Para o uso potencial de um sistema de informação como ferramenta, é de fundamental importância a qualidade do dado. Desta forma, é possível a realização de um diagnóstico dinâmico da situação de saúde da população e, assim, através da identificação da realidade epidemiológica de determinada área geográfica, fornecer subsídios para explicações causais de um agravo e indicar riscos aos quais as pessoas estão sujeitas, permitindo tanto ao trabalhador quanto ao gestor de saúde agir em tempo oportuno. É possível incorporar a técnica de relacionamento entre bases para traçar um perfil epidemiológico mais detalhado. Esta técnica pode ser adotada rotineiramente pelos gestores no uso da informação, para apontar regiões com casos de óbitos e internações sem notificação, que poderiam indicar uma baixa captação de casos ou falhas de notificação pelo programa. Além de colaborar a desenhar um melhor perfil epidemiológico, o retorno das informações aos vários níveis de utilização reforça o constante processo de melhoria dos dados e do próprio sistema de informação.

## *Introdução*

O governo brasileiro reconhece a tuberculose como um sério problema de saúde pública. O Plano Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), lançado pelo Ministério da Saúde em 1999, define o combate à tuberculose como prioridade entre as políticas governamentais de saúde, estabelecendo diretrizes para as ações e fixando metas para o alcance de seus objetivos. As metas internacionais estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pactuadas pelo governo brasileiro são de captar 70% dos casos de tuberculose estimados, curar 85% deles e que haja apenas 5% de abandono<sup>2</sup>. O município do Rio de Janeiro apresentou, em 2005, uma taxa de incidência de 103,7 casos por 100.000 habitantes, taxa esta acima da média nacional (43,8 por 100.000 habitantes no mesmo ano), com 72,2% dos casos encerrados como cura e 13,8% encerrados como abandono, percentual 2,76 vezes maior do que a meta pactuada pelo governo junto à OMS. Para que as ações desenvolvidas para o controle da tuberculose sejam efetivas, o PNCT orienta que estas ações sejam descentralizadas e que haja a integração do controle da tuberculose com a atenção básica, incluindo o modelo de Programa dos Agentes Comunitários de Saúde (PACS) e do Programa Saúde da Família (PSF) para garantir a ampliação do acesso ao diagnóstico e ao tratamento. No Rio de Janeiro, quando uma pessoa é diagnosticada com tuberculose, esta é encaminhada ao (Programa de Controle de Tuberculose (PCT) mais próximo da sua residência, centralizados em postos e centros de saúde, para receberem tratamento, que deveria ser iniciado mediante a notificação da doença no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

## **Objetivos**

O objetivo desse trabalho é identificar os óbitos e internações por tuberculose não notificados no SINAN, compará-los aos casos notificados e verificar a possível concentração dessa subnotificação em regiões do município do Rio de Janeiro, para apoiar o planejamento e a priorização de intervenções para melhoria do Programa de Controle da Tuberculose.

## **Metodologia**

Foi utilizada a técnica de associação probabilística de registros das bases de dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e do Sistema de Informações Hospitalares (SIH-SUS), ambas de 2004 no Rio de Janeiro, relacionando os dois bancos ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) de 2002 a 2004. Do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), foram identificados todos os óbitos ocorridos em 2004 que, segundo a Classificação Internacional de Doenças, na sua 10ª revisão (CID-10), apareceram em um dos campos a tuberculose (A15 - A19) como causa básica ou associada. Do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS), foram selecionadas todas as internações em 2004 que tiveram a tuberculose em um dos campos de diagnóstico (principal ou secundário). Foi considerado como dificuldade de acesso os casos que não tivessem sido notificados nesse período. Para comparação dos registros entre as bases, foram usadas as variáveis: nome, data de nascimento, nome da mãe e endereço, para o relacionamento com o SIM; e as variáveis nome, data de nascimento e endereço, para o relacionamento com o SIH/SUS. Foi calculada a razão de chances de indivíduos que morreram com tuberculose não terem sido notificados no SINAN, segundo características sociodemográficas, por meio de regressão logística. Foram calculadas as razões de chances bruta (modelo simples) e ajustada (modelo multivariado). O mesmo foi feito para a internação. Devido aos poucos óbitos de menores de 15 anos, foram agrupadas as faixas etárias de menores de 15 anos com a de 15 a 59 anos, para calcular a razão de chances de não-notificação de óbito com tuberculose. Após o relacionamento entre as bases, foi selecionado apenas um registro de cada pessoa, para o caso de mais de uma internação, ou no caso de mais de uma notificação para um mesmo indivíduo. O bairro de residência foi obtido a partir de pesquisa do logradouro na página virtual dos correios para, então, agrupar os bairros segundo a divisão regional de saúde do Rio de Janeiro, conhecida como área programática (AP). O percentual de não-notificação dos casos de óbito e das internações por tuberculose foi representado em mapas. As análises exploratórias foram realizadas com o programa Epi Info 6.04, as razões de chances de indivíduos não-notificados foram calculadas com auxílio do Stata 9.0 e os mapas da distribuição das não-notificações pelas áreas programáticas foi realizada com o

