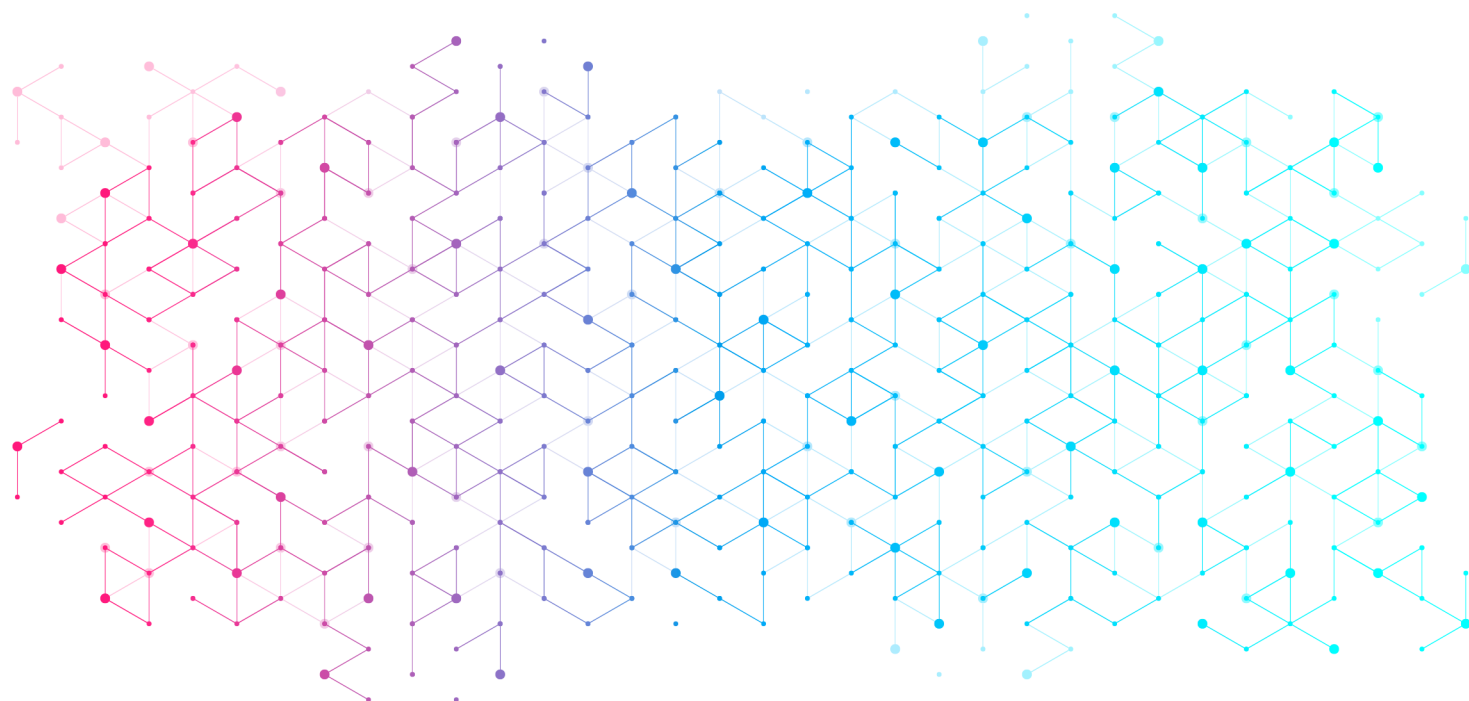


BEPA

Boletim Epidemiológico Paulista



2025

VOL. 22 • Nº 222 • ISSN 1806-4272



BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO PAULISTA



GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Produção e Divulgação Científica
Av. Dr. Arnaldo, nº 351, 12º andar - Pacaembu, São Paulo-SP
E-mail: ccdcomunicacao@saude.sp.gov.br | Tel. (11) 3066-8825
<https://periodicos.saude.sp.gov.br/BEPA182/about/submissions>

Editora-chefe

Regiane Cardoso de Paula   rcpaula@saude.sp.gov.br
Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças,
São Paulo, Brasil

Editora-executiva

Edlaine Faria de Moura Villela   efvillela@saude.sp.gov.br
Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças,
Programa de Pós-Graduação em Ciências, São Paulo, Brasil
Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos
Estratégicos de Saúde, São Paulo, Brasil

Editores associados

Adriana Bugno   adriana.bugno@ial.sp.gov.br
Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças,
Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brasil

Andréa de Cassia Rodrigues da Silva   arsilva@pasteur.saude.sp.gov.br
Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças,
Instituto Pasteur, São Paulo, Brasil

Alexandre Gonçalves   alexandre@crt.saude.sp.gov.br
Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças,
Centro de Referência e Treinamento DST/Aids-SP, São Paulo, Brasil

Lilian Nunes Schiavon   bvs-ric@saude.sp.gov.br
Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos
Estratégicos de Saúde, São Paulo, Brasil

Manoel Bernardes de Lara Junior   mblaraj@cvs.saude.sp.gov.br
Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças,
Centro de Vigilância Sanitária, São Paulo, Brasil

Tatiana Lang D'Agostini   tlang@saude.sp.gov.br
Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças,
Centro de Vigilância Epidemiológica, São Paulo, Brasil

Conselho científico

Ana Paula Sato   sah@usp.br

Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, São Paulo, Brasil

Bráulio Érison França dos Santos   braulio.erison@gmail.com

Universidade Federal do Amapá, Amapá, Brasil

Carla Silva Siqueira   carlassiqueira@ufj.edu.br

Universidade Federal de Jataí, Unidade de Ciências da Saúde, Goiás, Brasil

Cátia Martinez Minto   cmartinez@saude.sp.gov.br

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças,
Centro de Informações em Vigilância à Saúde, São Paulo, Brasil

Clelia Aranda   cmaranda@saude.sp.gov.br

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Comissão Permanente de Assessoramento
em Imunizações, São Paulo, Brasil

Christiane Motta Araujo   christiane.motta@ufvjm.edu.br

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, Minas Gerais, Brasil

Cristiano Corrêa de Azevedo Marques   marquescristiano487@gmail.com

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças,
São Paulo, Brasil

Dalma da Silveira   dsilveira@cvs.saude.sp.gov.br

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças,
Centro de Vigilância Sanitária, São Paulo, Brasil

Edsaura Maria Pereira   edsauramaria_pereira@ufg.br

Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Goiás, Brasil

Eliseu Alves Waldman   eawaldma@usp.br

Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, São Paulo, Brasil

Fabiana Aparecida da Silva   fabiana@unemat.br

Universidade do Estado de Mato Grosso, Mato Grosso, Brasil

Fábio Morato de Oliveira   fabiomorato@ufj.edu.br

Universidade Federal de Jataí, Unidade de Ciências da Saúde, Goiás, Brasil

Gonzalo Vecina Neto   gonzalo.neto@fgv.br

Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, São Paulo, Brasil

Ivy Luizi Rodrigues de Sá   ilrodrigues@saude.sp.gov.br

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças,
São Paulo, Brasil

Jéssica Pires de Camargo   jcamargo@saude.sp.gov.br
Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças,
São Paulo, Brasil

Judith Rafaelle Oliveira Pinho   judrafa@gmail.com
Universidade Federal do Maranhão, Maranhão, Brasil

Ludimila Cardoso   ludimilacardoso@ufj.edu.br
Universidade Federal de Jataí, Unidade de Ciências da Saúde, Goiás, Brasil

Marcelo Viana da Costa   marcelo.viana@ufrn.br
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Rio Grande do Norte, Brasil

Marcos Vinícius da Silva   mvsilva@pucsp.br
Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Instituto de Infectologia Emílio Ribas,
São Paulo, Brasil

Maria Beatriz Ruy   beatrizruy@gmail.com
Governo do Distrito Federal, Brasília, Distrito Federal, Brasil

Marisa Lima Carvalho   marisa.lima@ial.sp.gov.br
Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças,
Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brasil

Nelma Camêlo de Araújo   nelma.araujo@ichca.ufal.br
Universidade Federal de Alagoas, Alagoas, Brasil

Rodrigo Nogueira Angerami   rodrigo.angerami@gmail.com
Universidade Estadual de Campinas, Hospital das Clínicas, São Paulo, Brasil

Rubens Antonio Silva   rubensantoniosilva@gmail.com
Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças,
São Paulo, Brasil

Patrícia Carla dos Santos   patcarla.st@gmail.com
Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, Distrito Federal, Brasil

Sabrina Toffoli Leite   stoffoli@ufj.edu.br
Universidade Federal de Jataí, Unidade de Ciências da Saúde, Goiás, Brasil

Sandra Sayuri Nagaki   snagaki@saude.sp.gov.br
Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças,
Centro de Vigilância Epidemiológica, São Paulo, Brasil

Tatiana Ribeiro de Campos Mello   tatianar@umc.br
Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, São Paulo, Brasil

Coordenação editorial e projeto gráfico

Daniel Cherubim Pegoraro   dpegoraro@saude.sp.gov.br

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças,
Centro de Produção e Divulgação Científica, São Paulo, Brasil

Diagramação e revisão

Marcos Rosado  mrosado@saude.sp.gov.br

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças,
Centro de Produção e Divulgação Científica, São Paulo, Brasil

Coordenação do Portal de Revistas Científicas SES-SP Sistema OJS - Open Journal System

Eliete Candida de Lima Cortez   ecortez@saude.sp.gov.br

Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde (CCTIES), Coordenadoria de Ciência,
São Paulo, Brasil

Lilian Nunes Schiavon   bvs-ric@saude.sp.gov.br

Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde (CCTIES), Coordenadoria de Ciência,
São Paulo, Brasil

Renan Matheus Predasoli   rpredasoli@saude.sp.gov.br

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças,
Centro de Documentação, São Paulo, Brasil

Editorial

No ano de 2025, o Boletim Epidemiológico Paulista (BEPA) fortaleceu a sua identidade como publicação técnico-científica, atuando como importante canal de divulgação científica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. A edição permanente do BEPA contou com mais de dez publicações em 2025, distribuídas entre artigos originais, informes epidemiológicos e relatos de experiência, que abordam temas de relevância para a saúde pública, com enfoques epidemiológico, sanitário e ambiental, aplicados ao contexto de políticas públicas, à prática dos serviços e à gestão em saúde.

Destaca-se, ainda, a edição especial do BEPA - Vigilância em Saúde em Movimento (VIMSP), exclusiva para a publicação e divulgação dos anais do evento: 265 resumos científicos e relatos técnicos foram apresentados ao longo do encontro. Assim, foram publicados ao todo 278 trabalhos em 2025, configurando o maior volume editorial já publicado pelo periódico, o que fortalece o diálogo entre pesquisa, gestão e prática profissional no SUS.

Nesse cenário, o BEPA reafirma seu compromisso com a excelência editorial, a ética na comunicação científica, a transparência dos processos e a ampla disseminação de informações qualificadas em saúde pública. Ao mesmo tempo, projeta para 2026 o fortalecimento de sua atuação como espaço estratégico de integração entre produção científica e vigilância em saúde, ampliando a diversidade temática, a participação de diferentes territórios e o diálogo interdisciplinar.

Convidamos os leitores a explorar a edição de 2025 e a acompanhar as próximas publicações, que seguirão contribuindo para a reflexão crítica, a inovação nas políticas públicas e o aprimoramento contínuo das ações de saúde no Estado de São Paulo.

Regiane Cardoso de Paula

Editora-chefe do BEPA | Coordenadora da CCD/SES-SP

Sumário

■ Artigos originais

Elucidação de um surto epidêmico em instituição escolar: detecção de oocistos de <i>Toxoplasma gondii</i> em água de retrolavagem de filtro	9
Intoxicação coletiva por mercúrio elementar: investigação e ações de controle ambiental e tratamento	21
Avaliação do desempenho de dois kits de ensaio imunoenzimático (ELISA) para o diagnóstico de cisticercose	39
Fluoretação da água destinada ao consumo humano na região noroeste do estado de São Paulo: 13 anos de heterocontrole	57
Avaliação da completude e consistência dos dados de notificação da sífilis congênita no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, Tocantins, Brasil: estudo descritivo, 2017-2021	77
Rapidez diagnóstica na detecção de carbapenemases como estratégia de políticas públicas no controle e prevenção de infecção hospitalar	91
Qualidade biológica da água destinada à terapia renal substitutiva para pacientes internados em UTI no período de Pandemia pelo vírus SARS-CoV-2	172
Análise da efetividade do uso de coleiras impregnadas com inseticida a 4% para o controle da leishmaniose visceral em Mariápolis (SP)	185
Elucidação de um surto de histoplasmose: a importância dos ensaios sorológicos na ausência de evidências micológicas	200
Perfil epidemiológico dos casos de sífilis congênita em um município de São Paulo, São Paulo, Brasil	219
Perfil epidemiológico das intoxicações por medicamentos na região da Baixa Mogiana: análise de dados do Sinan (2013-2022)	236

■ Informe epidemiológico

Análise epidemiológica do crescimento do uso de canabinoides sintéticos no município de São Paulo	252
---	-----

■ Relato de experiência

Canabidiol para usuários do SUS: desafios e possibilidades para a assistência farmacêutica nos estados brasileiros)	266
---	-----

Artigo original

Qualidade biológica da água destinada à terapia renal substitutiva para pacientes internados em UTI no período de Pandemia pelo vírus SARS-CoV-2

Biological quality of water intended for renal replacement therapy for patients admitted to the ICU during the SARS-CoV-2 virus pandemic

Ellen Gameiro Hilinski^[1] , Adriana Aparecida Buzzo Almodovar^[2] ,
Márcia Liane Buzzo^[3] 

^[1]Secretaria de Estado da Saúde, Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Adolfo Lutz, Núcleo de Ensaios Biológicos e de Segurança, São Paulo, São Paulo, Brasil.

^[2]Secretaria de Estado da Saúde, Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Adolfo Lutz, Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes, São Paulo, São Paulo, Brasil.

^[3]Secretaria de Estado da Saúde, Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Adolfo Lutz, Núcleo de Contaminantes Inorgânicos, São Paulo, São Paulo, Brasil

Autor para correspondência

Ellen Gameiro Hilinski

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

Instituição: Instituto Adolfo Lutz (IAL)

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, nº 355, CEP: 01246-000. São Paulo, São Paulo, Brasil

Como citar

Hilinski EG, Almodovar AAB, Buzzo ML. Qualidade biológica da água destinada à terapia renal substitutiva para pacientes internados em UTI no período de Pandemia pelo vírus SARS-CoV-2. BEPA, Bol. epidemiol. paul. 2025; 22: e41450. DOI: <https://doi.org/10.57148/bepa.2025.v.22.41450>

Primeira submissão: 23/12/2024 • Aceito para publicação: 17/02/2025 • Publicação: 27/05/2025

Editora-chefe: Regiane Cardoso de Paula

Resumo

Objetivo: O número de pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) com quadro de Insuficiência Renal Aguda (IRA) aumentou no período de pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2 em nível mundial, ocasionando sobrecarga no setor hospitalar. Este estudo avaliou a qualidade biológica da água tratada destinada a tratamento dialítico de pacientes internados em UTI, com relação aos parâmetros de bactérias heterotróficas, coliformes totais e endotoxinas bacterianas. **Métodos:** Foram comparados os resultados analíticos obtidos da qualidade biológica da água tratada destinada a pacientes internados em UTI com o quadro de IRA em tratamento de terapia substitutiva, nos períodos anterior e posterior à pandemia. **Resultados:** Os componentes relacionados aos ensaios de enumeração de bactérias heterotróficas, pesquisa de coliformes totais e endotoxinas bacterianas nas amostras de água tratada, em conformidade com os critérios de aceitação da legislação, situaram-se entre 90 a 97,7%, 97,1 a 100%, e 83,6 a 86,4%, respectivamente. **Conclusão:** Este estudo permitiu constatar a eficácia das ações, por parte das equipes técnicas, relacionadas à adequação da água destinada à terapia dialítica durante o período, proporcionando impacto positivo na saúde dos pacientes expostos ao tratamento. Além disso, o estudo visa estimular demais instituições quanto à implantação de programas contínuos de adequação de seus sistemas de tratamento de água.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, insuficiência renal aguda, UTI, diálise, qualidade da água.

Abstract

Objectives: The number of patients admitted to Intensive Care Units (ICUs) with Acute Renal Failure (ARF) increased during the pandemic caused by SARS-CoV-2 virus worldwide, causing overload in the hospital sector. This study evaluated the biological quality of water developed for dialysis treatment of patients admitted to ICUs, in relation to the parameters of heterotrophic bacteria, total coliforms and bacterial endotoxins. **Method:** The analytical results obtained from the biological quality of treated water intended for patients admitted to ICUs with ARF and that are undergoing replacement therapy treatment were compared in the periods before and after the pandemic. **Results:** The tests for enumeration of heterotrophic bacteria, total coliforms and bacterial endotoxins in treated water samples, in accordance with the limitation criteria of the legislation, yielded values ranging from 90 to 97.7%, 97.1 to 100%, and 83.6 to 86.4%, respectively. **Conclusion:** This study helped to improve the effectiveness of technical teams' actions in purifying water that was damaged during dialysis therapy, providing a positive impact on the health of patients exposed to the treatment. In addition, the study aims to encourage many institutions to implement ongoing programs to adapt their water treatment systems.

Keywords: SARS-CoV-2, acute kidney injury, ICU, dialysis, water quality.

Introdução

A rápida expansão da doença infecciosa ocasionada durante a pandemia pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19) em 2020 (Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional/ESPII)¹ vem provocando grande impacto na Saúde Pública. A magnitude e a evolução desta enfermidade estão associadas principalmente à síndrome respiratória aguda grave, que resulta em altas taxas de morbimortalidade em nível mundial e sobrecarga no setor hospitalar.²

Devido à crescente disseminação deste agravo, as instituições de saúde locais, mais suscetíveis à ocorrência de contaminações e infecções, agilmente implementaram novos protocolos de controle e desinfecção como conduta de enfrentamento do COVID-19, com o objetivo de prevenir e bloquear as principais formas de transmissão aos pacientes e profissionais de saúde.^{3,4}

Diante deste cenário pandêmico, o atendimento aos pacientes críticos portadores de doença renal, submetidos regularmente aos procedimentos de hemodiálise, foi impactado. Com relação ao atendimento de pacientes com quadro de insuficiência renal aguda (IRA), sob tratamento em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), foi evidenciado o aumento do número de sessões dialíticas frente a períodos anteriores.^{5,6}

Nestas modalidades de terapia renal substitutiva, durante as quais a substituição parcial da função do rim visa abrandar a evolução do quadro clínico, os pacientes são expostos a volumes expressivos de água tratada em cada sessão para correção das anormalidades metabólicas, depuração das toxinas e restabelecimento do equilíbrio hidroeletrólítico do organismo.^{7,8}

A água tratada utilizada nos processos dialíticos tem sido uma potencial fonte de patógenos para estes grupos de pacientes, visto que está frequentemente associada às bacteremias e às reações sistêmicas no organismo pela presença de altos níveis de endotoxinas e contagens microbianas. A presença de cianotoxinas e biofilmes persistentes no sistema de tratamento da água, quando não monitorado e sanitizado de forma frequente, resultam na obtenção de um insumo com padrão microbiológico inferior ao preconizado pela regulamentação sanitária.⁹

O monitoramento da qualidade do processo de obtenção deste tipo de água torna-se, portanto, ferramenta imprescindível para a redução e/ou eliminação da contaminação microbiológica potencialmente presente no fluido de diálise, com consequente impacto na redução dos fatores responsáveis pelo alto risco de infecções que podem acometer estes pacientes.^{10,11}

Diante do exposto, e considerando o aumento no número de intervenções dialíticas evidenciado no período de pandemia mundial pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19) em pacientes internados em UTI com quadro de IRA, o presente estudo teve como objetivo avaliar a qualidade biológica da água tratada qualificada para tratamento dialítico à beira leito, em um ambiente intra-hospitalar, com relação aos parâmetros de enumeração de bactérias heterotróficas, pesquisa de coliformes totais e determinação de endotoxinas bacterianas, durante o período compreendido entre fevereiro de 2019 e março de 2023, comparando o período anterior e posterior à pandemia.

Método

As amostras de água tratada para diálise foram coletadas entre fevereiro de 2019 e março de 2023, em ambiente hospitalar localizado no município de São Paulo. As coletas ocorreram em pontos contíguos a distintas máquinas portáteis, distribuídas em quatro marcas diferentes, utilizadas no tratamento de pacientes internados em leitos de UTI e que, durante o período de internação, apresentaram quadro de IRA. O estudo abrangeu o período anterior e posterior à pandemia ocasionada pelo COVID-19, ocorrida de março de 2020¹² a abril de 2022.¹³

Durante o período de estudo, foram avaliadas 170 amostras de água tratada, com a realização de 494 ensaios, distribuídos da seguinte forma: 157 ensaios para a enumeração de bactérias heterotróficas, 168 para a pesquisa de coliformes totais e 169 para a determinação de endotoxinas bacterianas. A periodicidade, os pontos de coleta e as determinações dos ensaios efetuados em cada amostra de água tratada foram definidos pela instituição hospitalar.

Frascos específicos para cada um dos tipos de ensaios foram disponibilizados à unidade hospitalar previamente à data de coleta das amostras de água tratada para diálise. As coletas foram realizadas pelos profissionais do setor de UTI, previamente treinados para a execução desta atividade.