Tabwin 3.5. A malha das áreas programáticas do município do Rio de Janeiro foi fornecida pelo Laboratório de Geoprocessamento do ICICT/FIOCRUZ (Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde), os dados com identificação de nome e endereço foram fornecidos pela Secretaria Estadual de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva.

## Resultados

Houve 542 declarações de óbito em 2004 de residentes no município do Rio de Janeiro que apareceram com tuberculose como causa básica ou associada. Destas, 389 (71,8%) tinham a tuberculose como causa básica, seguida de 109 (20,1%) registros onde a causa básica foi a Aids. Dos óbitos, 234 (43,2%) não foram registrados no período de 2002 a 2004 no SINAN. Observou-se maior quantidade de homens com a doença (73,1%) que de mulheres (26,9%), a faixa etária mais freqüente foi a de 15 a 59 anos (70,5%), seguido da de 60 anos ou mais (28,4%), e dois casos em menores de 15 anos. Em relação à escolaridade, as pessoas que tinham entre 4 a 7 anos de estudo concluídos foram em maior número (32,7%). Das 1.079 internações de residentes do município do Rio de Janeiro, em 2004, que apresentaram a tuberculose em um dos campos de diagnóstico, 978 (90,6%) apresentaram a tuberculose como principal motivo da internação, seguida de 63 (5,8%), onde a principal causa foi a Aids. Das internações, 238 (22,1%) não foram notificadas nos anos de 2002 a 2004. Semelhante aos óbitos, havia mais homens com a doença (74,4%) que mulheres (25,6%) e a faixa etária mais freqüente foi a de 15 a 59 anos (82,8%), percentual acima do observado no óbito. Em relação aos óbitos, os idosos têm 1,6 vezes (IC 95%: 1,074 – 2,516) a chance de não serem notificados no SINAN se comparados à faixa etária mais jovem. Quando comparada a escolaridade, quem apresenta nível superior ou mais tem 3,6 vezes (IC 95% 1,384 – 11,022) a chance de não serem notificados daqueles com nenhuma escolaridade, e quem tem nível fundamental ou médio tem 2,1 vezes (IC 95% 0,9 – 4,6) , mas sem significância estatística. Em relação às internações, a chance de não serem notificados os menores de 15 anos é 4,8 vezes (IC 95% 2,757 – 8,452) a dos com idade entre 15 e 59 anos, assim como também é maior a chance de não serem notificadas as pessoas com mais de 60 anos (OR=1,5; IC 95% 1,074 – 2,369). A fim de saber se as internações sem notificação ocorriam por coincidirem com o óbito, foi feito um novo relacionamento entre AIH e DO. Dos 542 óbitos e 1.079 internações, houve 71 (13,1% dos óbitos e 6,6% das internações) casos de internação com óbito. Destes, 64 (90,1%) foram notificadas e 7 (9,9%) não foram notificadas, dos quais 4 internações foram realizadas em hospitais com emergência. Ainda sobre os 71 coincidentes nos registros de internação e de óbito, 47 (66,2%) apresentaram registro de saída da inter-

nação por morte e 24 (33,8%) deles ocorreram após a alta da internação com diagnóstico de tuberculose. O percentual de não-notificação variou entre as áreas do município. Em algumas áreas de planejamento, foram encontrados valores em torno de 56%, enquanto em outras, valores da ordem de 25% para os óbitos e de 37% e 12% para as internações. Essa variação nos percentuais de não-notificação entre as áreas aponta para diferenças na qualidade dos PNCT nas unidades de planejamento da cidade.

### ***Conclusão***

Concluindo, por meio do relacionamento de bases de dados em saúde, foi possível identificar casos de não-notificação no Rio de Janeiro, tanto para óbitos quanto para internações hospitalares. Embora uma tarefa relativamente simples, a integração entre bases de dados ainda é muito limitada nos serviços. A recuperação de informação para o SINAN a partir do SIM e do SIH/SUS é uma importante atividade para a melhoria da qualidade do sistema de informação, que pode ser incorporada como rotina no nível local. O uso do programa probabilístico de relacionamento possibilitou fazer o mapeamento, a concentração dos casos de subnotificação, além de traçar o perfil destes indivíduos, utilizando os dados que compõem a declaração de óbito e a Autorização de Internação Hospitalar.