Os procedimentos de coleta, preservação, acondicionamento e transporte das amostras de água tratada seguiram as orientações definidas no Manual para Orientação – Análise de Água no Instituto Adolfo Lutz.¹⁴

Os métodos utilizados nas análises microbiológicas seguiram as recomendações descritas no Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater (APHA).¹⁵ As determinações de endotoxinas bacterianas foram realizadas conforme o método de coagulação em gel, descrito na Farmacopeia Brasileira.¹⁶

As enumerações de bactérias heterotróficas foram realizadas em duplicata pelo método de semeadura em profundidade, utilizando o ágar Reasoner's 2A, com as placas incubadas em posição invertida, em estufa bacteriológica a $35,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ por 48 horas. As colônias foram contadas com o auxílio de um contador de colônias após o período de incubação.

O teste qualitativo de presença-ausência de coliformes totais foi conduzido por meio do método de substrato enzimático cromogênico (Colilert®, Idexx Laboratories, Estados Unidos da América). Nesse processo, o reagente enzimático foi adicionado a 100 mL da amostra que, em seguida, foi incubada em estufa bacteriológica a $35,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ por 28 horas. A presença de coloração amarela, mais intensa que o comparador de coloração (Colilert®, Idexx Laboratories, Estados Unidos da América), indicou a presença de coliformes totais.

O teste de endotoxinas bacterianas foi realizado com amostras diluídas (1:2 v/v). A sensibilidade do reagente Limulus Amebocyte Lysate (LAL) (Charles River) foi de 0,125 UE/mL. As diluições da amostra e do padrão controle de endotoxina (Charles River) foram preparadas para cada ensaio utilizando-se água reagente LAL (Charles River). O teste foi conduzido em duplicata, adicionando-se 100µL da amostra diluída a 100µL do reagente LAL. Os tubos foram incubados em banho a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ por 60 ± 2 minutos. O teste foi considerado positivo quando, após o período de incubação, foi observada a formação de gel firme no fundo do tubo após inversão de 180°C .

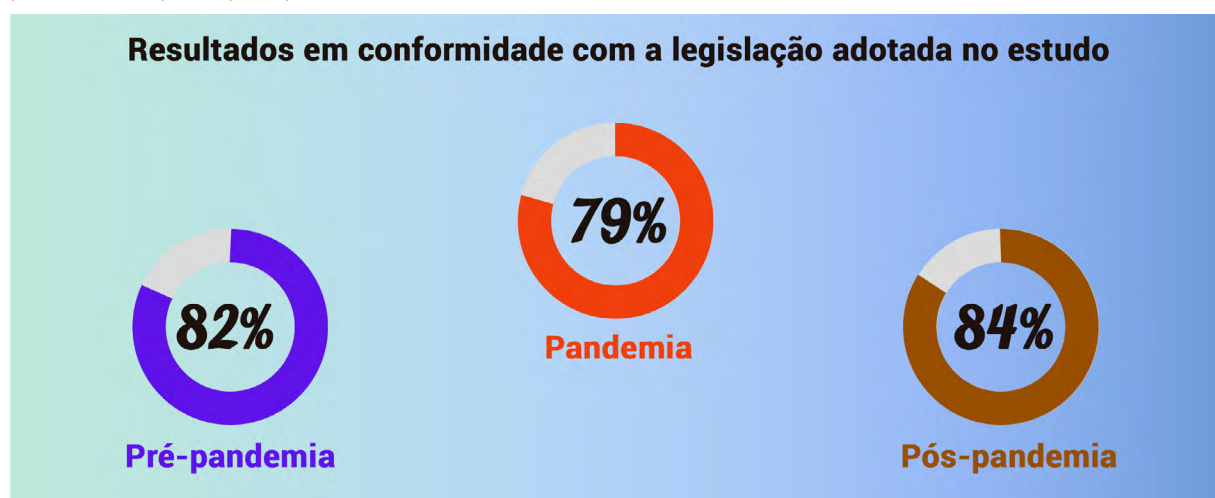
Os parâmetros investigados foram comparados com os limites máximos, referentes aos requisitos de boas práticas de funcionamento para os serviços de diálise destinados ao atendimento de pacientes renais crônicos,⁹ permitidos em legislação, a qual recomenda os valores máximos de 100 UFC/mL para enumeração de bactérias heterotróficas, 0,25 UE/mL para endotoxinas bacterianas e a ausência de coliformes totais em 100 mL de amostra. Este dispositivo legal foi adotado devido a não haver legislação específica para padrão de qualidade da água tratada empregada em procedimento de terapia renal substitutiva de pacientes internados em UTI.

Para avaliar se houve diferenças estatisticamente significativas entre os períodos estudados de pré-pandemia e pandemia, e entre a pandemia e o pós-pandemia, foi adotado o teste qui-quadrado de Pearson, para um intervalo de confiança (IC) de 95%, aplicando uma tabela 2X2. Como hipótese nula foi empregado o pressuposto de que o padrão de qualidade da água tratada não diferiu entre os períodos estabelecidos para estudo; para a hipótese alternativa foi utilizado o pressuposto de que o padrão de qualidade da água tratada diferiu entre os períodos avaliados.

Resultados

A avaliação do padrão de qualidade da água tratada empregada em procedimento de terapia renal substitutiva de pacientes internados em UTI foi expressa pelas porcentagens obtidas em conformidade com a legislação nos períodos de pré-pandemia, pandemia e pós-pandemia, com todos os ensaios laboratoriais (enumeração de bactérias heterotróficas, pesquisa de coliformes totais e determinação de endotoxinas bacterianas) atendendo aos limites máximos permitidos em legislação,⁹ conforme ilustrado no Gráfico 1.

Gráfico 1. Resultados obtidos em conformidade com a legislação⁹ para todos os ensaios laboratoriais realizados em amostras de água tratada destinada a pacientes internados em UTI hospitalar, nos períodos de pré a pós-pandemia.



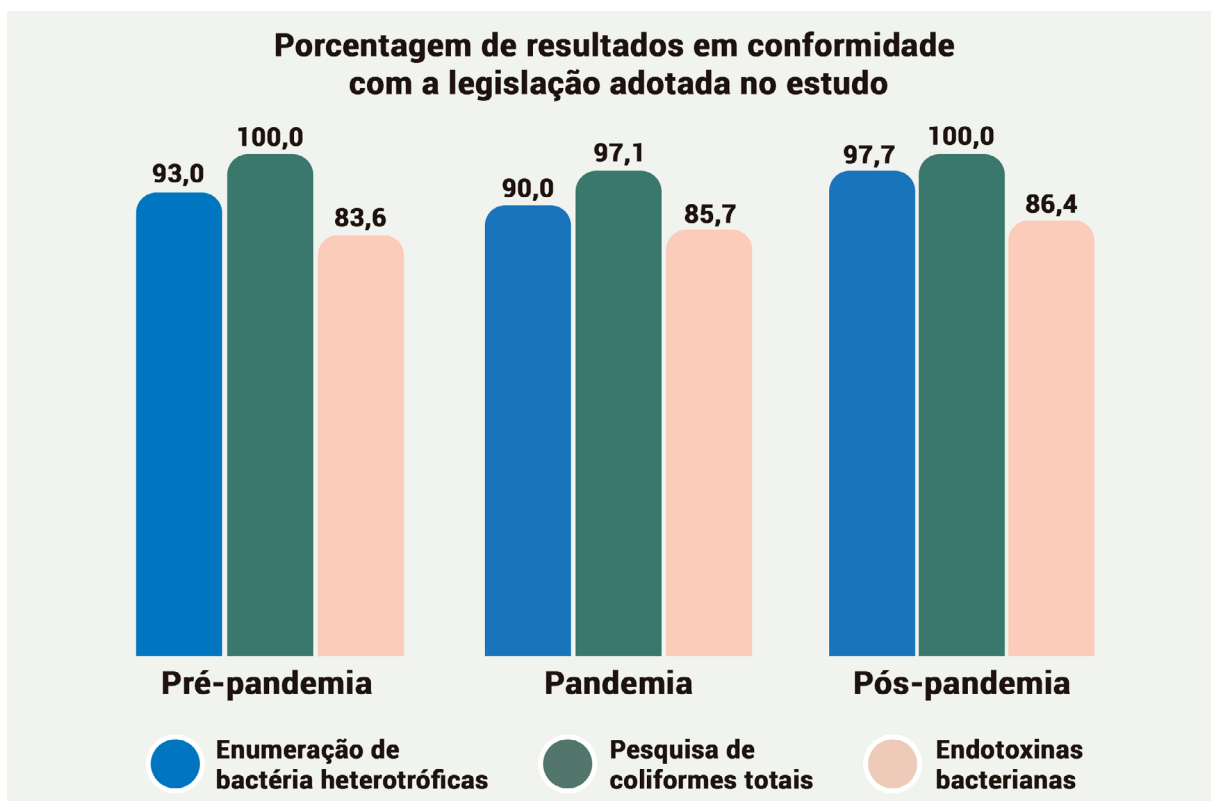
Fonte: elaborado pelos próprios autores.

O Gráfico 1 revela que os resultados obtidos, quando todos os ensaios foram concordantes com os limites estabelecidos na legislação⁹ para os ensaios de enumeração de bactérias heterotróficas, pesquisa de coliformes totais e determinação de endotoxinas bacterianas em água tratada destinada a pacientes internados e submetidos a tratamento dialítico, situaram-se na faixa entre 79,0 e 84,0%.

Em complemento, a análise entre os períodos estudados demonstrou que o valor de p obtido (0,62) no teste qui-quadrado de Pearson empregado nos dados dos períodos pré-pandemia versus pandemia foi superior ao nível de significância de 0,05. Conclusão semelhante foi obtida após a avaliação dos dados dos períodos pandemia versus pós-pandemia, tendo em vista que o valor de p obtido (0,47) no teste qui-quadrado de Pearson também foi superior ao nível de significância de 0,05, ou seja, um intervalo de confiança de 95%. Estes dados comprovam que não houve diferença significativa no padrão de qualidade da água tratada produzida na unidade hospitalar em estudo entre os períodos de pré-pandemia e pós-pandemia.

Os resultados também foram avaliados de forma independente para os parâmetros enumeração de bactérias heterotróficas, pesquisa de coliformes totais e determinação de endotoxinas bacterianas, evidenciados no Gráfico 2.

Gráfico 2. Resultados obtidos em conformidade com a legislação⁹ para enumeração de bactérias heterotróficas, pesquisa de coliformes totais e determinação de endotoxinas bacterianas em amostras de água tratada destinada a pacientes internados em UTI hospitalar, nos períodos de pré a pós-pandemia.



Fonte: elaborado pelos próprios autores.

Nesse contexto, os resultados dos componentes relacionados aos ensaios das determinações de bactérias heterotróficas, coliformes totais e endotoxinas bacterianas nas amostras de água tratada no intervalo de estudo, que estão em conformidade com os critérios de aceitação da legislação,⁹ situaram-se nas faixas entre 90 a 97,7%, 97,1 a 100% e 83,6 a 86,4%, respectivamente (Gráfico 2).

Discussão

As elevadas porcentagens obtidas, que indicam resultados que estão dentro dos níveis previstos em legislação⁹ para as análises de enumeração de bactérias heterotróficas

(90 a 97,7%) e de pesquisa de coliformes totais (97,1 a 100%), podem ser atribuídas a estratégias e tecnologias apropriadas empregadas de forma mais eficiente pela unidade hospitalar na descontaminação da água tratada destinada a procedimentos dialíticos, minimizando contaminantes de origem microbiológica.

Dados semelhantes, com altos percentuais de resultados satisfatórios de contagem de bactérias heterotróficas¹⁷⁻²² e de coliformes totais^{17,18,20-25} também foram observados em literatura recente. A eficácia na remoção destes contaminantes biológicos durante o processo de tratamento da água pode ter sido atingida com a aplicação de tecnologias e condutas válidas de produção, como: trocas periódicas de filtros, membranas de osmose reversa e lâmpada de luz ultravioleta;^{19,22} purificação/desinfecção com aplicação de ozônio;^{26,27} entre outros protocolos.

Por outro lado, nos casos em que os resultados indicaram maiores índices de contaminantes biológicos, as variáveis resultantes para a obtenção de água tratada com menor qualidade podem estar relacionadas a aspectos como: inadequação da qualidade da água de alimentação;²⁸ características intrínsecas do sistema de tratamento e de distribuição da água;^{23,28} efeito sazonal,²⁸ podendo proporcionar o aumento do crescimento de contagem de bactérias heterotróficas²⁸ e emprego de práticas e de protocolos inadequados na gestão de produção da água.²⁹

Os resultados da determinação de endotoxinas bacterianas revelaram porcentagens de acordo com o parâmetro da legislação,⁹ na faixa de 83,6 a 86,4% nos períodos de pré a pós-pandemia, similares aos encontrados em literatura.^{17,28}

A literatura evidencia que o nível de endotoxinas bacterianas na água tratada para diálise pode estar relacionado a bactérias gram-negativas e seus produtos de degradação, sendo liberadas principalmente após o rompimento das bactérias intactas (morte, lise celular). As endotoxinas também estão relacionadas à potencial formação de biofilmes, que atuam como fontes constantes de bactérias, na superfície interna da tubulação do sistema de tratamento da água, os quais protegem os micro-organismos da desinfecção e dificultam sua remoção.^{23,24,26,28}

A porcentagem de resultados adequados de contagem de bactérias heterotróficas (90 a 97,7%), superiores aos de endotoxinas bacterianas (83,6 a 86,4%) no período de pré a pós-pandemia, reforça a adoção efetiva de procedimentos de desinfecção e retenção de possíveis contaminantes presentes no sistema de tratamento da água para diálise no ambiente hospitalar, objetivando a diminuição de incidência de micro-organismos e a formação de biofilmes, minimizando, portanto, a liberação de endotoxinas bacterianas no sistema.^{25,26}

Sendo assim, a porcentagem de resultados alcançados neste estudo, predominantemente em conformidade com a diretriz nacional e com a literatura investigada, revela que é possível verificar o sucesso da adoção de protocolos intensificados e eficazes, empregados tanto na limpeza e desinfecção do ambiente de UTI hospitalar, quanto no sistema de produção e distribuição da água destinada à terapia renal de pacientes.^{25,26}

Diante dos fatos evidenciados, considera-se de extrema importância a implementação e manutenção de programas contínuos de gestão da qualidade da água tratada destinada aos pacientes em tratamento dialítico internados em UTIs, por meio de indicadores relacionados ao estabelecimento de protocolos bem definidos para desinfecção dos sistemas de tratamento da água;^{23,24,26} a modernização dos sistemas produtores de água tratada para diálise;^{27,28} as manutenções preventiva e corretiva do sistema de tratamento da água, bem como o monitoramento contínuo da qualidade microbiológica da água, a qual deve atender os parâmetros preconizados em dispositivos legais;^{17,21,22,29} o erenciamento técnico do sistema de produção de água;^{21,22} a capacitação das equipes técnicas profissionais para o desenvolvimento dos protocolos de manutenção do sistema de obtenção de água e desinfecção,^{20,22} entre outros.

Conclusão

Os resultados obtidos da avaliação microbiológica (enumeração de bactérias heterotróficas e pesquisa de coliformes totais) e determinação de endotoxinas bacterianas em água tratada destinada à diálise de pacientes internados em UTI hospitalar apresentaram elevados níveis de conformidade frente aos valores máximos permitidos em legislação nacional, no período estudado.

A eficácia de ações delineadas pelas equipes técnicas, relacionadas à adequação do sistema de tratamento de água destinada à terapia dialítica durante o período desafiador vivenciado na pandemia, aponta para a importância de se estimular outras instituições a realizarem continuamente a adequação de seus sistemas de tratamento de água a padrões de qualidade aceitáveis, com consequente impacto positivo na saúde dos pacientes submetidos ao procedimento de terapia renal substitutiva.

Referências

1. World Health Organization (WHO). COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) global research and innovation forum [Internet]. Geneva: WHO; [acessado em 10 ago 2023]. Disponível em: [https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-\(pheic\)-global-research-and-innovation-forum](https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum)
2. Carvalho FLS, Passos MAN. As intercorrências causadas pelas comorbidades de pacientes renais agudos acometidos pela Covid-19. Revista JRG de Estudos Acadêmicos. 2022;5(11): 147-59. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7196588>
3. Amorim AVM, Nascimento LLL, Salustriano MBG. Medidas de desinfecção hospitalar contra a covid-19: uma revisão de literatura. Multidisciplinary Scientific Journal. 2022;12(05):24-34. <https://doi.org/10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/saude/desinfeccao-hospitalar>
4. Dourado HRCS, Silva MC, Amorim CF, Oliveira QFS, Cardoso JM. Organização de uma unidade de hemodiálise para o enfrentamento da Covid-19: um relato de experiência. Res, Soc Dev. 2021;10(9):e10610917844. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i9.17844>
5. Gallota C, Viana TG, Augusto FS, Genovese RE, Balda CA, Carneiro IA. Impacto inicial da pandemia pela covid-19 no perfil de atendimento aos pacientes críticos em hemodiálise. Cogit Enferm. 2023;28:e87467. <https://doi.org/10.1590/ce.v28i0.87467>
6. Silva DR. Living is very dangerous: dialysis in the pandemic. Braz. J. Nephrol. 2022;44(4):468-9. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-E008pt>
7. Ethgen O, Murugan R, Echeverri J, Blackowocz M, Harenski K, Ostermann M. Economic analysis of renal replacement therapy modality in acute kidney injury patients with fluid overload. Crit Care Explor. 2023. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000921>
8. Hu X, Yang M, Li X, Chen Y, Ouyang S, Li L. Knowledge, attitude, and practice of nephrologists on the decision for renal replacement therapy. BMC Public Health. 2023;23:654. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15530-0>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 11, de 13 de março de 2014. Dispõe sobre os requisitos de boas práticas de funcionamento para os serviços de diálise e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 14 mar 2014. Seção 1, Nº 50, p. 40-42. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=14/03/2014&jornal=1&pagina=40&totalArquivos=164>
10. Tai T, Yamamoto T, Yamaguchi K, Watanabe M, Tanaka H, Muraki Y, et al. Evaluation of the meropenem dosage and administration schedule in patients with bacteremia initial therapy. J Infect Chemother. 2023;29(8):749-53. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2023.04.004>
11. Kanamori H, Weber DJ, Flythe JE, Rutala WA. Waterborne outbreaks in hemodialysis patients and infection prevention. Open Forum Infect Dis. 2022;9(3):ofac058. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac058>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria Nº 188, de 3 de fevereiro de 2020. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) em decorrência da infecção humana pelo novo Coronavírus (2019-nCoV). Diário Oficial da União. Brasília, DF, 04 fev 2020. Seção 1 – Extra(24A):1. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=04/02/2020&jornal=600&pagina=1>

13. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria GM/MS Nº 913, de 22 de abril de 2022. Declara o encerramento da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em decorrência da infecção humana pelo novo coronavírus (2019-nCoV) e revoga a Portaria GM/MS nº 188, de 3 de fevereiro de 2020. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 04 fev 2020. Seção 1 – Extra(75E):1. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=22/04/2022&jornal=612&pagina=1>
14. Instituto Adolfo Lutz. Manual para Orientação – Análise de Água no Instituto Adolfo Lutz. Segunda Revisão, 2012. Disponível em: http://www.ial.sp.gov.br/resources/editorinplace/ial/2016_4_25/manual_de_colheita_de_agua.pdf?attach=true
15. American Public Health Association - APHA. (US) Standard methods for the examination of water and wastewater. 23ª ed. Washington, DC; 2017.
16. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Farmacopeia Brasileira. 2019. 6ª ed. v.1. 873 p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259143/Volume+I+Pronto.pdf/4ff0dfe8-8a1d-46b9-84f7-7fa9673e1ee1>
17. Suzuki MN, Fregonesi BM, Machado CS, Zagui GS, Kusumota L, Suzuki AK. Hemodialysis water parameters as predisposing factors for anemia in patients in dialytic treatment: application of mixed regression models. Biol Trace Elem Res. 2019;190:30-7. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1515-7>
18. Anversa L, Romani CD, Caria LS, Saeki EK, Nascentes GAN, Garbelotti M, et al. Quality of dialysis water and dialysate in haemodialysis centres: highlight for occurrence of non-fermenting gram-negative bacilli. J Appl Microbiol. 2022;132:3416-29. <https://doi.org/10.1111/jam.15470>
19. Kohan SMN, Mostafaii GR, Akbari H, Miranzadeh MB. Analyzing the quality of dialysis machines input water in hospitals of Kashan City, in 2019. J Environ Health Sustain Dev. 2022;7(3):1733-43. <https://doi.org/10.18502/jehsd.v7i3.10724>
20. Nwobodo U, Arodiwe E, Ijoma C, Ulasi I. Analysis of water used for haemodialysis in dialysis centres, South East Nigeria: how adequate? West Indian Med J. 2022;69 (8):578. <https://doi.org/10.7727/wimj.2015.464>
21. Shahriyari HA, Jalil AT, Sarizadeh G, Shodmonova ZR, Takdastan A, Kiani F et al. Association of the efficiency of hemodialysis instruments in the removal of microbial and chemical pollutant. Front Public Health. 2022;10:947782. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.947782>
22. Tawab MEAE, Arafa RAM, Helmy A, Daigham GES. Management of water quality in some dialysis centers between 1 april 2020 and 31 march 2021 in Cairo hospitals, Egypt. AJSR. 2023;7(7):85-102., <https://doi.org/10.21608/ajsr.2023.296409>
23. Morghad T, Hassaine H, Boutarfi Z, Gaouar S, Bellifa S, Meziani Z. Bacteriological water quality and biofilm formation in the treatment system of the hemodialysis unit in Tlemcen, Algeria. Semin Dial. 2020;33:394-401. <https://doi.org/10.1111/sdi.12898>
24. Jesus PR, Ferreira JAB, Carmo JS, Albertino SRG, Neto SAV, Santos LMG, Zamith HPS. Monitoramento da qualidade da água utilizada nos serviços de diálise móvel em unidades de tratamento intensivo no município do Rio de Janeiro. Braz J Nephrol. 2022;44(1):32-41. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0217>
25. Almodovar AAB, Hilinski EG, Buzzo ML. Panorama da qualidade biológica da água destinada ao tratamento dialítico em pacientes sob cuidados críticos em unidades de terapia intensiva. Rev Inst Adolfo Lutz. 2023;82:1-14,e39695. <https://doi.org/10.53393/rial.2023.v.82.39695>

26. Pathak N, Elan S, Devi S. Bacteriological quality of water in hemodialysis unit using ozone disinfection; a 12-year experience. J Renal Inj Prev. 2024; 13(1): e32154. <https://doi.org/10.34172/jrip.2023.32154>
27. Vaccari MIO. Technologies with ozone in hemodialysis: innovation and sustainability. Health and Society. 2024;4(1):301-23. <https://doi.org/10.51249/hs.v4i01.1907>
28. Humudat YR, Al-Naseri SK, Al-Fatlawy YF. Assessment of microbial contamination levels of water in hemodialysis centers in Baghdad, Iraq. Water Environ Res. 2020;92:1325-33. <https://doi.org/10.1002/wer.1329>
29. Berkache K, Medine D, Mahmoudi H, Bengharez Z, Amrane M. Variation in physico-chemical and bacteriological characteristics of dialysis water: a case study of eight hemodialysis centers. Desalination and Water Treatment. 2022;255:242-54. <https://doi.org/10.5004/dwt.2022.28347>

Contribuição dos autores

Todos os autores participaram ativamente da coleta de dados, elaboração e revisão final do manuscrito. Adriana Aparecida Buzzo Almodovar e Ellen Gameiro Hilinski: concepção e delineamento das análises laboratoriais; coleta, análise crítica e interpretação dos resultados obtidos. Márcia Liane Buzzo: análise crítica e interpretação dos resultados obtidos e elaboração da redação. Todos os autores foram responsáveis pela redação, revisão e aprovação final do texto.

Preprint

O manuscrito não foi previamente publicado em servidores preprint.

Aprovação dos autores

Os autores participaram efetivamente do trabalho, aprovam a versão final do manuscrito para publicação e assumem total responsabilidade por todos os seus aspectos, garantindo que as informações sejam precisas e confiáveis.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse de natureza política, comercial e financeira no manuscrito.

Financiamento

Os autores declaram que não houve fontes de financiamento.

Artigo original

Avaliação da completude e consistência dos dados de notificação da sífilis congênita no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, Tocantins, Brasil: estudo descritivo, 2017-2021

Evaluation of the completeness and consistency of congenital syphilis notification data in the notification disease information system, Tocantins, Brazil: descriptive Study, 2017 – 2021

Francisco das Chagas Teixeira Neto 

Secretaria de Estado de Saúde de Tocantins, Superintendência de Vigilância em Saúde, Gerência de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Palmas, Tocantins, Brasil

Autor para correspondência

Francisco das Chagas Teixeira Neto

E-mail: frateneto@yahoo.com.br

Instituição: Secretaria de Estado da Saúde de Tocantins

Endereço: Quadra ARSO 52 Alameda 23, no Plano Diretor Sul, CEP: 77016-045. Palmas, Tocantins, Brasil

Como citar

Teixeira Neto FC. Avaliação da completude e consistência dos dados de notificação da sífilis congênita no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, Tocantins: estudo descritivo, 2017-2021. BEPA, Bol. epidemiol. paul. 2025; 22: e41508. DOI: <https://doi.org/10.57148/bepa.2025.v.22.41508>

Primeira submissão: 27/03/2025 • Aceito para publicação: 21/07/2025 • Publicação: 29/07/2025

Editora-chefe: Regiane Cardoso de Paula

Resumo

Objetivo: analisar a completude e a consistência dos dados da notificação da sífilis congênita no Tocantins, Brasil, 2017–2021. **Métodos:** estudo descritivo epidemiológico, que utilizou exclusivamente dados secundários do Sistema de Informação de Agravos de Notificação, consultados através do sistema de acesso público Tabnet; analisou-se a completude (grau excelente quando incompletude <5%) e consistência (grau excelente de correlação $\geq 90\%$) dos dados, considerando-se a proporção de campos preenchidos e disponíveis para consulta. **Resultados:** entre 2017 a 2021 foram notificados 1.183 casos de sífilis congênita no Tocantins. Na amostra, a completude dos campos “ano de início do tratamento da mãe, mês de início do tratamento da mãe” foi muito ruim (40,9% de incompletude) e a consistência entre os todos os campos avaliados foi baixa. **Conclusão:** a amostra impede uma análise epidemiológica mais assertiva devido a sua baixa consistência e completude, dificultando qualquer processo decisório voltado ao enfrentamento do agravo que se baseie nela.

Palavras-chave: gestantes, recém-nascido, sífilis congênita, sistemas de vigilância em saúde, epidemiologia descritiva.

Abstract

Objective: To analyze the completeness and consistency of congenital syphilis notification data in Tocantins, Brazil, 2017–2021. **Methods:** Descriptive epidemiological study, using exclusively secondary data from the Notifiable Diseases Information System, which was accessed through the Tabnet public access system; the completeness (excellent degree when incompleteness <5%) and consistency (excellent degree if correlation $\geq 90\%$) of the data were analyzed, considering the ratio between the completed fields and those available for consultation. **Results:** Between 2017 and 2021, 1.183 cases of congenital syphilis were reported in Tocantins. In the sample, the completeness of the fields “mother's treatment start year and mother's treatment start month” was very low (40.9% incompleteness) and the consistency between all the evaluated fields was low. **Conclusion:** The data prevent a more assertive epidemiological analysis due to their low consistency and completeness, making difficult any decision-making process aimed at tackling the problem that is based on them.

Keywords: pregnant women, newborn, congenital syphilis, health surveillance systems, descriptive epidemiology.

Introdução

A sífilis é uma infecção bacteriana sistêmica causada pela *Treponema pallidum*, uma bactéria de alta patogenicidade e que não pode sobreviver por muito tempo fora do corpo humano.¹ Muito embora seja uma doença que remete aos primórdios da humanidade, representa até hoje um grave problema de saúde pública. A sua perpetuação com alta prevalência vem impactando a morbimortalidade, sobretudo fetal, em nosso país.²

Entre 2017 e 2021, foram notificados no Brasil 128.190 casos de sífilis congênita em menores de um ano de idade, sendo 1.183 destes casos no Tocantins, segundo dados do Sinan.³ A Organização Mundial da Saúde reconheceu que, apesar dos avanços em prevenção e tratamento, no escopo da estratégia global do setor da saúde para infecções sexualmente transmissíveis, persistem críticos problemas que podem comprometer o alcance dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável para 2030.⁴

Mesmo sendo de fácil diagnóstico e tratamento, a doença ainda impacta muito as taxas de morbimortalidade materna e infantil. No ano de 2023, a taxa de incidência da sífilis congênita no Brasil era de 9,9/1.000 nascidos vivos; na Região Norte era de 8,7/1.000 nascidos vivos; enquanto isso, no Tocantins esta taxa era de 17,8/1.000 nascidos vivos, a segunda maior do Brasil segundo dados do Ministério da Saúde.⁵

No Brasil, a notificação compulsória de sífilis congênita foi instituída por meio da Portaria nº 542, de 22 de dezembro de 1986 e realizada através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), possibilitando a consolidação dos dados para o cálculo dos indicadores que estratificam o cenário e o comportamento epidemiológico da doença, nortando todo o processo de tomada de decisão quanto a seu enfrentamento.

Conforme as Diretrizes de Avaliação de Sistemas de Vigilância do Centers for Disease Control and Prevention (CDC), os sistemas de vigilância em saúde pública devem proporcionar o uso eficiente de tempo e recursos.⁶ Para isso, devem produzir dados de qualidade e seguros, sobretudo quanto a sua completude e consistência.

Devido à alta magnitude e transcendência da doença no Tocantins, o sistema de vigilância da sífilis congênita estadual precisa efetivamente garantir o controle e mitigar o impacto da doença na morbimortalidade. Além disso, deve ser capaz de descrever o perfil epidemiológico a fim de identificar os determinantes que implicados nesta alta incidência e direcionar as ações de enfrentamento a serem implementadas.

Essa análise acontece a partir da crítica à completude de campos e à consistência entre dados de diferentes variáveis de notificação. O mau preenchimento da ficha de notificação, com dados incompletos ou inconsistentes, ou mesmo a baixa

representatividade demonstrada pelo banco, pode induzir análises – e respectivos resultados – de pouca confiabilidade.

Por isso, este estudo tem como objetivo analisar a completude e a consistência dos dados necessários à notificação da sífilis congênita no Tocantins, atestando a qualidade da informação produzida para o direcionamento dos investimentos financeiros, humanos, logísticos e operacionais de enfrentamento desta moléstia em nosso meio.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal descritivo, que utiliza dados secundários obtidos das notificações dos casos de sífilis congênita de residentes no estado do Tocantins, publicados no Sinan e consultados através do sistema de acesso público Tabnet entre 1º de janeiro de 2017 e 31 de dezembro de 2021 – um total de 1.183 notificações. A seleção do recorte de tempo para a análise levou em consideração os cinco últimos anos disponíveis para consulta na data de 11 de dezembro de 2023.

O estudo foi realizado no estado do Tocantins, situado na região Norte do Brasil. Conforme o último censo, em 2022 sua população era de 1.511.460 habitantes, com uma densidade demográfica de 5,45 habitantes por quilômetro quadrado e um índice de desenvolvimento humano considerado alto, de 0,731.⁷ O estado apresenta a segunda maior taxa de incidência de sífilis congênita do país, o que transforma a doença numa das principais prioridades da gestão estadual de saúde pública.

O critério de inclusão das variáveis analisadas foi a disponibilidade para consulta no sistema de consulta Tabnet. Todas as 16 variáveis essenciais/obrigatórias/complementares da Ficha de Investigação Individual disponíveis para consulta, conforme detalhado na [Tabela 1](#), foram elegíveis.

Tabela 1. Variáveis selecionadas para a análise de completude, consistência e representatividade dos registros de notificação da sífilis congênita, Tocantins, Brasil, 2017–2021.

Bloco	Nome da Variável	Critério
Dados Gerais	UF Notificação	Obrigatório
	Município de Notificação	Obrigatório
	Data do Diagnóstico	Obrigatório
Notificação Individual	Idade	Obrigatório
	Sexo	Obrigatório
	Raça/cor da pele	Essencial
Dados de Residência	Município de Residência	Obrigatório
Antecedentes Epidemiológicos da Mãe/Gestante	Faixa Etária da Mãe	Complementar
	Escolaridade da Mãe	Complementar
	Realizou Pré-Natal na Gestaçã	Complementar
	Diagnóstico de Sífilis Materna	Complementar
Tratamento da Gestante/Mãe	Ano do Início de Tratamento	Complementar
	Mês do Início de Tratamento	Complementar
	Tratamento do Parceiro	Complementar
Evolução	Classificação Final	Complementar
	Evolução	Obrigatório

Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2024.

A análise utilizou como base de dados as Fichas de Investigação Individual digitalizadas no Sinan, disponíveis via sistema Tabnet. A Ficha de Investigação Individual da sífilis congênita possui 65 variáveis, das quais, conforme o dicionário de dados do Sinan, versão 5.0, apenas 12 são consideradas essenciais, sendo as demais de preenchimento obrigatório ou complementares. São consideradas variáveis obrigatórias aquelas cujo não-preenchimento impossibilita a inclusão da notificação ou da investigação no sistema de informação. Em relação às variáveis essenciais, essas são as que, apesar de não serem obrigatórias, registram dados necessários à investigação do caso ou ao cálculo de indicador epidemiológico ou operacional.⁸

Os atributos avaliados foram a completude e a consistência. Na avaliação da completude, foram consideradas como incompletas todas as Fichas de Investigação Individual em que o campo avaliado apresentava a opção ignorado ou em branco. A completude de cada variável foi calculada pelo percentual de ignorados/em branco e classificada de acordo com o percentual de ignorados em: excelente (< 5%), boa (5% a 10%),

regular (10% a 20%), ruim (20% a 50%) e muito ruim (>50%).⁹ Feita a divisão entre o número de fichas cuja variável estava sem informação e o total delas, o quociente foi multiplicado por 100.

Em relação à consistência, sabemos que o nível de coerência de uma variável com outra é representado pela ausência de conflitos entre elas.¹⁰ Portanto, para esta avaliação, foram consideradas exclusivamente as variáveis complementares disponíveis, já que as variáveis obrigatórias e/ou essenciais não possuíam relações entre si que tornassem possíveis as análises.

A avaliação da coerência levou em consideração a existência de correlações entre as seguintes variáveis: realizou pré-natal nesta gestação/diagnóstico de sífilis materna; realizou pré-natal nesta gestação/parceiro tratado concomitantemente com a gestante; diagnóstico de sífilis materna/parceiro tratado concomitantemente com a gestante; e início de tratamento da gestante/parceiro tratado concomitantemente com a gestante.

Para a classificação da consistência, foi utilizado o parâmetro já amplamente validado na literatura, o qual atribui: excelente a percentuais de consistência iguais ou superiores a 90,0%; regular a percentuais de consistência situados entre 70,0% e 89,0%; e baixa a percentuais inferiores a 70,0%.¹¹

Para a realização do controle de viés foi garantida a exclusão de todas as notificações em duplicidade, com revisão das informações contidas na ficha excluída e inclusão, na notificação que permaneceu no banco, de algum dado que pudesse estar em falta. Para garantir uma boa representatividade da amostra, foi utilizada a totalidade do banco disponível e a revisão da fonte de dados.

Os dados obtidos foram compilados e exportados para o software de planilhas desenvolvido pela Microsoft Corporation, Microsoft Excel, versão 365. Em seguida a base foi migrada para o sistema EpiInfo versão 7.2.6.0, disponibilizado gratuitamente pelo CDC, onde foram realizadas as análises finais e a elaboração dos instrumentos gráficos.

Na análise descritiva, foi realizada a distribuição das frequências absolutas e proporcionais de todas as variáveis avaliadas. Tais frequências foram apresentadas na forma de tabelas.

Por se tratarem de dados secundários, com acesso aberto e anonimizados, não houve necessidade de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A avaliação cumpriu ainda todos os requisitos éticos, de acordo com o Art.1, parágrafo único, inciso V, da Resolução nº 510 de 07 de abril de 2016, que dispõe sobre o uso de bancos de dados em pesquisa, onde foram utilizados dados abertos de acesso irrestrito e sem possibilidade de identificação individual.¹²

Resultados

Entre 2017 e 2021, foram notificados 1.183 casos de sífilis congênita no Tocantins, sem a identificação de nenhuma duplicidade. Em 2018, registrou-se o maior número de notificações, 288 (24,34%), e o ano com menor número de casos notificados foi 2021, com 155 (13,1%).

Das 65 variáveis que constituem a Ficha de Investigação Individual da sífilis congênita, apenas 16 estavam disponíveis para consulta via Tabnet, fato que impossibilitou uma análise mais aprofundada da completude dos dados.

Todas as variáveis obrigatórias apresentaram excelente qualidade de completude. Além das variáveis obrigatórias, também foram classificadas com excelente nível de completude a variável essencial "raça/cor da pele" e as variáveis complementares "faixa etária da mãe", escolaridade da mãe", " realizou pré-natal", "diagnóstico de sífilis materna e classificação final". Por outro lado, as variáveis "ano de início do tratamento da mãe" e "mês de início do tratamento da mãe" apresentaram completude muito ruim, pois em 40,9% das fichas estes campos foram preenchidos como ignorado/em branco. Destaca-se ainda a completude da variável complementar "tratamento do parceiro", classificada como ruim, por apenas 77,4% das notificações do banco possuírem este campo preenchido, conforme detalhado na Tabela 2.

Tabela 2. Classificação da completude, por variável, da Ficha de Investigação Individual de sífilis congênita, Tocantins, Brasil, 2017–2021.

Variáveis	(%) preenchimento	Classificação
Obrigatórias		
Data Diagnóstico	100,0	Excelente
Unidade Federação Notificação	100,0	Excelente
Idade	100,0	Excelente
Sexo	99,6	Excelente
Município de Notificação	100,0	Excelente
Município de Residência	100,0	Excelente
Evolução	99,0	Excelente
Essencial		
Raça/Cor da Pele	95,8	Excelente
continua		

Complementar

Faixa Etária da Mãe	98,2	Excelente
Escolaridade da Mãe	99,7	Excelente
Realizou Pré-Natal	97,5	Excelente
Diagnóstico de Sífilis Materna	99,3	Excelente
Ano de Início do Tratamento da Mãe	59,1	Muito Ruim
Mês de Início do Tratamento da Mãe	59,1	Muito Ruim
Tratamento do Parceiro	77,4	Ruim
Classificação Final	100,0	Excelente

Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2024.

Em relação à análise de consistência, observamos um percentual baixo de coerência, apenas 64% (n=705), entre as variáveis "realizou pré-natal" e "diagnóstico de sífilis materna", ou seja, do total de 1.094 de notificações de SC nas quais afirma-se a realização de pré-natal, somente em 697 foi informada a realização de diagnóstico da sífilis (Tabela 3).

Tabela 3. Percentual de coerência entre as variáveis relacionadas e a classificação de consistência total, Tocantins, Brasil, 2017–2021.

Variáveis relacionadas	Total de Fichas	Fichas coerentes (%)	Classificação da consistência
Realizou Pré-Natal/Diagnóstico de Sífilis Materna	1.094	64 (n=705)	Baixa
Realizou Pré-Natal/Parceiro Tratado	1.094	13 (n= 141)	Baixa
Diagnóstico de Sífilis Materna/Parceiro Tratado	1.175	12 (n= 141)	Baixa
Início de Tratamento da Gestante/Parceiro Tratado	700	17 (n= 119)	Baixa

Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2024.

Quanto à coerência entre as variáveis "realizou pré-natal" e "parceiro tratado concomitantemente com a gestante", o percentual de consistência observado foi de apenas 13%, considerado baixo, pois somente 141 notificações das 1.094 que registraram a realização de pré-natal também registraram a realização do tratamento concomitante do parceiro.

Ao compararmos as variáveis "diagnóstico de sífilis materna" e "parceiro tratado concomitantemente com a gestante", o percentual de coerência ainda é mais alarmante,

pois verificamos que, das 1.175 Fichas de Investigação Individual que registraram diagnóstico de sífilis materna, apenas 142 também registraram tratamento do parceiro (12% de correlação).

Outra grave incoerência encontrada foi a constatação de que apenas 17% (n=119) das fichas que registraram dados relativos ao início do tratamento da gestante também informaram o tratamento de seu parceiro sexual. Quanto à variável início de tratamento da gestante, identificou-se, ainda, que em 3% (n=31) das Fichas de Investigação Individual a data de início do tratamento da gestante foi anterior ao diagnóstico da sífilis materna, o que compromete a veracidade da informação.

Conforme o critério definido para a avaliação final do atributo qualidade dos dados, podemos afirmar que o sistema de vigilância da SC no estado do Tocantins referente aos anos de 2017 a 2021 mostrou-se de baixa qualidade, pois, das oito variáveis complementares disponíveis para análise, nenhuma alcançou o conceito de excelente/bom em ambos os critérios considerados (completude e consistência).

Se considerarmos apenas o critério da completude, observamos que 37,5% das variáveis complementares (n=3) alcançaram classificação muito ruim ou ruim, e se considerarmos isoladamente o critério consistência, o cenário é ainda pior, pois 100% (n=4) das relações analisadas entre as variáveis disponíveis demonstraram consistência baixa.

Discussão

Considerando-se os critérios avaliados no presente estudo, a partir dos registros dos casos de sífilis congênita no Sinan, no estado do Tocantins, no período entre 2017 e 2021, observou-se que, quanto à completude, a classificação excelente foi alcançada por todas as variáveis obrigatórias e essenciais. Quanto à consistência, o estudo demonstrou que existem graves problemas relacionados a ela, haja vista que todas as correlações entre variáveis realizadas alcançaram classificação baixa, o que enfraquece consideravelmente a qualidade de qualquer informação que se baseie nestes dados.

As limitações do estudo referem-se à procedência dos dados analisados, obtidos a partir do sistema Tabnet, onde estão disponíveis apenas 16 das 65 variáveis presentes na Ficha de Investigação Individual da sífilis congênita, e à sua atualização, que carece de maior agilidade. Além disso, fontes secundárias podem conter dados imprecisos devido a subnotificações e inadequações no preenchimento dos registros e formulários.

Na análise das médias de completude, observamos que a classificação excelente foi alcançada por 100% das variáveis obrigatórias e essenciais, resultado similar àqueles encontrados em Natal e no Rio Grande do Norte (completude acima de 95% quanto às

variáveis obrigatórias).¹³ Estas altas completitudes no preenchimento dos campos obrigatórios e essenciais divergem das encontradas em estudo feito no Rio de Janeiro,¹⁴ onde a classificação excelente foi alcançada apenas por 51,7% das fichas; em relação às variáveis complementares, apenas 62% alcançaram a classificação excelente no Rio de Janeiro.