# MENÇÃO HONROSA

## ESPECIALIZAÇÃO

### PERFIL DE PRESCRIÇÃO DE ANTI-HIPERTENSIVOS EM UNIDADES DE SAÚDE DO SUS - RESULTADOS DE INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS

**Autora:** Renata Cristina Resende Macedo

**Orientadora:** Daniela Resende Garcia Junqueira

**Instituição:** Faculdade de Farmácia / Universidade Federal de Minas Gerais

**Contato:** recmacedo@gmail.com

#### *Justificativa e Aplicabilidade do Trabalho junto ao SUS*

Considerando o desafio da implantação do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil e entendendo que a Assistência Farmacêutica de qualidade é fundamental para promover a melhoria da assistência à saúde da população, o município de Contagem vem implantando Farmácias Distritais desde 1999. Dentre os objetivos das Farmácias destacam-se o cadastro e acompanhamento dos usuários crônicos de medicamentos, dispensação e orientações quanto ao uso racional de medicamentos e trabalho integrado com a rede de saúde. O medicamento é um dos componentes fundamentais da atenção à saúde e sua utilização racional contribui para a qualidade dos serviços de saúde. Acarretando maior consumo de medicamentos e gerando um maior custo social, tem-se o processo de envelhecimento populacional interferindo, sobretudo, na demanda de medicamentos destinados para o tratamento de doenças crônico-degenerativas, além de novos procedimentos terapêuticos de alto custo. Para divulgar informações sobre os medicamentos padronizados no município, contribuindo para a racionalidade das prescrições, foi criado o Boletim Terapêutico, uma publicação da Assistência Farmacêutica em conjunto com a Comissão de Farmácia e Terapêutica. O alto consumo de Hidroclorotiazida (HCT) no município de Contagem e a manutenção de prescrições deste medicamento na dose de 50mg/dia, contrariando as diretrizes nacionais, determinaram a escolha do tema "Hidroclorotiazida: por que prescrever doses menores?" como a primeira edição do Boletim Terapêutico. Este boletim foi publicado e distribuído para toda a rede pública de saúde do município no mês de fevereiro de 2004. Ao final de março de 2004, foi publicada a Portaria Municipal n° 0982 que esta-

belece normas para a operacionalização e controle da prescrição e dispensação de medicamentos pelas Farmácias Distritais, sendo um instrumento fundamental para garantir o uso racional de medicamentos no município. Merece destaque a obrigatoriedade de utilização das denominações genéricas de acordo com a Denominação Comum Brasileira (DCB) em todas as prescrições de profissionais autorizados no âmbito municipal. O objetivo do trabalho foi analisar o impacto de duas intervenções farmacêuticas – a elaboração do “Boletim Terapêutico” e a visita realizada pelos profissionais farmacêuticos aos prescritores do SUS para divulgação da Portaria nº 0982/2004 – no perfil das prescrições de medicamentos anti-hipertensivos atendidas no âmbito do SUS Contagem.

## *Introdução*

A Política Nacional de Medicamentos, como parte essencial da Política Nacional de Saúde, constitui um dos elementos fundamentais para promover a melhoria da assistência à saúde da população. O seu propósito é garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles medicamentos considerados essenciais (BRASIL, 1998). No SUS, as doenças cardiovasculares são responsáveis por 1.150.000 de internações/ano, com um custo aproximado de 475 milhões de reais. Sendo a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e o Diabetes Mellitus (DM) importantes fatores de risco para a morbimortalidade cardiovascular, o Ministério da Saúde implantou, no ano 2000, o Plano de Reorganização da Atenção à HAS e DM no Brasil. Dentre seus objetivos destacam-se: cadastramento dos pacientes, armazenamento, gerenciamento e dispensação dos medicamentos e garantia de oferta contínua para a rede básica de saúde dos medicamentos padronizados (BRASIL, 2002). A questão da prescrição de medicamentos sempre foi uma das principais causas que colaboram para a inadequada utilização dos medicamentos, em especial na rede pública de saúde, quer pela não prescrição dos mesmos pelo nome genérico, quer pela não observância dos medicamentos padronizados. O consumo de medicamentos é um indicador importante para avaliar a qualidade dos serviços de saúde e seu estudo pode ser utilizado para identificar a necessidade de intervenções específicas como: esclarecimento à população quanto ao seu uso adequado e educação continuada de profissionais para a prescrição racional. Considerando-se que, segundo dados da OMS, aproximadamente metade dos medicamentos são prescritos, armazenados ou dispensados de forma inapropriada, reduzindo os benefícios para a população e aumentando os gastos em saúde, o presente trabalho analisa a importância da informação, como atividade profissional farmacêutica, no desafio de promover o uso racional de medicamentos no SUS.