Em outra publicação similar do estado do Rio de Janeiro, que utilizou o mesmo método de avaliação do atributo completude, entre as variáveis com maior percentual de ignorados destacam-se o "tratamento do parceiro", com valor máximo em 2020 de 74,15%, seguido da "cor/raça" e da "escolaridade maternas", ambas com variação de 25 a 50%. No que se refere aos escores de completude, os únicos campos com preenchimento excelente foram "evolução do caso" e "idade do diagnóstico". O "tratamento do parceiro" foi o único com grau de completude muito ruim durante o período estudado, nos anos de 2018 a 2020. Os demais campos distribuíram-se entre graus de completude regular e ruim.¹⁵

Podemos inferir que o maior índice de completude das variáveis obrigatórias é resultado da necessidade de se preencherem todos os campos antes de se prosseguir com o preenchimento da Ficha de Investigação Individual; isso não ocorre com os campos identificados como complementares. Por vezes, podemos estimar que o preenchimento inadequado das Fichas de Investigação Individual também esteja associado à quantidade de campos presentes, à não obrigatoriedade do preenchimento de alguns campos e ao excesso de formulários a serem preenchidos nos serviços de saúde.¹⁶

Quanto à consistência, o estudo mostrou que existem graves problemas relacionados a ela, haja vista que, considerando-se todas as correlações feitas, em 100% delas a classificação da consistência foi baixa. Destacamos, por exemplo, que, das gestantes que realizaram acompanhamento pré-natal, apenas 64% tiveram o diagnóstico da sífilis durante tais consultas. A perda de um diagnóstico precoce está de acordo com um estudo realizado em seis outros estados do Brasil (Amazonas, Ceará, Distrito Federal, Espírito Santo, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul) e que, com exceção do Rio Grande do Sul, também identificou que a maioria dos diagnósticos da sífilis ocorreram tardiamente, sendo realizados somente na maternidade. Na Bahia, encontram-se também percentuais muito baixos, em torno de 50%, de diagnósticos da sífilis realizados durante o acompanhamento pré-natal.¹⁶

As inconsistências relacionadas ao diagnóstico se repetem quando avaliamos os dados do tratamento. Notou-se que em 3% das Fichas de Investigação Individual a data de início do tratamento da gestante foi informada como anterior ao próprio diagnóstico da doença. Tal inconsistência também foi apontada em estudo feito no Piauí, onde o tratamento das gestantes com sífilis foi classificado como inadequado na maioria dos casos, 72,28 %, enquanto 19,52% deste público não o realizaram. Apesar disso, o diagnóstico de sífilis foi realizado em 45,3% dos casos durante o pré-natal.¹⁷

Quanto às notificações que informaram tratamento da gestante, apenas 17% informaram terem tratado o parceiro, realidade similar à encontrada em estudos no Rio de Janeiro (7,9%) e Amazonas (19%).¹⁸ Já em pesquisa feita em Minas Gerais, o percentual de parceiros tratados foi de 29%.¹⁹

Muito embora a qualidade dos dados quanto à sua completude possa ser avaliada como boa, pois 81% (13) das variáveis foram classificadas como excelentes, sua consistência compromete esta avaliação, haja vista que em 100% das correlações feitas a consistência alcançada foi baixa.

Assim, o sistema de vigilância da SC no estado do Tocantins não se mostrou capaz de nortear o processo de tomada de decisões, dado o alto índice de inconsistências que comprometem qualquer argumentação sólida que possa emergir de seus dados.

As desigualdades no acesso e a baixa qualidade do pré-natal explicariam, em alguma medida, a maior exposição das crianças de classes menos privilegiadas à sífilis congênita.¹⁶ Porém, os dados coletados e analisados nesta pesquisa são insuficientes para caracterizar um perfil epidemiológico das gestantes ou dos recém nascidos acometidos por sífilis congênita no estado.

Conclusão

Foram identificados graves problemas no momento da notificação da doença, relacionados à consistência entre as variáveis preenchidas, atributo imprescindível para se alcançar qualidade dos dados e para que sejam aplicados à elaboração de argumentação científica que possa nortear ações futuras.

Sabemos que a construção de informações sólidas e verossímeis depende da fidedignidade e da qualidade dos dados que as balizam. Logo, um banco frágil, incompleto e inconsistente compromete integralmente as etapas subsequentes do ciclo de vigilância e impossibilita a utilização de qualquer argumento construído a partir desta base.

O monitoramento e a avaliação sistemática da completude e da consistência dos dados nas fichas de notificação, assim como ações corretivas e educativas voltadas à qualificação dos profissionais notificadores e alimentadores do sistema Sinan, confirmam-se como atividades necessárias e urgentes à vigilância epidemiológica da sífilis congênita no estado do Tocantins.

Referências

1. Ministério da Saúde (BR). Guia de Vigilância em Saúde. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022.
2. Brito JS, Tavares M, Garcia IS, Lisboa PHM, Reis CGC, Faria PPR, et al. Sífilis: a história de um desafio atual. Uniatenas. 2019;11(3):1-10.
3. Ministério da Saúde (BR). Boletim Epidemiológico da Sífilis. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022.
4. Ramos Jr, AN. Persistência da sífilis como desafio para a saúde pública no Brasil: o caminho é fortalecer o SUS, em defesa da democracia e da vida. Cad Saúde Pública. 2022;38(5): 1-6.
5. Ministério da Saúde (BR). Boletim Epidemiológico da Sífilis. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2024.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. MMWR Recomm Rep. 2001;50:1-51.
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Cidades: 2024 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2024. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/to/panorama>
8. Ministério da Saúde (BR). Ficha de Notificação/Investigação da Sífilis Congênita. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2023.
9. Romero DE, Cunha CB. Avaliação da qualidade das variáveis socioeconômicas e demográficas dos óbitos de crianças menores de um ano registrados no Sistema de Informações sobre Mortalidade do Brasil (1996/2001). Cad Saúde Pública. 2006;22(3):673-84.
10. Mendes MS, Oliveira ALS, Schindler HC. Avaliação da completude, consistência e não duplicidade dos dados de notificação da hanseníase no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, João Pessoa, Paraíba: estudo descritivo, 2001-2019. Epidemiol Serv Saúde. 2023;32(2):1-12.
11. Abath MDB, Lima MLC, Silva MCM, Silva Júnior AG, Santos GB, Lima KC. Avaliação da completude, da consistência e da duplicidade de registros de violências do Sinan em Recife, Pernambuco, 2009-2012. Epidemiol Serv Saúde. 2014;23(1):131-42.
12. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução n. 510 de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais [Internet]. Diário Oficial da União. 2016 abr 7. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>
13. Teixeira KKS. Qualidade dos dados, oportunidade e representatividade do sistema de vigilância epidemiológica de sífilis congênita [trabalho de conclusão de curso]. Natal (RN): Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2022.
14. Pereira MEFL. Avaliação da cobertura e completude das notificações de sífilis congênita no município do Rio de Janeiro, 2016–2020 [dissertação]. Rio de Janeiro (RJ): Fundação Oswaldo Cruz; 2023.
15. Paiva MFCM, Fonseca SC. Sífilis congênita no Município do Rio de Janeiro, 2016–2020: perfil epidemiológico e completude dos registros. Rev Fac Med Ribeirão Preto Univ São Paulo.

2023;56(1):2-11.

16. Soares MAS, Aquino R. Completude e caracterização dos registros de sífilis gestacional e congênita na Bahia, 2007–2017. *Epidemiol Serv Saúde*. 2021;30(4):1-11.
17. Ferreira HRP, Pereira RA, Oliveira JG, Ferreira ARS, Lima KMS, Cavalcante SM. Análise dos casos de sífilis gestacional e congênita no estado do Piauí entre os anos de 2008 e 2018. *Rev Bras Ciênc Saúde*. 2022;26(2):131-42.
18. Saraceni V, Pereira GF, Silva AR, Miranda AE, Domingues RMSM, Szwarcwald CL, et al. Vigilância epidemiológica da transmissão vertical da sífilis: dados de seis unidades federativas no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:1-8.
19. Gomes FT, Souza MJ, Queiroz MLA, Carvalho SS, Costa LFC. Perfil epidemiológico dos casos de sífilis congênita no estado de Minas Gerais no período de 2007 a 2017. *Sci Plena*. 2020;16(3):1-10.

Contribuição dos autores

O autor aprova a versão final do manuscrito e é responsável por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

Preprint

O manuscrito não foi previamente publicado em servidores preprint.

Aprovação dos autores

O autor participou efetivamente do trabalho, aprova a versão final do manuscrito para publicação e assume total responsabilidade por todos os seus aspectos, garantindo que as informações sejam precisas e confiáveis.

Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesse de natureza política, comercial e financeira no manuscrito.

Financiamento

Os autor declara que não houve fontes de financiamento.

Artigo original

Rapidez diagnóstica na detecção de carbapenemases como estratégia de políticas públicas no controle e prevenção de infecção hospitalar

Rapid diagnostic detection of carbapenemases as a public policy strategy for the control and prevention of hospital infections

Ana Beatriz Nascimento Costa^[1], Ana Carolina Cavalcante Tiburcio^[1], Akemi Oshiro Guirelli^[1], Andréia Moreira dos Santos Carmo^[1], Vilma dos Santos Menezes Gaiotto Daros^[1], Ivana Barros de Campos^[1], Jaqueline Maria Lima Gerbase^[3], Maria Edvania Ferreira Teodoro^[3], Murilo Carlos Britto^[3], Murillo Magalhães Rocha^[3], Carlos Henrique Camargo^[2], Amanda Yaeko Yamada^[2], Daniel de Sena Miranda^[2], Alice Siniauskas^[4], Bárbara Albares^[4], Christiane Priscile Salvador^[4], Maria Solange Duarte Soares^[4], Maria Cecilia Cergole-Novella^[1]

^[1]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Adolfo Lutz, Laboratório de Bacteriologia, Santo André, São Paulo, Brasil

^[2]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Adolfo Lutz, Centro de Bacteriologia, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[3]Hospital de Clínicas Dr. Radamés Nardini, Mauá, São Paulo, Brasil

^[4]Laboratório Biomega Medicina Diagnóstica, São Paulo, São Paulo, Brasil

Autor para correspondência

Maria Cecilia Cergole Novella

E-mail: maria.novella@ial.sp.gov.br

Instituição: Instituto Adolfo Lutz (IAL)

Endereço: Av. Ramiro Coleone 240, Vila Dora, CEP: 09040-160. Santo André, São Paulo, Brasil

Como citar

Costa ABN, Tiburcio ACC, Guirelli AO, Carmo AMS, Daros VSMG, Campos IB et al. Rapidez diagnóstica na detecção de carbapenemases como estratégia de políticas públicas no controle e prevenção de infecção hospitalar. BEPA, Bol. epidemiol. paul. 2025; 22: e41456.

DOI: <https://doi.org/10.57148/bepa.2025.v.22.41456>

Primeira submissão: 20/01/2025 • Aceito para publicação: 14/08/2025 • Publicação: 10/09/2025

Editora-chefe: Regiane Cardoso de Paula

Resumo

Introdução: Resistência bacteriana é uma ameaça global associada a surtos hospitalares que resulta em aumento de morbidade, mortalidade, tempo de internação e custos no tratamento do paciente. Os desafios terapêuticos associados à resistência aos carbapenêmicos criaram a necessidade de contenção e prevenção da transmissão. **Objetivo:** Alcançar rapidez diagnóstica e comparação metodológica na detecção de carbapenemases em amostras clínicas de modo a contribuir como programa de controle de infecções, especialmente durante surtos. **Métodos:** Foram incluídos 155 pacientes, 73 mulheres e 82 homens entre 21 e 86 anos, sendo a maioria internados na unidade de terapia intensiva (98). Foram realizados 163 testes: *swabs* retais (93), urinas (36), *swabs* retais (8) combinados a urinas (8), e secreções pulmonares (18). A detecção de carbapenemases foi realizada pelo teste GeneXpert Carba-R e cultura bacteriana seguidos de PCR multiplex com identificação de complexos clonais. **Resultados:** A cultura detectou bactérias resistentes (51): *Klebsiella pneumoniae* (24), *A. baumannii* (19), *Pseudomonas aeruginosa* (7) e *Providencia rettgeri*. De acordo com o Xpert Carba-R, a maioria dos pacientes apresentou bla_{KPC} (26) e 123 pacientes foram relatados como não detectados (ND). Dos 18 resultados Xpert ND, mas com crescimento de *A. baumannii* na cultura, foi observada a prevalência de bla_{OXA-23} e $bla_{OXA-51/CC-02}$. **Conclusão:** A detecção precoce de isolados produtores de carbapenemases, por meio do teste Xpert Carba-R, em 48 minutos, serve como guia para planejamento de políticas públicas. Contudo, como o teste está limitado à detecção de cinco genes, devemos manter os métodos fenotípicos "padrão-ouro", cultura e antibiograma, para evitarmos falsos negativos.

Palavras-chave: carbapenêmicos, infecção hospitalar, políticas públicas, resistência bacteriana, antibióticos.

Abstract

Introduction: Bacterial resistance is a global threat associated with hospital outbreaks that result in increased morbidity, mortality, length of hospital stay, and patient care costs. The therapeutic challenges associated with carbapenem resistance have raised awareness for containment and prevention of transmission. **Objective:** To achieve rapid diagnostic and methodological comparison in detecting carbapenemases in clinical samples to significantly aid the infection control program, especially during outbreaks. **Methods:** A total of 155 patients, 73 women and 82 men between 21 and 86 years old, were included, most of whom were admitted to the intensive care unit (98). A total of 163 tests were performed: rectal swabs (93), urine (36), rectal swabs (8) and urine (8) combined, and lung secretions (18). Carbapenemase detection was performed by the GeneXpert Carba-R test and bacterial culture followed by multiplex PCR with identification of clonal complexes. **Results:** Culture detected resistant bacteria (51): *Klebsiella pneumoniae* (24), *A. baumannii* (19), *Pseudomonas aeruginosa* (7) and *Providencia rettgeri*. According to Xpert Carba-R, most patients presented bla_{KPC} (26) and 123 patients were reported as not detected (ND). Of the 18 Xpert ND results, with the growth of *A. baumannii* in culture, the prevalence of bla_{OXA-23} and $bla_{OXA-51/CC-02}$ was observed. **Conclusion:** Early detection of carbapenemase-producing isolates, using the Xpert Carba-R test in 48 minutes, serves as a guide for public policy planning. However, since the test is limited to the detection of five genes, we should maintain the "gold standard" phenotypic methods, culture, and antibiogram, to avoid false negatives.

Keywords: carbapenems, hospital infection, public policies, bacterial resistance, antibiotics.

Introdução

A proliferação global das espécies bacterianas produtoras de carbapenemase, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, microrganismos resistentes aos carbapenêmicos, é um problema médico e de saúde pública crítico.^{1,2} Essa é considerada uma das resistências mais prevalentes em bactérias Gram-negativas causadoras de infecção hospitalar, que resulta em aumento de morbidade, mortalidade, tempo de internação e custos associados ao tratamento ao paciente.³ De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), é de responsabilidade estadual e do sistema único de saúde (SUS) controlar, atribuir a vigilância e definir os critérios das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) no Brasil.⁴ São definidas como IRAS as infecções adquiridas, durante o processo de cuidado em um hospital ou outra unidade prestadora de assistência à saúde, que não estavam presentes na admissão do paciente nas primeiras 48 a 72 horas da internação.⁵

As carbapenemases hidrolisam os carbapenêmicos: meropenem, ertapenem, imipenem, além de serem capazes de inativar os outros agentes beta-lactâmicos, como cefalosporinas, penicilinas e monobactâmicos, exceto as metalo-beta-lactamases, que não degradam o monobactam, havendo, portanto muito poucas opções de tratamento restantes.^{6,7} Seguir a proliferação de bactérias resistentes aos antimicrobianos carbapenêmicos torna-se complicado devido à diversidade de enzimas hidrolisantes de carbapenêmicos que têm surgido e à capacidade de proliferação dos genes por várias espécies de bactérias.

Alguns dos genes de resistência, como os determinantes da *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) estão associados a linhagens clonais bem-sucedidas de bactérias (por ex., *K. pneumoniae* ST258),⁸ que têm vantagem seletiva em unidades hospitalares onde a utilização antimicrobiana é elevada. A enzima tipo KPC foi inicialmente descrita nesta espécie (que continua sendo a mais prevalente), mas atualmente disseminou-se por diferentes patógenos causadores de infecção hospitalar em diferentes sítios, como nasofaringe, trato intestinal, trato urinário, além de estarem associadas também a septicemia intra-hospitalar, pneumonias e infecção oportunista nosocomial, sendo seus principais alvos pacientes hospitalizados e imunodeprimidos.⁹ A enzima KPC apresenta falha terapêutica com multirresistência, e é considerada causadora de níveis endêmicos de infecções no Brasil.⁹ As oportunidades de transmissão de organismos são normalmente frequentes, com maior disseminação dos genes de resistência através de plasmídeos transmissíveis e *integrons*. A cepa *K. pneumoniae* ST258 tem provocado várias epidemias globais, especialmente nos Estados Unidos e em Israel.¹⁰ De forma semelhante, os organismos contendo o gene que codificam metalo-beta-lactamase Nova Deli (NDM) foram introduzidos na Europa por pessoas que, em muitos casos, visitaram a Índia ou o Paquistão.¹¹ Resistência aos carbapenêmicos, por intermédio da metalo-beta-lactamase Verona mediada por *integrons* (VIM), tem sido há vários anos uma preocupação na Europa.¹²

Metalo-beta-lactamases adicionais, como as da classe imipenemase (IMP), têm sido reconhecidas há muitos anos no Japão e em outros países asiáticos, proliferando-se agora globalmente,^{6,13} principalmente em *P. aeruginosa*.¹² Além disso, a oxacilinase da classe D, OXA-48, produzida principalmente por *A. baumannii* que efetua frequentemente a mediação da resistência aos carbapenêmicos, proliferou-se rapidamente na Europa.¹⁴

Atualmente, o método padrão para detectar pacientes com colonização por organismos resistentes aos carbapenêmicos é a cultura de amostras de *swabs* retais e perirretais em placas de ágar seletivas Gram-negativas, como ágar MacConkey, seguida por testes de suscetibilidade antimicrobiana de colônias fermentadoras de lactose, ou a utilização de meios de ágar de rastreo seletivo.¹⁵ A identificação de KPC por meio de testes fenotípicos é uma das mais utilizadas pelos laboratórios, pois a metodologia é simples, de baixo custo e pode ser aplicada a qualquer rotina laboratorial.¹⁶ Para a identificação de KPC, existe um método baseado em discos de carbapenêmicos como substratos e ácido 3-aminofenil borônico como inibidor; no teste, se houver uma diferença de 5 mm entre o disco impregnado com o inibidor e o sem inibidor, a interpretação indica a presença desta carbapenemase.¹⁷ O primeiro método é trabalhoso e poderá exigir vários dias para gerar um resultado final, enquanto a última abordagem varia consideravelmente quanto a sensibilidade e especificidade, conforme o meio seletivo utilizado.

Seria uma ajuda significativa para os programas de controle de infecções, especialmente durante surtos, a aplicação de um método rápido e exato para determinar se uma amostra clínica ou um isolado bacteriano resistente aos carbapenêmicos é portador de uma destas três classes comuns de genes de resistência aos carbapenêmicos. Esse método rápido e exato poderia potencialmente: 1) identificar o gene específico de resistência presente no organismo; e 2) diferenciar aqueles organismos carreadores de genes de resistência aos carbapenêmicos que codificam enzimas carbapenemases devido a outras beta-lactamases e/ou alterações na parede celular e que não exigem necessariamente a colocação do paciente num ambiente com precauções de contato.

Os desafios terapêuticos associados às *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos geraram a necessidade de rápida detecção e da implementação de medidas eficazes para a contenção e a prevenção da transmissão. Agentes antimicrobianos, tais como associações de beta-lactâmico/inibidor da beta-lactamase têm atividade diversificada contra bactérias produtoras de metalo-beta-lactamases. Outras opções terapêuticas para tratamento de bactérias produtoras de KPC devem averiguar a sensibilidade a drogas como aminoglicosídeo, tetraciclina, tigeciclina, polimixina, fluorquinolona e fosfomicina,¹⁸ sendo que algumas delas devem ser utilizadas em terapia combinada. No futuro, os médicos poderão selecionar antibióticos com base no tipo de gene de resistência aos carbapenêmicos presente.¹⁹

Os resultados do teste molecular, Xpert Carba-R (Cepheid), demonstram a presença de genes bla_{IMP} , bla_{VIM} e bla_{NDM} que codificam metalo-beta-lactamases em amostras retal e perirretal e em colônias puras dos organismos indicados, podendo ser úteis para determinar estratégias terapêuticas que incluam associações de beta-lactâmico/inibidor da betalactamase.²⁰

O sistema de instrumentos GeneXpert® automatiza e integra a preparação de amostras clínicas validadas (retal e perirretal) e amostras bacterianas, a extração e a amplificação de ácidos nucleicos e a detecção da sequência-alvo em amostras simples ou complexas, utilizando ensaios de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real. Os sistemas são constituídos por um instrumento, um computador e um software pré-carregado para a execução de testes e visualização dos resultados. Os sistemas requerem a utilização de cartuchos descartáveis, de utilização única, que contenham os reagentes de PCR e onde ocorre o processo. Dado que os cartuchos são independentes, é minimizada a contaminação cruzada entre amostras. O ensaio Xpert Carba-R inclui reagentes para a detecção de sequências de genes bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{OXA-48} (cobrindo $bla_{OXA-181}$ e $bla_{OXA-232}$) e bla_{IMP} , bem como um controle de processamento da amostra (SPC), que controla o processamento adequado da bactéria alvo e indica a presença de inibidor(es) na reação PCR. O SPC também assegura que as condições da reação PCR (temperatura e tempo) são apropriadas à reação de amplificação e que os reagentes da PCR estão funcionais. Um controle interno adicional, o controle de verificação da sonda (*Probe Check Control*, PCC), verifica a reidratação dos reagentes, o enchimento do tubo de PCR no cartucho, a integridade da sonda e a estabilidade do corante. Os iniciadores e sondas do ensaio Xpert Carba-R detectam sequências exclusivas relacionadas às sequências de genes bla_{KPC} (KPC), bla_{NDM} (NDM), bla_{VIM} (VIM), bla_{OXA-48} (OXA-48) e bla_{IMP} (IMP), associadas à não suscetibilidade aos carbapenêmicos em bactérias Gram-negativas. A identificação dos genes que codificam as enzimas carbapenemases corrobora a utilização de rastreamento e notificações relatadas para a vigilância epidemiológica.²¹

O presente trabalho trata de um estudo prospectivo de precisão e rapidez, frente às apresentações e processamento em 48 minutos do teste molecular Xpert Carba-R para a detecção de carbapenemases em amostras clínicas. O objetivo deste estudo é comparar o teste Xpert Carba-R com a cultura bacteriana, metodologia tradicional mais morosa que leva dias para ser processada, além de ajudar significativamente o programa de controle de infecções hospitalares, especialmente durante surtos. Este trabalho pertence ao Programa de pesquisa em políticas públicas (processo FAPESP – 2020/16662-6) enquadrado no Plano de desenvolvimento dos institutos de pesquisa estaduais (processo FAPESP - 2017/50333-7), que tem a intenção de fortalecer e aprimorar a Rede de Laboratórios de Saúde Pública do Instituto Adolfo Lutz.

Metodologia

O estudo foi realizado em parceria entre o Centro de Laboratório Regional do Instituto Adolfo Lutz de Santo André (IAL Santo André) e um hospital público da cidade de Mauá, São Paulo. A equipe de Mauá, neste estudo, é composta por profissionais de saúde da enfermagem e do laboratório de análises clínicas, que atendem ao hospital. A enfermagem ficou responsável pelas coletas das amostras clínicas, pelas coletas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado pelo paciente ou responsável, e pelo encaminhamento das amostras clínicas coletadas ao laboratório do hospital, que processa a cultura, e ao IAL Santo André, que realiza o teste molecular Xpert Carba-R.

Comitê de ética em pesquisa

O estudo foi submetido à Plataforma Brasil, avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Adolfo Lutz, com emissão do Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CEP-IAL-CAAE: 41034720.5.0000.0059). Foi obtida a assinatura do TCLE de cada indivíduo participante do estudo, durante a admissão no hospital de Mauá. Os dados obtidos durante o estudo estão sob responsabilidade e autoria científica da equipe envolvida em sua execução. Os dados serão utilizados exclusivamente com finalidade científica para avaliação de um teste diagnóstico que permita reduzir o tempo de diagnóstico da resistência bacteriana aos carbapenêmicos em amostras específicas de uma população vulnerável. A confidencialidade das informações provenientes dos resultados de análises laboratoriais será assegurada por codificação.

Critério de Inclusão

Foram incluídos os pacientes que apresentaram uma das seguintes condições: 1) admitidos anteriormente em um serviço de saúde nos últimos três meses; 2) transferidos de outro serviço de saúde; 3) receptores de transplante de órgãos; 4) pacientes com câncer; 5) pacientes em hemodiálise; e 6) pacientes com história positiva de isolamento de um organismo multirresistente nos últimos seis meses.

Critério de Exclusão

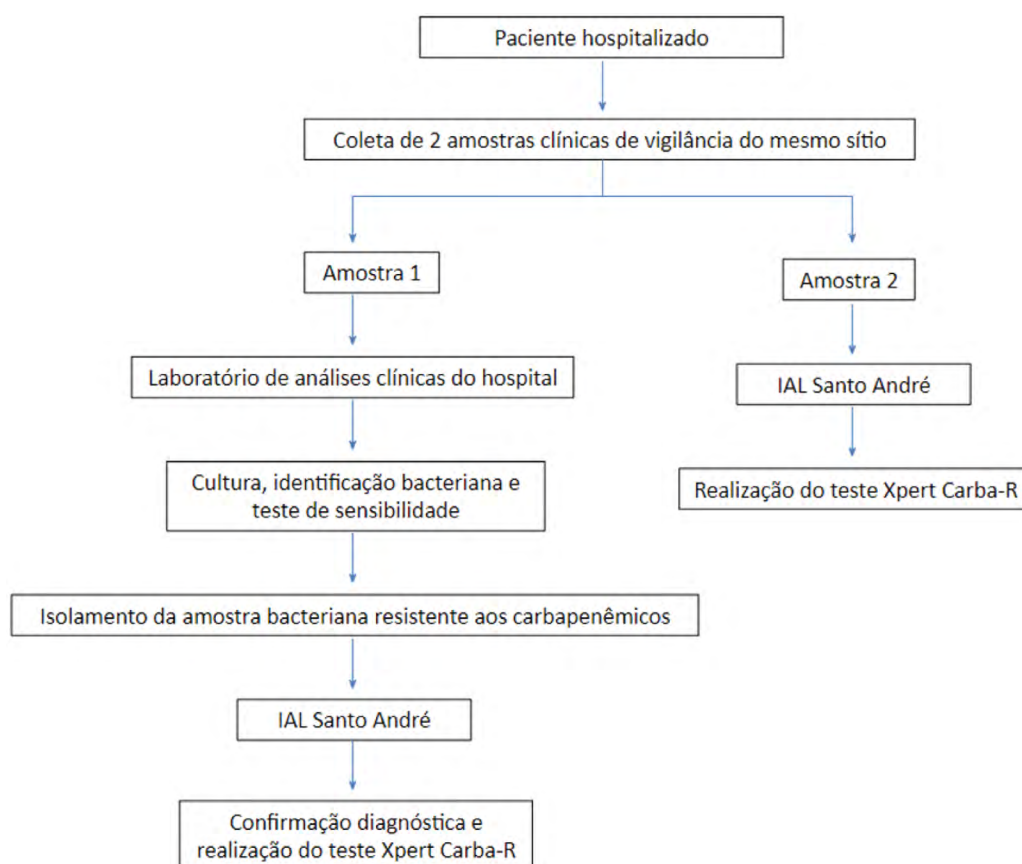
Os critérios de exclusão foram: 1) amostras para um dos testes obtidas com intervalo superior a 30 minutos; e 2) incapacidade de realizar a sequência completa de ações desde a amostragem até o processamento das amostras.

Coleta de amostras clínicas

As amostras clínicas foram colhidas de pacientes em admissão ou hospitalizados ($n = 155$), conforme os critérios médicos e do serviço de controle de infecção hospitalar (SCIH), e submetidas ao diagnóstico de infecção causada por bactérias resistentes aos carbapenêmicos no período de junho de 2023 a setembro de 2024.

Foram colhidos dois swabs retais, duas porções de urina ou duas porções de secreção pulmonar (amostra 1 e amostra 2) dos pacientes. Um dos swabs ou uma das porções foi encaminhado ao laboratório de análises clínicas para o processamento da cultura e teste de sensibilidade. Quando a cultura era positiva, as amostras bacterianas resistentes aos carbapenêmicos eram encaminhadas ao IAL Santo André para confirmação da resistência bacteriana. Foram realizados testes fenotípicos com inibidores de beta-lactamases em discos de ertapenem, imipenem e meropenem, e o processamento do teste Xpert Carba-R. Em paralelo, o IAL Santo André realizou o processamento do teste Xpert Carba-R, conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma das análises realizadas nas amostras clínicas de pacientes hospitalizados no município de Mauá, São Paulo, no período de junho de 2023 a setembro de 2024*.



Fonte: elaborada pelo autor.

*IAL Santo André, Centro de Laboratório Regional do Instituto Adolfo Lutz de Santo André; Carba-R, resistência à carbapenemases.

Obtenção das amostras clínicas

Swabs de vigilância retal ou perirretal

A coleta de duas amostras clínicas do mesmo sítio (amostra 1 e amostra 2) foi realizada por profissional da saúde treinado, seguindo todas as instruções de biossegurança, inclusive o uso de equipamentos de proteção individual adequados para garantir as precauções padrão de contato. Basicamente, após o profissional de saúde orientar o paciente ou o responsável, a amostra clínica foi coletada com *swabs* que foram depositados em meio de transporte Stuart (Absorve/Citotest Labware) previamente identificados com os dados do paciente e a data de coleta. Foram processados dois *swabs*, ou seja, o primeiro *swab* foi para o processamento da cultura no laboratório de análises clínicas do hospital e o segundo *swab* foi depositado no tubo com meio de transporte que pode ser conservado entre 15°C e 28°C durante um período máximo de cinco dias, de modo que se realizasse o Xpert Carba-R no IAL Santo André.

Urina

Após o profissional de saúde orientar o paciente ou o responsável, foram colhidos no mínimo 60 mL de jato médio de urina em coletor universal estéril após assepsia, mantidos sob-refrigeração e encaminhados para o processamento da urocultura no laboratório de análises clínicas do hospital (amostra 1) e para o processamento do Xpert Carba-R no IAL Santo André (amostra 2).

Secreção pulmonar

Após o profissional de saúde orientar o paciente ou o responsável, foram colhidas as secreções no frasco próprio para aspirados pulmonares, mantidas sob refrigeração e encaminhadas para o processamento da cultura no laboratório de análises clínicas do hospital (amostra 1) e para o processamento do Xpert Carba-R no IAL Santo André (amostra 2).

Metodologia Laboratorial

GeneXpert Carba-R

Os genes que conferem resistência aos carbapenêmicos foram identificados com o kit Xpert® Carba-R para a detecção de cinco genes (bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{IMP} e bla_{OXA-48})

no equipamento GeneXpert (Cepheid, EUA) em amostras clínicas validadas pelo fabricante como swabs retal e perirretal, e isolados bacterianos.

Cultura bacteriana

Foi realizada também a cultura bacteriana em placas de ágar cromogênico específico para o isolamento de bactérias resistentes aos carbapenêmicos. Observou-se o crescimento de colônias rosa escuras de *Escherichia coli*; azul metálicas de *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Citrobacter*; creme translúcidas de *Pseudomonas*; creme opacas de *Acinetobacter* (Probac do Brasil).

Testes fenotípicos

Foram realizados testes fenotípicos com inibidores de beta-lactamases (ácido fenilborônico (AFB) (40 mg/mL), cloxacilina (75 mg/mL) e ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) (0,1 M)) em discos de ertapenem, imipenem e meropenem. A leitura dos halos foi realizada em milímetros (mm). Os halos com diferença nos diâmetros ≥ 5 mm para discos suplementados ou não foram considerados acusadores da presença das carbapenemases.²²

Testes de suscetibilidade antimicrobiana

Foram realizados por difusão em disco para ertapenem, imipenem e meropenem,²³ conforme recomendado pelo Comitê Brasileiro para os Testes de Suscetibilidade de Antimicrobiana.²⁴

PCR multiplex

Foram realizadas PCRs multiplex para detecção de outros genes (bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{IMP} , bla_{OXA-48} , bla_{SPM} , bla_{BKC} , $bla_{OXA-23-like}$ e $bla_{OXA-51-like}$) não detectados pelo GeneXpert.²⁵ Também foi feita a identificação de complexos clonais (CC) nos isolados de *A. baumannii* através da PCR multiplex, a qual foi padronizada pelo Instituto Adolfo Lutz Central, utilizando os controles positivos a seguir - *A. baumannii* - Complexo clonal 1 (cepa ST-1), CC-2 (cepa IC-2), C-15 (amostra ST-15), CC-79 (amostra ST-79) e CC-25 (amostra ST-25).²⁶⁻²⁸

Validação do teste Xpert Carba-R da urina e secreção pulmonar

Inicialmente foi realizado um estudo de sensibilidade analítica para dois tipos de matrizes - urina e secreção pulmonar (não validadas pelo fabricante do teste Xpert® Carba-R), utilizando-se os valores de limite de detecção (LoD) disponíveis na bula do teste

([Suplemento 1](#)). Em seguida, foram realizadas as validações das matrizes pretendidas seguindo protocolo sugerido pelo fabricante do teste Xpert® Carba-R ([Suplemento 2](#)). Cinco diferentes amostras bacterianas foram utilizadas como controles positivos carreadores de carbapenemases: *K. pneumoniae* (Schroeter) Trevisan-AA-1705™ (bla_{KPC}), *K. pneumoniae* (Schroeter) Trevisan-AA-2146™ (bla_{NDM}), *Pseudomonas putida* Group - 80/23 (bla_{VIM}), *P. aeruginosa* - 65/23 (bla_{IMP}) e *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* (Schroeter) Trevisan - BAA-2524 (bla_{OXA-48}) foram cedidas pelo pesquisador científico Dr. Carlos Henrique Camargo do Centro de Bacteriologia: Núcleo de Doenças Entéricas e Infecções por Patógenos Especiais do Instituto Adolfo Lutz Central. Por fim, amostras clínicas dos pacientes foram avaliadas pelo teste Xpert Carba-R no IAL Santo André e pelo método de cultura bacteriana no Laboratório Biomega.

Resultados e discussão

Foram incluídos 155 pacientes no estudo: 73 do sexo feminino e 82 do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 21 e os 86 anos, admitidos em emergência médica (n = 1), clínica médica (n = 54), clínica cirúrgica (n = 1), unidade de cuidados intensivos (n = 98), sendo que a procedência de um paciente não foi informada. Foram realizados 163 testes: *swabs* retais de vigilância (n = 93), urina (n = 36), *swabs* retais de vigilância (n = 8) e urina (n = 8) combinados, e secreção pulmonar (n = 18) ([Tabela 1](#)). Quarenta e seis pacientes estavam sob antibioticoterapia e 25 não estavam tomando antibióticos no momento da coleta. Dos demais pacientes (n = 84) não havia informações sobre qualquer tratamento medicamentoso.

Tabela 1. Apresentação das características dos 155 pacientes em admissão ou hospitalizados submetidos ao diagnóstico de infecção hospitalar no período de junho de 2023 a setembro de 2024 em um hospital público no município de Mauá, São Paulo.

Características dos pacientes (n = 155)	Número de casos (%)
Feminino	73 (47,1)
Masculino	82 (52,9)
Faixa etária (anos)	21 a 86
Emergência	1 (0,6)
Clínica médica	54 (34,9)
Clínica cirúrgica	1 (0,6)
Unidade de Terapia Intensiva	98 (63,3)
Não informado	1 (0,6)
Sítios de coleta (n = 163)	Número de coleta (%)
Swab retal	93 (57,0)
Urina	36 (22,0)
Swab retal e urina do mesmo paciente	8 (5,0) e 8 (5,0)
Secreção pulmonar	18 (11,0)

Fonte: elaborada pelo autor - obtidos na pesquisa em políticas públicas (processo FAPESP – 2020/16662-6).

A cultura bacteriana, apesar de liberar os resultados em alguns dias, quando comparada ao teste Xpert Carba-R, que libera os resultados em apenas 48 minutos, é considerada padrão-ouro por ser possível isolar o agente causador da infecção para a realização de testes de sensibilidade a antimicrobianos e de testes epidemiológicos adicionais. No presente estudo a cultura detectou 51 bactérias resistentes aos carbapenêmicos. As amostras de *K. pneumoniae* (n = 24), *A. baumannii* (n = 19), *P. aeruginosa* (n = 7) e *Providencia rettgeri* (n = 1) foram analisadas para detecção de genes que codificam carbapenemases ([Tabela 2](#)).

Tabela 2. Detecção de carbapenemases nos 51 isolados bacterianos obtidos dos 155 pacientes em admissão ou hospitalizados submetidos ao diagnóstico de infecção hospitalar.

Isolados bacterianos (n = 51)	Xpert Carba-R (n)	Multiplex PCR e complexo clonal (CC) (n)
Acinetobacter baumannii (n = 19)	Não detectado (9)	<i>bla</i> _{OXA-23-like} , <i>bla</i> _{OXA-51-like} /CC-02 (9)
	Não detectado (2)	<i>bla</i> _{OXA-23-like} , <i>bla</i> _{OXA-51-like} /CC-inconclusivo (2)
	Não detectado	<i>bla</i> _{OXA-51-like} /CC-inconclusivo
	Não detectado	<i>bla</i> _{OXA-23-like} , <i>bla</i> _{OXA-51-like} /CC-15
	<i>bla</i> _{KPC}	<i>bla</i> _{OXA-23-like} , <i>bla</i> _{OXA-51-like} /CC-1
	<i>bla</i> _{KPC} , <i>bla</i> _{NDM} , <i>bla</i> _{VIM}	<i>bla</i> _{OXA-23-like} , <i>bla</i> _{OXA-51-like} /CC-1*
	<i>bla</i> _{IMP}	<i>bla</i> _{OXA-23-like} , <i>bla</i> _{OXA-51-like} /CC-inconclusivo
	<i>bla</i> _{VIM}	<i>bla</i> _{OXA-23-like} , <i>bla</i> _{OXA-51-like} /CC-02
	<i>bla</i> _{KPC} (2)	Não realizado (2)
	<i>bla</i> _{KPC} (11); <i>bla</i> _{NDM} ; <i>bla</i> _{KPC} , <i>bla</i> _{NDM}	Não realizado (13)
Klebsiella pneumoniae (n = 24)	<i>bla</i> _{KPC} , <i>bla</i> _{NDM} , <i>bla</i> _{VIM}	<i>bla</i> _{KPC} *
	Não detectado (10)	Não realizado (10)
Pseudomonas aeruginosa (n = 7)	<i>bla</i> _{VIM}	<i>bla</i> _{VIM}
	<i>bla</i> _{KPC} , <i>bla</i> _{VIM}	<i>bla</i> _{VIM}
	<i>bla</i> _{NDM}	Não realizado
	<i>bla</i> _{VIM}	Não realizado
	Não detectado (3)	Não realizado (3)
Providencia rettgeri (n = 1)	<i>bla</i> _{NDM}	Não realizado

Fonte: elaborada pelo autor - obtidos na pesquisa em políticas públicas (processo FAPESP – 2020/16662-6).

*Testes realizados com secreção pulmonar de um mesmo paciente que apresentou cultura positiva para *A. baumannii* e *K. pneumoniae*.

De acordo com os testes Xpert Carba-R, em 123 pacientes os testes não detectaram os genes de interesse, cujos resultados foram classificados como “não detectado”. Dos 123 pacientes que apresentaram resultado “não detectado” no ensaio Xpert Carba-R e nas culturas com crescimento de *A. baumannii*, 18 tiveram as respectivas características clonais identificadas ([Tabela 2](#)). A secreção pulmonar de um dos pacientes foi identificada pelo Xpert Carba-R como positiva para KPC, NDM e VIM, com crescimento de *A. baumannii* e *K. pneumoniae* na cultura, e apresentou $bla_{OXA-23-like}$, $bla_{OXA-51-like}/CC-1$ e bla_{KPC} , respectivamente no multiplex PCR ([Tabela 2](#)). A detecção de NDM e VIM no teste Xpert Carba-R não se confirmou nas reações multiplex PCR realizadas nas colônias bacterianas obtidas na cultura. Nesse caso se torna necessária uma nova coleta da secreção pulmonar para investigação, mas o paciente teve alta hospitalar na ocasião.

Os resultados registrados utilizando o instrumento GeneXpert são apresentados na [Figuras 2A-B-C](#). É importante ressaltar que as amostras clínicas de urina e secreção pulmonar foram processadas após a validação no equipamento seguindo o protocolo do fabricante e sempre comparando-se os resultados com a cultura bacteriana.

Grande parte das amostras de *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos, isoladas na cultura, eram carreadoras de bla_{KPC} (12 das 24, 50%), detectado pelo ensaio Xpert Carba-R ([Tabela 2](#), [Figura 2A](#)) e, em duas amostras das 24 (4%) foi detectado mais de um tipo de carbapenemase, bla_{KPC}/bla_{NDM} e $bla_{KPC}/bla_{NDM}/bla_{VIM}$ ([Tabela 2](#), [Figuras 2B e 2C](#)). Em outros estudos, bla_{KPC} também foi prevalente e com boa concordância entre a cultura e o ensaio Xpert Carba-R realizados com swabs retais.^{9,19,29}

Uma vantagem adicional do ensaio Xpert Carba-R é a capacidade de detectar múltiplos genes de resistência.³⁰ Tenover e colaboradores³¹ demonstraram que a detecção de mais de um gene de β -lactamase em bacilos Gram-negativos multirresistentes não teve impacto nos resultados do Xpert Carba-R. No presente estudo, metade das amostras de *A. baumannii* apresentaram $bla_{OXA-23-like}$ e $bla_{OXA-51-like}$ e dez das 18 (55%) eram pertencentes ao complexo clonal-02. Segundo Jin e colaboradores,¹⁹ em amostras de *A. baumannii* produtoras de carbapenemases, $bla_{OXA-23-like}$, $bla_{OXA-24/40}$ e bla_{OXA-58} demonstram ser os principais mecanismos de resistência observados.