## Objetivos

Avaliar o impacto de duas intervenções farmacêuticas - o “Boletim Terapêutico” e a visita aos prescritores – no perfil das prescrições contendo medicamentos anti-hipertensivos atendidas no âmbito do SUS Contagem.

**Objetivos específicos:** - Analisar o impacto do “Boletim Terapêutico” na redução da dosagem prescrita de Hidroclorotiazida, em receitas atendidas pela Farmácia Distrital Eldorado.

- Verificar o impacto da divulgação da Portaria Municipal nº 0982/2004, junto aos prescritores, na porcentagem de receitas prescritas pela denominação genérica.

## Metodologia

Foi realizada análise das receitas contendo prescrições de medicamentos anti-hipertensivos, atendidas pela Farmácia Distrital Eldorado, no período de janeiro a outubro de 2004. A amostra foi obtida de modo aleatório, definindo-se um intervalo de confiança de 95,0%. As receitas contendo anti-hipertensivos foram separadas mês a mês e numeradas seqüencialmente, por ordem numérica crescente. O processo de aleatorização foi realizado pelo Programa Epi-info versão 6,04b (Centers for Disease Control and Prevention), por meio do sorteio de números aleatórios, utilizando-se o comando Eptable. A fim de padronizar a coleta dos dados, foi elaborado um formulário próprio. A escolha dos meses para estudo foi realizada levando-se em consideração os seguintes parâmetros: o Boletim Terapêutico com o tema “Hidroclorotiazida - por que prescrever doses menores?” foi publicado e divulgado em fevereiro de 2004; a Portaria SMS nº 0982/2004 foi homologada em março de 2004 e a sua divulgação realizada nos meses de junho e julho de 2004; o tempo máximo de tratamento anti-hipertensivo estabelecido pela Portaria Municipal, por prescrição, era de 90 dias (três meses) para o período estudado. Portanto, como a dispensação é realizada mensalmente, cada receita contendo anti-hipertensivos prescritos pode conter tratamento para até 90 dias e, então, ser dispensada por três meses consecutivos. Após este período, o paciente deve apresentar uma nova receita para receber os medicamentos. Desta forma, foram selecionadas amostras de quatro meses de atendimento: janeiro, abril, julho e outubro de 2004. A escolha dos meses, com intervalo trimestral, considerou os meses das intervenções realizadas e o período máximo de três meses de prescrição por receita, a fim de reduzir a possibilidade de análise duplicada das receitas e possibilitar a comparação de períodos antes e após cada intervenção. Foram analisadas 1.320 receitas contendo medicamentos anti-hipertensivos prescritos. Quanto à lista de medicamentos padronizados, foi utilizada a Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) vigente em janeiro de 2004, sendo incluídos,

como prescrição, os medicamentos indicados na forma farmacêutica e dosagem definidas na REMUME, independente de apresentarem-se como nome genérico ou comercial. Para que o medicamento fosse considerado como prescrito pelo nome genérico, utilizou-se como referência a DCB.

## **Resultados**

Analisando-se a origem das receitas, observou-se que 71,8%(948) foram geradas em atendimentos no âmbito do SUS. O número médio de medicamentos por receita foi de 3,1, sendo superior ao encontrado em outros estudos realizados no Brasil. Dentre as receitas analisadas, 65,2%(860) possuíam de um a três medicamentos prescritos e 34,9%(460) continham prescrição de quatro ou mais medicamentos. Quanto à prescrição pela denominação genérica, 72,0% (953) das receitas possuíam apenas medicamentos prescritos pelo nome genérico. Considerando-se que no âmbito do SUS a prescrição deve obrigatoriamente ser realizada pela DCB, merece destaque a ocorrência de 27,8% (367) de receitas contendo pelo menos um medicamento prescrito pelo nome comercial. O percentual de receitas contendo apenas medicamentos padronizados prescritos é maior nas receitas geradas no SUS (62,0%) que nas receitas originadas fora do SUS (28,0%). Analisando-se o impacto da divulgação do boletim terapêutico com o tema hidroclorotiazida e da Portaria Municipal que regulamenta prescrições e dispensações no âmbito do SUS Contagem, observa-se um aumento progressivo na porcentagem de prescrições contendo HCT na dosagem de 25mg tanto nas receitas geradas no SUS quanto naquelas oriundas de unidades não SUS. O aumento na porcentagem de prescrições na dose de 25mg originadas no SUS foi de 54,0% (27,0% para 81,0%). Comparando-se os meses de janeiro e outubro, observa-se que nas receitas originadas no SUS, a porcentagem de prescrições de HCT na dose de 50mg reduz de 70,0% para 16,0%, enquanto que nas receitas emitidas em serviços não SUS, a porcentagem de redução foi de 30,0% (73,0% para 43,0%). Esta importante diminuição nas receitas de HCT de alta dosagem originadas em serviços de saúde privados, mesmo sem a intervenção direta dos farmacêuticos por meio de visitas, apontam para a possibilidade de impacto positivo das ações realizadas no âmbito do SUS no total de receitas atendidas pela farmácia. A porcentagem de receitas contendo exclusivamente medicamentos prescritos pela denominação genérica aumentou 15,0% após a realização das visitas farmacêuticas aos prescritores, o que representa um incremento de 22% na porcentagem de prescrições pela DCB. À semelhança do observado na análise das prescrições de HCT há também aumento na porcentagem de prescrições pela DCB tanto nas prescrições emitidas pelo SUS Contagem como nas receitas originadas em outros serviços (particulares, conveniados, outros SUS). Este aumento reforça a possibilidade de impacto positivo das ações realizadas no âmbito do SUS no perfil do total de receitas atendidas pela farmácia.

## Conclusão

A elaboração e divulgação do Boletim Terapêutico com o tema Hidroclorotiazida impactou positivamente nas prescrições do medicamento atendidas na Farmácia Distrital Eldorado, no município de Contagem, aumentando a porcentagem de prescrições em baixas doses de Hidroclorotiazida no âmbito do SUS. A ocorrência de impacto positivo do Boletim Terapêutico também nas receitas originadas em serviços privados de saúde indica que as informações divulgadas no âmbito das unidades públicas de saúde podem melhorar a qualidade das prescrições no setor privado. Assim, iniciativas realizadas no âmbito do SUS para melhorar a racionalidade das prescrições podem refletir em melhoria do uso de medicamentos no município. O percentual encontrado para as receitas originadas de atendimentos no âmbito do SUS foi o mesmo encontrado, em pesquisa realizada, para a população SUS dependente do distrito, indicando que a Farmácia tem propiciado acesso da população à sua clientela adscrita. As visitas farmacêuticas para divulgação da Portaria SMS n° 0982/2004 resultaram em aumento da porcentagem de receitas contendo exclusivamente prescrições pela denominação genérica, atendidas na Farmácia Distrital. Este aumento indica que atividades da Assistência Farmacêutica subsidiadas pelo apoio dos gestores municipais do SUS podem melhorar os perfis de prescrição dos medicamentos. Desta forma, a Farmácia Distrital tem cumprido sua missão de orientar quanto ao uso racional de medicamentos, trabalhando de modo integrado os profissionais prescritores e zelando pela correta utilização dos recursos públicos.

## Referências

BRASIL. Ministério da Saúde Portaria GM 3.916 de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 nov. 1998.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Portaria GM n° 371, de 04 de março de 2002. Programa Nacional de Assistência Farmacêutica para Hipertensão e Diabetes Mellitus. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 06 mar. 2002.

CONTAGEM. Secretaria Municipal de Saúde. Portaria SMS n° 0982/2004. Estabelece normas para a operacionalização e controle da prescrição e dispensação de medicamentos através das Farmácias Distritais e Farmácias das Unidades de Saúde do município de Contagem. *Diário Oficial do município de Contagem*, 01 mar. 2004.

DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. Sociedade Brasileira de Hipertensão. *Arq. Bras. Cardiologia*. 5 ed. 2006. 78p. Disponível em: <<http://www.cardiol.br>>. Acesso em: 01 mar. 2007.

LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. *Epidemiologia do medicamento: princípios gerais*. São Paulo: Hucitec-Abrasco, 1989. p.43-56.

SEVENTH Report of the Joint Nacional Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JOINT VII), The. *JAMA*: v. 289, n. 19, p. 2560-72 maio 2003.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. *Perspectivas sobre medicamentos de la OMS*. Genebra, v.5, p6, set. 2002.



Esta obra foi impressa em papel duo design 250 g/m<sup>2</sup> com laminação Bopp (capa) e papel couchê Fosco 90 g/m<sup>2</sup> (miolo), em abril de 2010. A Editora do Ministério da Saúde foi responsável pela normalização e editoração deste material (OS 2010/0119).

ISBN 978-85-334-1633-8



Disque Saúde  
0800 61 1997

Biblioteca Virtual  
[www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs)



Ministério  
da Saúde