Outro estudo, realizado na Coreia do Sul, sugere que há necessidade de métodos urgentes e eficazes para reduzir a resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii* e que há predominância de bla_{OXA-23} em hospitais comunitários.³² Um total de 79 amostras de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos foi isolado de 26 hospitais brasileiros. Em relação às β -lactamases, bla_{OXA-23} foi frequentemente detectado em isolados CC1, CC15 e CC25 nesses hospitais.³³ Os resultados do estudo de Sakuma e colaboradores³⁴ indicam que cepas de *A. baumannii* altamente resistentes aos carbapenêmicos e/ou aminoglicosídeos

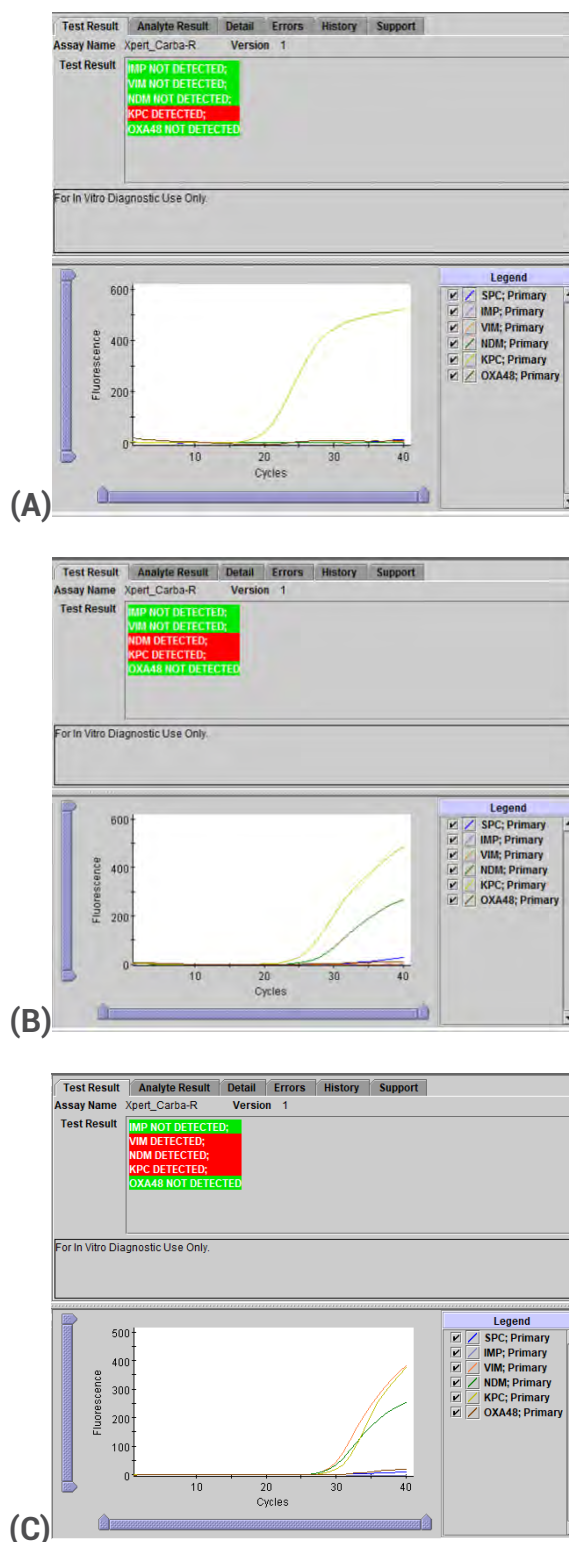
estão se espalhando em ambientes médicos no Nepal e sugere que clones CC1 e CC149 foram substituídos por CC2 ao longo de vários anos.

Quanto às sete amostras de *P. aeruginosa*, observamos uma predominância na detecção de bla_{VIM} (três entre as sete amostras, 43%), e bla_{VIM} e bla_{KPC} em uma delas (14%) ([Tabela 2](#)). Outro estudo conduzido no Brasil com o objetivo de avaliar o desempenho de testes fenotípicos para detecção de *Pseudomonas* spp. produtoras de carbapenemase identificou *P. aeruginosa* carreadoras com prevalência de bla_{VIM} e bla_{KPC} .³⁵ As cepas de *P. aeruginosa* produtoras de carbapenemase apresentam uma distribuição geográfica específica em relação ao tipo de gene codificador de carbapenemase que abrigam. Por mais de 20 anos, as enzimas do tipo VIM foram as únicas carbapenemases detectadas entre os isolados de *P. aeruginosa* na Grécia.³⁶ Na Espanha foram isoladas *P. aeruginosa* carreadores de bla_{VIM} sozinho ou em combinação com outras enzimas³⁷ ([Tabela 2](#)).

Neste estudo, foi detectada somente uma amostra de *P. rettgeri* carreadora de bla_{NDM} (2%), isolada de um paciente de 77 anos internado na unidade de terapia intensiva (UTI). Outro estudo conduzido na China também isolou amostras de *P. rettgeri* resistentes aos carbapenêmicos, principalmente de pacientes idosos, internados na UTI ou enfermarias cirúrgicas. Todas as cepas neste estudo carregavam *bla* intimamente relacionados, sugerindo a possibilidade de infecções nosocomiais³⁸ ([Tabela 2](#)).

Em relação às 89 culturas negativas, ou seja, culturas que não apresentaram crescimento bacteriano, 83 delas foram identificadas pelo teste Xpert Carba-R como "não detectado". Seis pacientes apresentaram resultados divergentes entre o teste Xpert Carba-R e a cultura bacteriana, porém são importantes para a tomada de decisões no controle da transmissão das infecções. Quatro dos seis pacientes apresentaram resultado negativo nas culturas e o teste molecular detectou bla_{KPC} e bla_{NDM} associados ou não a outras carbapenemases. Dois pacientes estavam sob a ação de antibiótico, um paciente não estava fazendo uso de antibiótico no momento da coleta e nos prontuários de outros três pacientes não constava essa informação. Podemos levantar algumas suposições como: a antibioticoterapia inibiu o crescimento bacteriano na cultura e o teste molecular detectou fragmento de DNA bacteriano; e a coleta do material clínico foi inadequada, ou seja, o swab usado na semeadura da cultura, por exemplo, estava sem ou com pouco material. Resultados discrepantes entre Xpert Carba-R e cultura também foram observados em outro estudo que analisou 127 swabs retais.²⁹ Em outro caso, uma dentre as culturas negativas foi identificada pelo teste Xpert Carba-R como "inválida", então foi solicitada nova coleta dos swabs. Resultados discrepantes entre metodologias podem ocorrer conforme descrito por Jin e colaboradores.²⁹

Figura 2. Resultados representativos do teste Xpert Carba-R, realizados no equipamento GeneXpert, com detecção de *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC) (A), metallo-beta-lactamase (NDM)/*K. pneumoniae* carbapenemase (KPC) (B) e *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC)/metallo-beta-lactamase (NDM)/metallo-beta-lactamase Verona mediada por integrons (VIM) (C).



Fonte: elaborada pelo autor.

Conforme relato da equipe do hospital de Mauá, a rapidez diagnóstica na detecção de amostra clínica ou isolado bacteriano carreador de uma das três classes comuns de genes de resistência aos carbapenêmicos ajudou significativamente o programa de controle de infecções do hospital, sempre associada ao controle de morbidade, mortalidade, tempo de internação e custos no tratamento do paciente. Isto se deve ao fato, principalmente, da rápida transferência do paciente para um ambiente com precaução de contato e à alta deste isolamento nos casos de não-detecção da presença de carbapenemases.

A rápida detecção de bactérias resistentes aos carbapenêmicos durante o exame de admissão auxiliou também nas atividades de controle de infecção em hospitais de Shanghai, China, como descritas no estudo de Zhou e colaboradores,³⁹ que mostrou a importância do teste Xpert Carba-R para conter a propagação de bactérias resistentes em áreas críticas das unidades de atendimento. Outro estudo concluiu que resultados positivos no teste Xpert Carba-R indicam que a vigilância Xpert Carba-R pode obter resultados mais rapidamente quando comparado à cultura, o que permite orientar a prevenção e o controle da infecção hospitalar.¹⁹

Conclusão

Com a avaliação dos dados obtidos foram extraídas informações sobre a factibilidade do uso de uma modalidade de teste que permite reduzir o tempo de diagnóstico através de um meio de identificação rápido e acurado de bactérias resistentes.

A detecção precoce de isolados bacterianos produtores de carbapenemases em 48 minutos no ambiente hospitalar, utilizando o teste Xpert Carba-R, serve de guia para planejamento de políticas públicas, tomada de decisões, controle de infecções, epidemiologia e vigilância. No entanto, a sua detecção está limitada a cinco genes; por isso, continua sendo necessário manter a realização de métodos fenotípicos padrão-ouro, que levam dias para serem processados, como a cultura e o antibiograma, a fim de evitar falsos negativos, e de testes genotípicos adicionais extremamente valiosos para estudos epidemiológicos complementares.

A abordagem é de grande relevância em saúde pública, pois possibilita o rápido isolamento de casos, o monitoramento de contato, o acompanhamento da evolução clínica dos pacientes antes mesmo de seu adoecimento, e o acesso aos tratamentos e terapias, contribuindo para a interrupção da cadeia de transmissão, o que pode representar uma importante economia para o sistema hospitalar, e ainda ajuda no direcionamento dos antibióticos a pacientes que terão maior chance de beneficiarem-se deles.

Referências

1. Kallen AJ, Srinivasan A. Current epidemiology of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Nov;31 Suppl 1:S51-4.
2. Bhowmik P, Modi B, Roy P, Chowdhury A. Strategies to combat Gram-negative bacterial resistance to conventional antibacterial drugs: a review. *Osong Public Health Res Perspect*. 2023 Oct;14(5):333-46.
3. Padoveze MC, Fortaleza CM. Healthcare-associated infections: challenges to public health in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2014 Dec;48(6):995-1001.
4. BRASIL, ANVISA. Nota Técnica GVIMS/GGTES Nº 03/2019 Critérios Diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Brasil. 2019;p. 27.
5. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (PNPCIRAS) 2021 a 2025. Brasília: Anvisa, 2021.
6. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? *Lancet Infect Dis*. 2011 May;11(5):381-93.
7. Gupta N, Angadi K, Jadhav S. Molecular Characterization of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* with Special Reference to Carbapenemases: A Systematic Review. *Infect Drug Resist*. 2022 Dec 22;15:7631-50.
8. Kitchel B, Rasheed JK, Patel JB, Srinivasan A, Navon-Venezia S, Carmeli Y, *et al*. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the United States: clonal expansion of multilocus sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Aug;53(8):3365-70.
9. Cury AP, Almeida Junior JN, Costa SF, Salomão MC, Boszczowski Í, Duarte AJS, *et al*. Diagnostic performance of the Xpert Carba-R™ assay directly from rectal swabs for active surveillance of carbapenemase-producing organisms in the largest Brazilian University Hospital. *J Microbiol Methods*. 2020 Apr;171:105884.
10. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, *et al*. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis*. 2011 Apr 1;52(7):848-55.
11. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, *et al*. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2010 Sep;10(9):597-602.
12. Hishinuma T, Uchida H, Tohya M, Shimojima M, Tada T, Kirikae T. Emergence and spread of VIM-type metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Japan. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Dec;23:265-8.
13. Kishi R, Nakano R, Nakano A, Harimoto T, Taniguchi R, Ando S, *et al*. Prevalence of carbapenem-resistant Enterobacterales with *bla*_{IMP-6} predominance in hospitals from 2018 to 2021 in Nara, Japan. *JAC Antimicrob Resist*. 2024 Aug 20;6(4):dlae135.
14. Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, Strydom KA, Matsumura Y. The Global Ascendancy of OXA-48-Type Carbapenemases. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Nov 13;33(1):e00102-19.

15. Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J, *et al.* Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. Euro Surveill. 2010;15:1-13.
16. Birgy A, Bidet P, Genel N, Doit C, Decré D, Arlet G, *et al.* Phenotypic screening of carbapenemases and associated β -lactamases in carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. J Clin Microbiol. 2012; v. 50, n. 4, p. 1295-302.
17. Doi Y, Potoski BA, Adams-Haduch JM, Sidjabat HE, Pasculle AW, Paterson DL. Simple disk-based method for detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-type β -lactamase by use of a boronic acid compound. J Clin Microbiol., 2008; v. 46, n. 12, p. 4083-6.
18. Rotondo CM, Wright GD. Efficacy of aspergillomarasmine A/meropenem combinations with and without avibactam against bacterial strains producing multiple β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2024 Sep 4; 68(9):e0027224.
19. Zhou S, Mi S, Rao X, Zhang Q, Wei S, Xiao M, *et al.* Individualized active surveillance for carbapenem-resistant microorganisms using Xpert Carba-R in intensive care units. Sci Rep. 2023 Jun 12; 13(1):9527.
20. Navas M; Jacobs M. Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae - A review for laboratorians. American Association for Clinical Chemistry (AACC) Clin Lab News, 2016.
21. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Emerg Infect Dis. 2011; 17: 1791-8.
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). [NOTA TÉCNICA Nº 01 de 2013 – Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multiresistentes/](#). Brasília (DF): ANVISA, 2013.
23. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Am J Clin Pathol. 1966; 45: 493-6.
24. BrCAST – Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Tabelas de pontos de corte, instruções e outros documentos [Internet]. brcast.org.br. Disponível em: <https://brcast.org.br/documentos/documentos-3/>
25. Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, Nordmann P. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011 May; 70(1):119-23.
26. Martins N, Picão RC, Cerqueira-Alves M, Uehara A, Barbosa LC, Riley LW, *et al.* A new trilocus sequence-based multiplex-PCR to detect major *A. baumannii* clones. Infect Genet Evol. 2016 Aug; 42:41-5.
27. Vasconcellos FM, Tiba-Casas MR, Tavares LCB, Souza WV, Garcia DO, Camargo CH. Evaluation of a new tri locus sequence-based multiplex-PCR to detect major *A. baumannii* clonal complexes circulating in Brazil. Infect Genet Evol. 2017; 54:4-6.
28. Camargo CH, Yamada AY, Nagamori FO, de Souza AR, Tiba-Casas MR, de Moraes França FA, *et al.* Clonal spread of ArmA- and OXA-23-coproducing *Acinetobacter baumannii* International Clone 2 in Brazil during the first wave of the COVID-19 pandemic. J Med Microbiol. 2022 Apr;71(4).
29. Jin X, Zhang H, Wu S, Qin X, Jia P, Tenover FC, *et al.* Multicenter Evaluation of Xpert Carba-R Assay for Detection and Identification of the Carbapenemase Genes in Rectal Swabs and Clinical Isolates. J Mol Diagn. 2021; 23(1):111-9.

30. Mushtaq A, Albuquerque B, Chung M, Fabre S, Sullivan MJ, Nowak M, *et al.* Clinical, microbiological and genomic characterization of Gram-negative bacteria with dual carbapenemases as identified by rapid molecular testing. *JAC Antimicrob Resist.* 2023 Dec 30; 6(1):dlad137.
31. Tenover FC, Dela Cruz CM, Dewell S, Le VM, Tickler IA. Does the presence of multiple β -lactamases in Gram-negative bacilli impact the results of antimicrobial susceptibility tests and extended-spectrum β -lactamase and carbapenemase confirmation methods? *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 23:87-93.
32. Bae IK, Hong JS. The Distribution of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter* Species and High Prevalence of CC92 OXA-23-Producing *Acinetobacter Baumannii* in Community Hospitals in South Korea. *Infect Drug Resist.* 2024 Apr 29;17:1633-41.
33. Camargo CH, Cunha MPV, de Barcellos TAF, Bueno MS, Bertani AMJ, Dos Santos CA, *et al.* Genomic and phenotypic characterisation of antimicrobial resistance in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* hyperendemic clones CC1, CC15, CC79 and CC25. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Dec; 56(6):106195.
34. Sakuma M, Tohya M, Hishinuma T, Sherchand JB, Kirikae T, Tada T. Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from a hospital in Nepal. *J Glob Antimicrob Resist.* 2024 Sep; 38:363-7.
35. Santos ICO, Conceição Neto OC, Costa BS, Teixeira CBT, Pontes LS, Silveira MC, *et al.* Evaluation of phenotypic detection of carbapenemase-producing *Pseudomonas* spp. from clinical isolates. *Braz J Microbiol.* 2023 Mar; 54(1):135-41.
36. Protonotariou E, Meletis G, Vlachodimou N, Malousi A, Tychala A, Katsanou C, *et al.* Rapid Reversal of Carbapenemase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* Epidemiology from bla_{VIM} - to bla_{NDM} -harbouring Isolates in a Greek Tertiary Care Hospital. *Antibiotics (Basel).* 2024 Aug 12;13(8):762.
37. Gracia-Ahufinger I, López-González L, Vasallo FJ, Galar A, Siller M, Pitart C, *et al.* The CARBA-MAP study: national mapping of carbapenemases in Spain (2014-2018). *Front Microbiol.* 2023 Sep 8; 14:1247804.
38. Liu M, Yi N, Wang X, Wang R. Analysis of resistance genes of carbapenem-resistant *Providencia rettgeri* using whole genome sequencing. *BMC Microbiol.* 2023 Oct 3; 23(1):283.
39. Zhou M, Kudinha T, Du B, Peng J, Ma X, Yang Y, *et al.* Active surveillance of carbapenemase-producing organisms (CPO) colonization with Xpert Carba-R assay plus positive patient isolation proves to be effective in CPO containment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019; 9:162.

Contribuição dos autores

Maria Cecília Cergole-Novella, Akemi Oshiro Guirelli, Andréia Moreira dos Santos Carmo, Vilma dos Santos Menezes Gaiotto Daros, Ivana Barros de Campos e Jaqueline Maria Lima Gerbase contribuíram para a concepção, desenho, supervisão, redigiram e revisaram criticamente o manuscrito; Ana Carolina Cavalcante Tiburcio, Maria Edvania Ferreira Teodoro, Murilo Carlos Britto, Murillo Magalhães Rocha, Amanda Yaeko Yamada, Daniel de Sena Miranda, Bárbara Albares, Christiane Priscile Salvador, Maria Solange Duarte Soares e Ana Beatriz Nascimento Costa contribuíram para a investigação laboratorial, aquisição e interpretação de dados e revisaram criticamente o manuscrito; Alice Siniauskas e Carlos Henrique Camargo contribuíram para a supervisão, aquisição e interpretação de dados e revisaram criticamente o manuscrito. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

Preprint

O manuscrito não foi previamente publicado em servidores preprint.

Aprovação dos autores

Os autores participaram efetivamente do trabalho, aprovam a versão final do manuscrito para publicação e assumem total responsabilidade por todos os seus aspectos, garantindo que as informações sejam precisas e confiáveis.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse de natureza política, comercial e financeira no manuscrito.

Financiamento

Este estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) no Programa em Políticas Públicas (Processo 2020/16662-6) enquadrado ao Plano de Desenvolvimento dos Institutos de Pesquisa Estaduais (Processo 2017/50333-7).

Anexo 01 – Suplemento 2 - Protocolo de validação



REF **GXCARBAR-10**

 **Cepheid** Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*

IVD

301-2438-PT, Rev. G julho de 2020

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert® and Xpert® are trademarks of Cepheid.

Remel™ is a trademark of Remel.

BBL™ and Sensi-Disc™ are trademarks of Becton Dickinson.

Windows® is a trademark of Microsoft Corporation.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THIS PACKAGE INSERT. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

Copyright © Cepheid 2020. All rights reserved.

Declarações relativas a marcas registradas, patentes e copyright

Cepheid®, o logótipo da Cepheid, GeneXpert® e Xpert® são marcas registradas da Cepheid.

Remel™ é uma marca comercial da Remel.

BBL™ e Sensi-Disc™ são marcas comerciais da Becton Dickinson.

Windows® é uma marca comercial da Microsoft Corporation.

AA AQUISIÇÃO DESTE PRODUTO ATRIBUI AO COMPRADOR O DIREITO NÃO TRANSFERÍVEL DE O UTILIZAR DE ACORDO COM ESTE FOLHETO INFORMATIVO. NENHUNS OUTROS DIREITOS SÃO ATRIBUÍDOS EXPRESSAMENTE, POR IMPLICAÇÃO OU POR PRECLUSÃO. ALÉM DISSO, NÃO SE CONFEREM NENHUNS DIREITOS DE REVENDA COM AA AQUISIÇÃO DESTE PRODUTO.

Copyright © Cepheid 2020. Todos os direitos reservados.



Cepheid

904 Caribbean Drive

Sunnyvale, CA 94089

USA

Phone: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192

Xpert® Carba-R

Rx only

Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*

1 Nome proprietário

Xpert® Carba-R

2 Nome comum ou usual

Ensaio Xpert Carba-R

3 Utilização prevista do dispositivo

O ensaio Xpert Carba-R, realizado nos Sistema do instrumento GeneXpert®, é um teste de diagnóstico *in vitro* qualitativo destinado a detecção e diferenciação das sequências genéticas *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} e *bla*_{IMP} associadas à não-suscetibilidade a carbapenemos. O teste utiliza a reação em cadeia de polimerase (PCR) automática em tempo real.

O ensaio Xpert Carba-R tem como objetivo auxiliar no controle da infecção na detecção de bactérias não suscetíveis a carbapenemos que colonizam pacientes em unidades de cuidados de saúde. Um resultado negativo no ensaio Xpert Carba-R não exclui a presença de outros mecanismos de resistência.

O ensaio Xpert Carba-R destina-se a ser utilizado com os seguintes tipos de amostra:

Colônias puras

O ensaio é efetuado com colônias puras de *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* ou *Pseudomonas aeruginosa* não-suscetíveis a carbapenemos, quando cultivadas em ágar sangue ou ágar MacConkey. Para testes de colônias puras, o ensaio Xpert Carba-R deve ser utilizado juntamente com outros testes laboratoriais, incluindo testes de suscetibilidade anti-microbiana fenotípica.

A identificação de um gene *bla*_{IMP}, *bla*_{NDM} ou *bla*_{VIM} para uma metalo-beta-lactamase (ou seja, os genes que codificam as metalo-beta-lactamases IMP, NDM e VIM, respectivamente) pode ser utilizada como um auxiliar para os médicos para a determinação de estratégias terapêuticas apropriadas para pacientes com infecções bacterianas não suscetíveis a carbapenemos conhecidas ou suspeitas.

Amostras de zaragatoa retal e peri-retal

O ensaio é efetuado com amostras de zaragatoa retal e peri-retal de pacientes em risco de colonização intestinal com bactérias não suscetíveis a carbapenemos. São necessárias culturas concomitantes para recuperar microrganismos para tipagem epidemiológica, testes de suscetibilidade anti-microbiana e para posterior identificação confirmatória de bactérias.

O ensaio Xpert Carba-R, quando efetuado com amostras de zaragatoa retal e peri-retal, não se destina a orientar ou monitorizar o tratamento de infecções bacterianas não suscetíveis a carbapenemos ou a determinar se se trata de uma infecção bacteriana não suscetível a carbapenemos.

Xpert® Carba-R

4 Resumo e explicação

A proliferação global das espécies produtoras de carbapenemase *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* (isto é, organismos não suscetíveis a carbapenemos [carbapenem non-susceptible organisms, CNSO]) é um problema médico e de saúde pública crítico.^{1,2} Estas bactérias são muitas vezes resistentes a todos os agentes beta-lactâmicos e frequentemente co-resistentes a várias classes de outros agentes antimicrobianos, havendo muito poucas opções de tratamento restantes.³ Seguir a proliferação de CNSO torna-se complicado devido à diversidade de enzimas hidrolisantes de carbapenemos que têm surgido e à capacidade de proliferação dos genes entre várias espécies de bactérias. Alguns dos genes de resistência, como os determinantes de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) estão associados a linhagens clonais bem sucedidas de bactérias (por ex., *K. pneumoniae* ST258),⁴ que têm uma vantagem seletiva em unidades hospitalares onde a utilização antimicrobiana é elevada. As oportunidades para a transmissão de organismos são normalmente frequentes, com maior disseminação dos genes de resistência através de plasmídeos transmissíveis e integrões. A estirpe *K. pneumoniae* ST258 tem provocado várias epidemias globais, especialmente nos Estados Unidos¹ e em Israel.⁵ De forma semelhante, os organismos contendo o gene que codifica metalo-beta-lactamase Nova Deli (NDM) foram introduzidos na Europa por pessoas que, em muitos casos, visitaram a Índia ou o Paquistão.⁶ Um terceiro mecanismo de resistência a carbapenemos, por intermédio de metalo-beta-lactamase Verona mediada por integrões (VIM), tem constituído há vários anos uma preocupação na Europa. Metallo-beta-lactamases adicionais, como as da classe imipenemase (IMP), têm sido reconhecidas há muitos anos no Japão e em outros países asiáticos, proliferando-se agora globalmente.³ Além disso, a oxacilinase da classe D, OXA-48, que efetua frequentemente a mediação da resistência de baixo nível a carbapenemos, está agora a proliferar-se rapidamente na Europa.^{7,8} Atualmente, o método padrão para detetar pacientes com colonização por organismos não suscetíveis a carbapenemos é a cultura de amostras de zaragatoas retais ou peri-retais em placas de ágar seletivas gram-negativas, como ágar MacConkey, seguida por testes de suscetibilidade antimicrobiana de colónias fermentadoras de lactose, ou a utilização de meios de ágar de rastreio seletivo.⁹ O primeiro método é trabalhoso e poderá exigir vários dias para gerar um resultado final, enquanto a última abordagem varia consideravelmente quanto à sensibilidade e especificidade conforme o meio seletivo utilizado.

Um método rápido e exato para determinar se uma amostra de zaragatoa retal ou peri-retal ou um isolado bacteriano não suscetível a carbapenemos é portador de uma destas cinco classes comuns de genes de resistência a carbapenemos seria uma ajuda significativa para programas de controlo de infeções, especialmente durante surtos, dado que poderia potencialmente: 1) identificar o gene específico de resistência presente no organismo, e 2) diferenciar aqueles organismos com os genes de resistência a carbapenemos transmissíveis mais comuns que codificam enzimas carbapenemases dos organismos que são resistentes devido a outras beta-lactamases e/ou alterações na parede celular do organismo e que não exigem necessariamente a colocação do paciente num ambiente com precauções de contacto.

Os desafios terapêuticos associados às *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenemos criaram uma sensibilização acentuada relativa à necessidade de uma rápida deteção e da implementação de medidas eficazes para a contenção e a prevenção da transmissão. Agentes antimicrobianos, tais como associações de beta-lactâmico/inibidor da beta-lactamase têm uma atividade diversificada contra bactérias produtoras de metalo-beta-lactamases. Os resultados do ensaio Xpert Carba-R que demonstrem a presença de genes *bla_{IMP}*, *bla_{VIM}* e *bla_{NDM}* que codificam metalo-beta-lactamase em colónias puras dos organismos indicados podem ser úteis para determinar uma estratégia terapêutica que inclua associações de beta-lactâmico/inibidor da beta-lactamase.^{10,11,12,13,14}

5 Princípio do procedimento

O sistema de instrumentos GeneXpert automatiza e integra a preparação de amostras, a extração e amplificação de ácidos nucleicos e a deteção da sequência-alvo em amostras simples ou complexas, utilizando ensaios de PCR em tempo real. Os sistemas são constituídos por um instrumento, um computador e software pré-carregado para a execução de testes e visualização dos resultados. Os sistemas requerem a utilização de cartuchos descartáveis, de utilização única, que contêm os reagentes de PCR e onde decorre esse processo. Dado que os cartuchos são independentes, é minimizada a contaminação cruzada entre amostras. Para uma descrição completa do sistema, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx* ou o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Infinity*.

O ensaio Xpert Carba-R inclui reagentes para a deteção de sequências de genes *bla_{KPC}*, *bla_{NDM}*, *bla_{VIM}*, *bla_{OXA-48}* e *bla_{IMP}*, bem como um controlo de processamento da amostra (SPC) para controlo do processamento adequado da bactéria alvo e para indicar a presença de inibidor(es) na reação PCR. O SPC também assegura que as condições da reação PCR (temperatura e tempo) são apropriadas para a reação de amplificação e que os reagentes da PCR estão funcionais. Um controlo interno adicional, o controlo de verificação da sonda (Probe Check Control, PCC) verifica a reidratação dos reagentes, o enchimento do tubo de PCR no cartucho, a integridade da sonda e a estabilidade do corante.

Os iniciadores e sondas no ensaio Xpert Carba-R detetam sequências exclusivas para as sequências de genes *bla_{KPC}* (KPC), *bla_{NDM}* (NDM), *bla_{VIM}* (VIM), *bla_{OXA-48}* (OXA-48) e *bla_{IMP}* (IMP) associadas à não suscetibilidade a carbapenemos em bactérias Gram-negativas.

6 Reagentes e instrumentos

6.1 Materiais fornecidos



O kit do ensaio Xpert Carba-R contém reagentes suficientes para processar 10 amostras. O kit contém o seguinte:

Cartuchos do ensaio Xpert Carba-R com tubos de reação integrados	10
• Esfera 1, Esfera 2, e Esfera 3 (secagem por congelamento)	1 de cada por cartucho
• Reagente 1	3 ml por cartucho
• Reagente 2 (cloreto de guanidina)	2,5 ml por cartucho
Frascos de reagente de amostra do ensaio Xpert Carba-R	10
• Reagente de amostra	5,0 ml por cartucho
Pipetas de transferência descartáveis (1,7 ml)	10
CD	1
• Ficheiros de definição do ensaio (Assay Definition Files, ADF)	
• Instruções para importar ADF para o software	
• Instruções de utilização (folheto informativo)	

Nota As Fichas de Dados de Segurança (Safety Data Sheets, SDS) estão disponíveis em www.cepheid.com ou www.cepheidinternational.com, no separador **ASSISTÊNCIA (SUPPORT)**.

Nota A soroalbumina bovina (Bovine Serum Albumin, BSA) presente nas esferas deste produto foi produzida e fabricada a partir de plasma bovino proveniente exclusivamente dos EUA. Os animais não foram alimentados com nenhuma proteína de ruminante ou outra proteína animal e foram aprovados nos testes ante- e post-mórtem. Durante o processamento, não houve mistura do material com outros materiais de origem animal.

6.2 Conservação e manuseamento



- Conserve os cartuchos do ensaio Xpert Carba-R entre 2 °C e 28 °C.
- Não abra a tampa do cartucho até estar pronto para realizar o teste.
- Não utilize reagentes ou cartuchos que tenham ultrapassado o prazo de validade.
- O reagente de amostra é um líquido transparente e incolor. Não utilize o reagente de amostra se este ficar turvo ou descolorido.
- Utilize o cartucho no período de 30 minutos depois de abrir a tampa.
- Não utilizar um cartucho com fuga.

6.3 Materiais necessários mas não fornecidos

- Sistemas do instrumento GeneXpert Dx ou sistemas GeneXpert Infinity (o número de catálogo varia consoante a configuração), Instrumento GeneXpert, computador, leitor de código de barras, manual do utilizador.
 - Para o sistema GeneXpert Dx: Software GeneXpert Dx versão 4.3 ou superior
- Dispositivo de colheita de amostras: Referência Cepheid 900-0370
- Agar sangue (por ex., Remel™ Blood Agar: número de catálogo R01200 ou equivalente)
- Agar MacConkey (por ex., Remel™ MacConkey Agar: número de catálogo R01550 ou equivalente)
- Discos de 10 µg de meropenemo (por ex., Discos de teste de suscetibilidade antimicrobiana BD BBL™ Sensi-Disc™, Meropenemo, número de catálogo 231704 ou equivalente)
- Pinça estéril
- Ansas de inoculação de 10 µl estéreis e descartáveis (por ex., Copan: número de catálogo COPS-10, ou Hardy Diagnostics: número de catálogo L2002A ou equivalente)
- Agitador de vórtice

Xpert® Carba-R

- Impressora: Caso necessite de uma impressora, contate a assistência técnica da Cepheid para tratar da aquisição de uma impressora recomendada.

6.4 Materiais disponíveis mas não fornecidos

- Controlo externo multivalente:
Painel de controlo de qualidade Xpert Carba-R M219, número de catálogo M219 da Maine Molecular Quality Controls, Inc. (MMQCI, Scarborough, ME, EUA), como controlo positivo externo (*Escherichia coli* inativada transportando plasmídeo com sequências de genes KPC, NDM, VIM, IMP e OXA-48) e controlo negativo externo (*E. coli* inativada).
- Controlos externos individuais:
Bactéria *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase KPC-2 (número de catálogo ATCC BAA-1705); *K. pneumoniae* NDM-1 (número de catálogo ATCC BAA-2146); *K. pneumoniae* VIM-1 (número de catálogo NCTC 13439); *K. pneumoniae* OXA-48 (número de catálogo NCTC 13442); e *Escherichia coli* IMP-1 (número de catálogo NCTC 13476) como controlos positivos externos.

7 Advertências e precauções

- Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*.
- Para utilização apenas com receita médica.
-  Trate todas as amostras biológicas, incluindo os cartuchos usados, como sendo capazes de transmitir agentes infecciosos. Dado que é frequentemente impossível saber quais as amostras biológicas que poderão ser infecciosas, todas devem ser tratadas aplicando as precauções padrão. Orientações para o manuseamento de amostras estão disponíveis nos Centers for Disease Control and Prevention^{15, 16} dos EUA e no Clinical and Laboratory Standards Institute.¹⁷
- Siga os procedimentos de segurança da sua instituição para trabalhar com produtos químicos e manusear amostras biológicas/placas de ágar com colónias puras.
- As amostras biológicas, os dispositivos de transferência e os cartuchos usados devem ser considerados como sendo capazes de transmitir agentes infecciosos, exigindo precauções padrão. Siga os procedimentos relativos a resíduos ambientais da sua instituição relativamente à eliminação correta de cartuchos usados e reagentes não usados. Estes materiais podem apresentar características de resíduos químicos perigosos que exigem procedimentos de eliminação nacionais ou regionais específicos. Se as regulamentações nacionais ou regionais não disponibilizarem uma indicação clara sobre a eliminação correta, as amostras biológicas e os cartuchos usados devem ser eliminados de acordo com as diretrizes relativas ao manuseamento e à eliminação de resíduos médicos da OMS (Organização Mundial da Saúde).
- Recomenda-se o seguimento das boas práticas de laboratório, incluindo a troca de luvas entre o manuseamento de amostras, para evitar a contaminação de amostras ou de reagentes.
- Não substitua o reagente de amostra do ensaio Xpert Carba-R por outros reagentes.
- Não abra a tampa do cartucho do ensaio Xpert Carba-R até estar pronto para adicionar a amostra.
- Não utilize um cartucho que tiver caído depois de o ter retirado da embalagem.
- Não agite o cartucho. Agitar ou deixar cair o cartucho após a abertura da respetiva tampa pode produzir resultados inválidos.
- Não coloque o rótulo de ID da amostra na tampa do cartucho ou no rótulo do código de barras.
-  Cada cartucho de utilização única do ensaio Xpert Carba-R é utilizado para processar um teste. Não reutilize cartuchos gastos.
- Não utilizar um cartucho que tenha um tubo de reação danificado.
- Usar batas limpas e luvas. Troque de luvas entre o processamento de cada amostra.
- Na eventualidade da contaminação da área de trabalho ou do equipamento com amostras ou controlos, limpe bem a área contaminada com uma solução de lixívia de cloro doméstica com diluição 1:10 e depois repita a limpeza da área de trabalho com etanol a 70%. Secar as superfícies de trabalho até secarem completamente antes de prosseguir.

8 Perigos químicos^{18, 19}

- Pictograma de perigo GHS da ONU: 
- Palavra-sinal: ATENÇÃO
- **Recomendações de prudência GHS da ONU**
 - **Prevenção**
 - Lavar cuidadosamente após manuseamento.
 - Usar luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial.
 - **Resposta**
 - SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE: lavar com sabonete e água abundantes.
 - Tratamento específico, ver informação de primeiros-socorros suplementar.
 - Retirar a roupa contaminada e lavá-la antes de a voltar a usar.
 - Em caso de irritação cutânea: consulte um médico.
 - SE ENTRAR EM CONTACTO COM OS OLHOS: enxaguar cuidadosamente com água durante vários minutos. Se usar lentes de contacto, retire-as, se tal lhe for possível. Continuar a enxaguar.
 - Caso a irritação ocular persista: consulte um médico.
 - Caso sinta indisposição, contacte um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS ou um médico.

9 Preparação e conservação das amostras

Amostras de zaragatoa retal e peri-retal:

Para saber que zaragatoas usar, consulte Secção 6.3, Materiais necessários mas não fornecidos.

- Colheita de uma zaragatoa retal emparelhada: Insira cuidadosamente ambas as pontas da zaragatoa aproximadamente 1 cm para além do esfíncter anal e rode suavemente. Consulte “Materiais necessários mas não fornecidos” para saber que zaragatoas usar e a Figura 1 e Figura 2 para exemplos de zaragatoas aceitáveis e inaceitáveis para utilização com o ensaio Xpert Carba-R.
- Colheita de uma zaragatoa peri-retal emparelhada: insira cuidadosamente ambas as pontas da zaragatoa não mais de 1 cm na abertura anal antes do esfíncter anal e rode suavemente.
- As zaragatoas dentro do tubo para transporte podem ser conservadas a uma temperatura entre 15 °C e 28 °C durante um máximo de cinco dias.
- A Figura 1 a seguir proporciona exemplos de amostras aceitáveis de zaragatoa para serem utilizadas com o ensaio Xpert Carba-R e a Figura 2 proporciona exemplos de amostras de zaragatoa altamente contaminadas que não devem ser utilizadas com o ensaio Xpert Carba-R.



Figura 1. Exemplos de amostras de zaragatoas aceitáveis para testes com o Xpert Carba-R

Xpert® Carba-R



Figura 2. Exemplos de amostras de zaragoas inaceitáveis para testes com o ensaio Xpert Carba-R

Isolados bacterianos:

- Os organismos devem ser identificados e o estado de não suscetibilidade a carbapenemos deve ser determinado em conformidade com o folheto informativo atual aprovado pela FDA dos EUA e com a versão mais recente da orientação M100²⁰ do CLSI antes da realização de testes no ensaio Xpert Carba-R.
- Contamine uma placa de ágar sangue ou MacConkey com o organismo, cultive em riscas para isolamento e coloque um disco de 10 µg de meropenem no primeiro quadrante de riscas, para garantir que o isolado retém a sua não suscetibilidade a carbapenemos.
- Incube a placa a 35 °C durante 18–24 horas à temperatura ambiente.
- Utilize o método direto de suspensão de colônias, tocando nas colônias isoladas com uma zaragatoa ou ansa para preparar uma suspensão de McFarland 0,5 do isolado bacteriano conforme descrito na norma aprovada pelo CLSI M07.²¹ Os passos também são descritos abaixo.
 - Produza uma suspensão das colônias isoladas selecionadas de uma placa de ágar (por ex., um meio não seletivo como ágar sangue que tenha sido incubado durante 18 horas a 24 horas) diretamente em meio líquido ou soro fisiológico.
 - Ajuste a suspensão para atingir uma turvação equivalente ao padrão de McFarland 0,5. Isto produz uma suspensão com aproximadamente 1×10^8 UFC/ml para *E. coli* ATCC (American Type Culture Collection) 25922.
 - Utilize um dispositivo fotométrico ou luz adequada, se realizado visualmente, para comparar o tubo do inóculo e o padrão de McFarland 0,5 com um cartão com um fundo branco e linhas pretas contrastantes.

10 Procedimento

10.1 Preparação do cartucho

Importante	Coloque o cartucho no instrumento GeneXpert no período de 30 minutos após a adição da amostra ao cartucho.
	- Remova um cartucho do ensaio Xpert Carba-R, um frasco de reagente de amostra e uma pipeta de transferência do kit. Abra o frasco de reagente de amostra. - Para adicionar a amostra ao cartucho: - Para amostras de zaragatoa retal ou peri-retal, para adicionar a amostra de zaragatoa ao cartucho: - Para zaragoas emparelhadas, coloque uma zaragatoa no frasco de reagente de amostra. Coloque novamente a zaragatoa não utilizada no tubo para transporte e conserve.
Nota	Consulte a Seção 9 para obter as condições de conservação das amostras de zaragatoa retal ou peri-retal. A segunda zaragatoa restante pode ser utilizada para a repetição de testes.

Xpert® Carba-R

Nota Consulte Secção 14, Procedimento de repetição do teste para repetir o teste para amostras de zaragatoa retal ou peri-retal.

- Segure na zaragatoa pela haste perto do bordo do frasco, levante a zaragatoa para cima alguns milímetros do fundo do frasco e dobre a haste sobre a extremidade do frasco de modo a quebrá-la na marca do entalhe, deixando a zaragatoa suficientemente curta para permitir que caiba no frasco e a tampa fique bem fechada.
- Para isolados bacterianos, para adicionar a suspensão de McFarland 0,5 do isolado ao cartucho:
- Agite a suspensão de McFarland 0,5 num agitador de vórtice. Utilizando uma ansa de 10 µl, transfira 10 µl da suspensão de McFarland 0,5 para um frasco de 5 ml de reagente de amostra. Gire a ansa no reagente de amostra três vezes, no mínimo. Após o teste inicial, a amostra restante no frasco de reagente de amostra pode ser conservada entre 2 °C e 28 °C durante até cinco dias caso seja necessário repetir o teste.

Nota Consulte Secção 14, Procedimento de repetição do teste para obter instruções sobre como repetir o teste para amostras de isolados bacterianos.

Nota Garanta que a ansa de 10 µl está cheia com a amostra e que a suspensão da amostra na ansa não rebenta ao transferir a suspensão de McFarland 0,5 para o reagente de amostra.

3. Feche bem a tampa do frasco de reagente de amostra e agite no agitador de vórtice a velocidade elevada durante 10 segundos.
4. Abra a tampa do cartucho. Abra a tampa do reagente de amostra. Utilizando a pipeta de transferência fornecida, aspire a amostra preparada (reagente de amostra contendo a amostra do Passo 2) até a marcação na pipeta (aproximadamente 1,7 ml; ver Figura 3) e, de seguida, transfira o material para a abertura grande da câmara da amostra (ver Figura 4) do cartucho do ensaio Xpert Carba-R.
5. Feche a tampa do cartucho e coloque o cartucho no instrumento GeneXpert no período de 30 minutos após a adição da amostra ao cartucho.

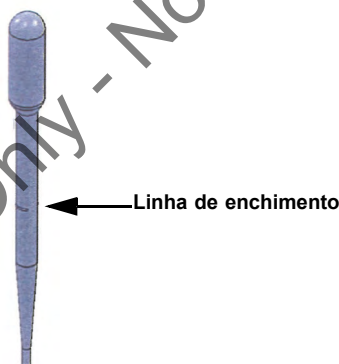


Figura 3. Pipeta de transferência para transferir amostra para o cartucho

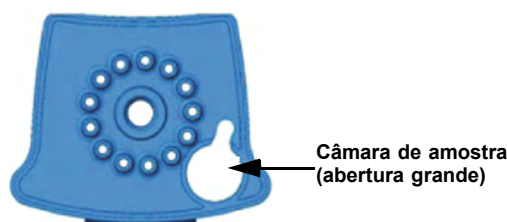


Figura 4. Cartucho do ensaio Xpert Carba-R (vista superior)

Xpert® Carba-R

10.2 Iniciar o teste

Importante

Antes de iniciar o teste, certifique-se de que o ficheiro de definição do ensaio Xpert Carba-R foi importado para o software. Esta secção discrimina os passos básicos para executar o teste. Para obter instruções detalhadas, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx (GeneXpert Dx System Operator Manual)* ou o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Infinity (GeneXpert Infinity System Operator Manual)*.

Nota

Os passos a seguir poderão ser diferentes se o administrador do sistema tiver alterado o fluxo de trabalho predefinido do sistema. O fluxo de trabalho predefinido é descrito abaixo.

1. Ligue o sistema do instrumento GeneXpert:
 - Se estiver a utilizar o instrumento GeneXpert Dx, comece por ligar o instrumento e, de seguida, o computador. O software GeneXpert iniciará automaticamente ou pode ser necessário clicar duas vezes no ícone de atalho do software GeneXpert Dx no ambiente de trabalho do Windows®.
 - ou
 - Se utilizar o instrumento GeneXpert Infinity, ative o instrumento. O software Xpertise iniciará automaticamente ou pode ser necessário clicar duas vezes no ícone de atalho do software Xpertise no ambiente de trabalho do Windows.
2. Inicie sessão no software do sistema do instrumento GeneXpert utilizando o seu nome de utilizador e palavra-passe.
3. Na janela do sistema GeneXpert, clique em **Criar teste (Create Test)** (GeneXpert Dx) ou clique em **Encomendas (Orders)** e em **Encomendar teste (Order Test)** (Infinity).
4. Leia a ID do paciente (Patient ID) (opcional). Se digitar a ID do paciente (Patient ID), assegure-se de que digita a ID do paciente (Patient ID) correta. A ID do paciente (Patient ID) é associada aos resultados do teste e é mostrada na janela Ver resultados (View Results).
5. Leia ou introduza a ID da amostra (Sample ID). Se digitar a ID da amostra (Sample ID), assegure-se de que digita a ID da amostra (Sample ID) correta. A ID da amostra (Sample ID) é associada aos resultados do teste e é mostrada na janela Ver resultados (View Results).
6. Leia o código de barras do cartucho do ensaio Xpert Carba-R. Utilizando a informação do código de barras, o software preenche automaticamente as caixas dos seguintes campos: Selecionar ensaio (Select Assay), ID lote de reagente (Reagent Lot ID), N/S do cartucho (Cartridge SN) e Prazo de validade (Expiration Date).

Nota

Se o código de barras no cartucho do Xpert Carba-R não for lido, configure um novo teste, seguindo o procedimento de repetição do teste na Secção 14.

7. Clique em **Iniciar teste (Start Test)** (GeneXpert Dx) ou **Enviar (Submit)** (Infinity). Introduza a sua palavra-passe se lhe for solicitada.
8. Para o sistema GeneXpert Infinity, coloque o cartucho no tapete rolante. O cartucho será automaticamente carregado, o teste será executado e o cartucho usado será colocado no recipiente para resíduos.
- ou
- No caso do instrumento GeneXpert Dx:
 - A. Abra a porta do módulo do instrumento com a luz verde a piscar e carregue o cartucho.
 - B. Feche a porta. O teste começa e a luz verde para de piscar. Quando o teste termina, a luz verde desliga-se.
 - C. Espere até que o sistema destranque o fecho da porta antes de abrir a porta do módulo. De seguida, remova o cartucho.
 - D. Os cartuchos usados devem ser eliminados nos recipientes apropriados para resíduos de amostras, de acordo com as práticas padrão da sua instituição.

10.3 Visualização e impressão de resultados

Esta secção discrimina os passos básicos para a visualização e a impressão dos resultados. Para obter instruções detalhadas adicionais sobre a visualização e a impressão dos resultados, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx (GeneXpert Dx System Operator Manual)* ou o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Infinity (GeneXpert Infinity System Operator Manual)*.

1. Clique no ícone **Ver resultados (View Results)** para visualizar os resultados.
2. Após a conclusão do teste, clique no botão Relatório (Report) da janela Ver resultados (View Results) para visualizar e/ou gerar um relatório em ficheiro PDF.

11 Controle de qualidade

CONTROL

Controles de qualidade integrados

Cada teste inclui um controle de processamento da amostra e um controle de verificação da sonda.

- **Controle de processamento da amostra (Sample Processing Control, SPC)** — Assegura que a amostra foi processada corretamente. O SPC contém esporos de *Bacillus globigii*, sob a forma de uma esfera seca que está incluída em cada cartucho para verificar o processamento adequado da amostra. O SPC verifica se ocorreu a lise da bactéria caso os organismos estejam presentes e verifica se o processamento da amostra é adequado. Adicionalmente, este controle detecta a inibição do ensaio de PCR em tempo real associada à amostra, assegura que as condições da reação de PCR (temperatura e tempo) são adequadas para a reação de amplificação e que os reagentes de PCR estão funcionais.
O SPC deve ser positivo em amostras negativas e pode ser negativo ou positivo em amostras positivas. O SPC é aprovado se preencher os critérios de aceitação validados.
- **Controle de verificação da sonda (Sample Processing Control, PCC)** — Antes do início da reação PCR, o sistema GeneXpert mede o sinal de fluorescência das sondas para monitorizar a reidratação da esfera, o enchimento do tubo de reação, a integridade da sonda e a estabilidade do corante. A verificação da sonda é aprovada se corresponder aos critérios de aceitação atribuídos.

Controles externos

Os controles externos descritos na Secção 6.4 estão disponíveis, mas não são fornecidos e podem ser utilizados em conformidade com as organizações de acreditação locais, estaduais e federais, consoante aplicável. Utilize sempre os controles externos de acordo com as instruções do fabricante.

12 Interpretação dos resultados

Os resultados são interpretados pelo sistema GeneXpert através da medição de sinais fluorescentes e algoritmos de cálculo integrados, sendo mostrados na janela Ver resultados (View Results). Não são apresentadas capturas de ecrã nem interpretações para todas as combinações de resultados possíveis com os cinco analitos alvo no ensaio Xpert Carba-R; contudo, os exemplos que se seguem são indicativos do tipo de resultados que podem ser esperados.

Nota

A tabela e as figuras seguintes ilustram apenas exemplos representativos dos tipos de resultados que se podem esperar com o ensaio Xpert Carba-R. Não são apresentadas todas as combinações de resultados possíveis com os cinco analitos alvo.

Tabela 1. Resultados representativos e interpretação do ensaio Xpert Carba-R

Resultado	Interpretação
IMP DETECTADO (IMP DETECTED); VIM NÃO DETECTADO (VIM NOT DETECTED); NDM NÃO DETECTADO (NDM NOT DETECTED); KPC NÃO DETECTADO (KPC NOT DETECTED); OXA48 NÃO DETECTADO (OXA48 NOT DETECTED) Consulte a Figura 5.	A sequência do ADN-alvo de IMP é detetada; as sequências do ADN-alvo de VIM, NDM, KPC e OXA-48 não são detetadas. • A amplificação por PCR do ADN-alvo de IMP apresenta um valor de limite de ciclo (cycle threshold, Ct) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) de fluorescência superior à definição limite; as sequências do ADN-alvo de VIM, NDM, KPC e OXA-48 estão ausentes ou são inferiores ao nível de deteção do ensaio. • SPC: Não aplicável. O SPC é ignorado porque a amplificação do ADN-alvo de IMP pode interferir com este controlo. • PCC: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados. • As estratégias terapêuticas que incluem agentes antimicrobianos, tais como associações de beta-lactâmico/inibidor da beta-lactamase com atividade limitada ou nula contra bactérias produtoras de metalo-beta-lactamases devem ser utilizadas com precaução. Os resultados do ensaio Xpert Carba-R que demonstrem a presença de genes <i>bla</i>_{IMP}, <i>bla</i>_{VIM} e <i>bla</i>_{NDM} que codificam metalo-beta-lactamase em colónias puras dos organismos indicados podem ser úteis para determinar uma estratégia terapêutica em pacientes com infeções bacterianas conhecidas ou suspeitas não suscetíveis a carbapenemos.

Xpert® Carba-R

Tabela 1. Resultados representativos e interpretação do ensaio Xpert Carba-R (Continuação)

Resultado	Interpretação
IMP NÃO DETECTADO (IMP NOT DETECTED); VIM DETECTADO (VIM DETECTED); NDM NÃO DETECTADO (NDM NOT DETECTED); KPC NÃO DETECTADO (KPC NOT DETECTED); OXA48 NÃO DETECTADO (OXA48 NOT DETECTED) Consulte a Figura 6.	A sequência do ADN-alvo de VIM é detetada; as sequências do ADN-alvo de IMP, NDM, KPC e OXA-48 não são detetadas. - A amplificação por PCR do ADN-alvo de VIM apresenta um valor de Ct dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) de fluorescência superior à definição limite; as sequências do ADN-alvo de IMP, NDM, KPC e OXA-48 estão ausentes ou são inferiores ao nível de detecção do ensaio. - SPC: Não aplicável. O SPC é ignorado porque a amplificação do ADN-alvo de VIM pode interferir com este controlo. - PCC: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados. - As estratégias terapêuticas que incluem agentes antimicrobianos, tais como associações de beta-lactâmico/inibidor da beta-lactamase com atividade limitada ou nula contra bactérias produtoras de metalo-beta-lactamases devem ser utilizadas com precaução. Os resultados do ensaio Xpert Carba-R que demonstrem a presença de genes <i>bla_{IMP}</i>, <i>bla_{VIM}</i> e <i>bla_{NDM}</i> que codificam metalo-beta-lactamase em colónias puras dos organismos indicados podem ser úteis para determinar uma estratégia terapêutica em pacientes com infeções bacterianas conhecidas ou suspeitas não suscetíveis a carbapenemos.
IMP NÃO DETECTADO (IMP NOT DETECTED); VIM DETECTADO (VIM DETECTED); NDM DETECTADO (NDM DETECTED); KPC NÃO DETECTADO (KPC NOT DETECTED); OXA48 NÃO DETECTADO (OXA48 NOT DETECTED) Consulte a Figura 7.	As sequências do ADN-alvo de VIM e NDM são detetadas; as sequências do ADN-alvo de IMP, KPC e OXA-48 não são detetadas. - A amplificação por PCR do ADN-alvo de VIM e NDM apresenta valores de Ct dentro dos intervalos válidos e endpoints (pontos finais) de fluorescência superiores às definições limite; as sequências do ADN-alvo de IMP, KPC e OXA-48 estão ausentes ou são inferiores ao nível de detecção do ensaio. - SPC: Não aplicável. O SPC é ignorado porque as amplificações do ADN-alvo de VIM e NDM podem interferir com este controlo. - PCC: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados. - As estratégias terapêuticas que incluem agentes antimicrobianos, tais como associações de beta-lactâmico/inibidor da beta-lactamase com atividade limitada ou nula contra bactérias produtoras de metalo-beta-lactamases devem ser utilizadas com precaução. Os resultados do ensaio Xpert Carba-R que demonstrem a presença de genes <i>bla_{IMP}</i>, <i>bla_{VIM}</i> e <i>bla_{NDM}</i> que codificam metalo-beta-lactamase em colónias puras dos organismos indicados podem ser úteis para determinar uma estratégia terapêutica em pacientes com infeções bacterianas conhecidas ou suspeitas não suscetíveis a carbapenemos.
IMP DETECTADO (IMP DETECTED); VIM NÃO DETECTADO (VIM NOT DETECTED); NDM DETECTADO (NDM DETECTED); KPC NÃO DETECTADO (KPC NOT DETECTED); OXA48 NÃO DETECTADO (OXA48 NOT DETECTED) Consulte a Figura 8.	As sequências do ADN-alvo de IMP e NDM são detetadas; as sequências do ADN-alvo de VIM, KPC e OXA-48 não são detetadas. - A amplificação por PCR do ADN-alvo de IMP e NDM apresenta valores de Ct dentro dos intervalos válidos e endpoints (pontos finais) de fluorescência superiores às definições limite; as sequências do ADN-alvo de VIM, KPC e OXA-48 estão ausentes ou são inferiores ao nível de detecção do ensaio. - SPC: Não aplicável. O SPC é ignorado porque as amplificações do ADN-alvo de IMP e NDM podem interferir com este controlo. - PCC: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados. - As estratégias terapêuticas que incluem agentes antimicrobianos, tais como associações de beta-lactâmico/inibidor da beta-lactamase com atividade limitada ou nula contra bactérias produtoras de metalo-beta-lactamases devem ser utilizadas com precaução. Os resultados do ensaio Xpert Carba-R que demonstrem a presença de genes <i>bla_{IMP}</i>, <i>bla_{VIM}</i> e <i>bla_{NDM}</i> que codificam metalo-beta-lactamase em colónias puras dos organismos indicados podem ser úteis para determinar uma estratégia terapêutica em pacientes com infeções bacterianas conhecidas ou suspeitas não suscetíveis a carbapenemos.

Tabela 1. Resultados representativos e interpretação do ensaio Xpert Carba-R (Continuação)

Resultado	Interpretação
IMP DETECTADO (IMP DETECTED); VIM DETECTADO (VIM DETECTED); NDM NÃO DETECTADO (NDM NOT DETECTED); KPC NÃO DETECTADO (KPC NOT DETECTED); OXA48 DETECTADO (OXA48 DETECTED) Consulte a Figura 9.	As sequências do ADN-alvo de IMP, VIM e OXA-48 são detetadas; as sequências do ADN-alvo de NDM e KPC não são detetadas. - A amplificação por PCR do ADN-alvo de IMP, VIM e OXA-48 apresenta valores de Ct dentro dos intervalos válidos e endpoints (pontos finais) de fluorescência superiores às definições limite; as sequências do ADN-alvo de KPC e NDM estão ausentes ou são inferiores ao nível de detecção do ensaio. - SPC: Não aplicável. O SPC é ignorado porque as amplificações do ADN-alvo de IMP, VIM e OXA-48 podem interferir com este controlo. - PCC: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados. - As estratégias terapêuticas que incluem agentes antimicrobianos, tais como associações de beta-lactâmico/inibidor da beta-lactamase com atividade limitada ou nula contra bactérias produtoras de metalo-beta-lactamases devem ser utilizadas com precaução. Os resultados do ensaio Xpert Carba-R que demonstrem a presença de genes <i>bla</i>_{IMP}, <i>bla</i>_{VIM} e <i>bla</i>_{NDM} que codificam metalo-beta-lactamase em colónias puras dos organismos indicados podem ser úteis para determinar uma estratégia terapêutica em pacientes com infeções bacterianas conhecidas ou suspeitas não suscetíveis a carbapenemos.
IMP DETECTADO (IMP DETECTED); VIM DETECTADO (VIM DETECTED); NDM DETECTADO (NDM DETECTED); KPC NÃO DETECTADO (KPC NOT DETECTED); OXA48 DETECTADO (OXA48 DETECTED) Consulte a Figura 10.	As sequências do ADN-alvo de IMP, VIM, NDM e OXA-48 são detetadas; a sequência do ADN-alvo de KPC não é detetada. - A amplificação por PCR do ADN-alvo de IMP, VIM, NDM e OXA-48 apresenta valores de Ct dentro dos intervalos válidos e endpoints (pontos finais) de fluorescência superiores às definições limite; a sequência do ADN-alvo de KPC está ausente ou é inferior ao nível de detecção do ensaio. - SPC: Não aplicável. O SPC é ignorado porque as amplificações do ADN-alvo de IMP, VIM, NDM e OXA-48 podem interferir com este controlo. - PCC: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados. - As estratégias terapêuticas que incluem agentes antimicrobianos, tais como associações de beta-lactâmico/inibidor da beta-lactamase com atividade limitada ou nula contra bactérias produtoras de metalo-beta-lactamases devem ser utilizadas com precaução. Os resultados do ensaio Xpert Carba-R que demonstrem a presença de genes <i>bla</i>_{IMP}, <i>bla</i>_{VIM} e <i>bla</i>_{NDM} que codificam metalo-beta-lactamase em colónias puras dos organismos indicados podem ser úteis para determinar uma estratégia terapêutica em pacientes com infeções bacterianas conhecidas ou suspeitas não suscetíveis a carbapenemos.
IMP DETECTADO (IMP DETECTED); VIM DETECTADO (VIM DETECTED); NDM DETECTADO (NDM DETECTED); KPC DETECTADO (KPC DETECTED); OXA48 DETECTADO (OXA48 DETECTED) Consulte a Figura 11.	As sequências do ADN-alvo de IMP, VIM, NDM, KPC e OXA-48 são detetadas. - A amplificação por PCR do ADN-alvo de IMP, VIM, NDM, KPC e OXA-48 apresenta valores de Ct dentro dos intervalos válidos e endpoints (pontos finais) de fluorescência superiores às definições limite. - SPC: Não aplicável. O SPC é ignorado porque as amplificações do ADN-alvo de IMP, VIM, NDM, KPC e OXA-48 podem interferir com este controlo. - PCC: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados. - As estratégias terapêuticas que incluem agentes antimicrobianos, tais como associações de beta-lactâmico/inibidor da beta-lactamase com atividade limitada ou nula contra bactérias produtoras de metalo-beta-lactamases devem ser utilizadas com precaução. Os resultados do ensaio Xpert Carba-R que demonstrem a presença de genes <i>bla</i>_{IMP}, <i>bla</i>_{VIM} e <i>bla</i>_{NDM} que codificam metalo-beta-lactamase em colónias puras dos organismos indicados podem ser úteis para determinar uma estratégia terapêutica em pacientes com infeções bacterianas conhecidas ou suspeitas não suscetíveis a carbapenemos.

Xpert[ ] Carba-R

Tabela 1. Resultados representativos e interpretação do ensaio Xpert Carba-R (Continuação)

Resultado	Interpretação
IMP NÃO DETECTADO (IMP NOT DETECTED); VIM NÃO DETECTADO (VIM NOT DETECTED); NDM NÃO DETECTADO (NDM NOT DETECTED); KPC NÃO DETECTADO (KPC NOT DETECTED); OXA48 NÃO DETECTADO (OXA48 NOT DETECTED) Consulte a Figura 12.	As sequências do ADN-alvo de IMP, VIM, NDM, KPC e OXA-48 não são detetadas. - As sequências do ADN-alvo de IMP, VIM, NDM, KPC e OXA-48 estão ausentes ou são inferiores ao nível de detecção do ensaio. - SPC: APROVADO (PASS); a amplificação por PCR da sequência do ADN do SPC apresenta um valor de Ct dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) de fluorescência superior � definição limite. - PCC: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
INVÁLIDO (INVALID) Consulte a Figura 13.	A presença ou ausência de sequências do ADN-alvo de IMP, VIM, NDM, KPC e OXA-48 não pode ser determinada. Repita o teste de acordo com as instruções da Sec��o 14, Procedimento de repetição do teste. - SPC: FALHOU (FAIL); sem amplificação por PCR da sequência do ADN do SPC ou o Ct do SPC não está dentro do intervalo válido e o endpoint (ponto final) de fluorescência é inferior � definição limite. - PCC: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
ERRO (ERROR)	A presença ou ausência de sequências do ADN-alvo de IMP, VIM, NDM, KPC e OXA-48 não pode ser determinada. Repita o teste de acordo com as instruções na Secção 14, Procedimento de repetição do teste. - SPC: SEM RESULTADO (NO RESULT) - PCC: FALHOU (FAIL)*; um ou mais dos resultados de verificação da sonda falharam. O PCC falhou provavelmente porque o tubo de reação não foi adequadamente encheado ou porque foi detetado um problema de integridade da sonda. * Se a verificação da sonda foi aprovada, o erro é causado pela falha de um dos componentes do sistema.
SEM RESULTADO (NO RESULT)	A presença ou ausência de sequências do ADN-alvo de IMP, VIM, NDM, KPC e OXA-48 não pode ser determinada. Repita o teste de acordo com as instruções na Secção 14, Procedimento de repetição do teste. Não foram recolhidos dados suficientes para produzir um resultado de teste (por exemplo, o utilizador parou um teste que estava em curso ou ocorreu uma falha de alimentação). - SPC: SEM RESULTADO (NO RESULT) - PCC: Não aplicável

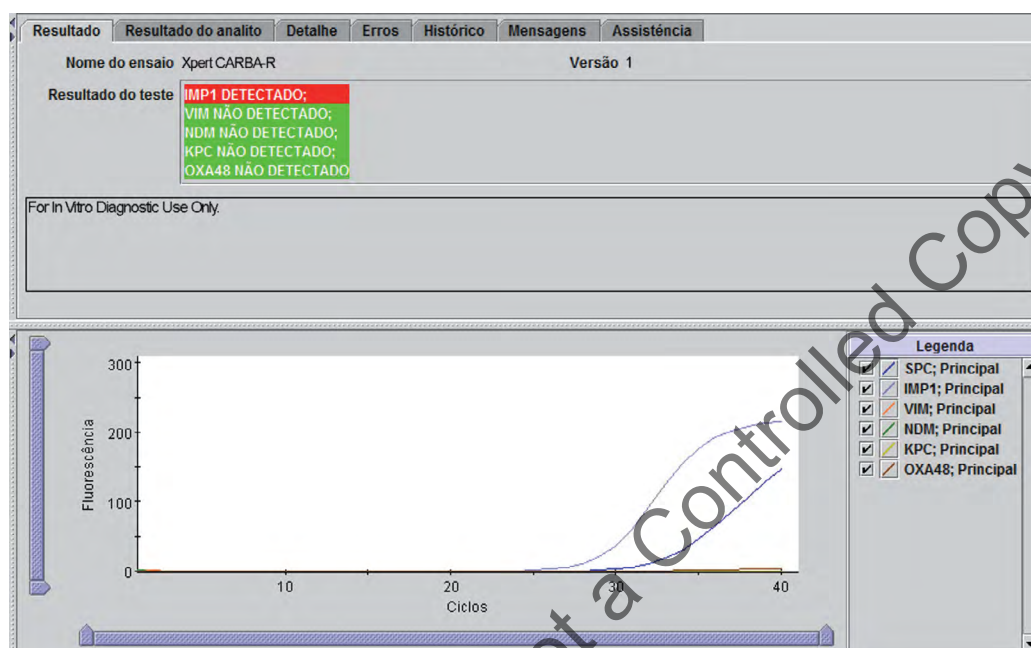


Figura 5. Ensaio Carba-R – IMP Detectado

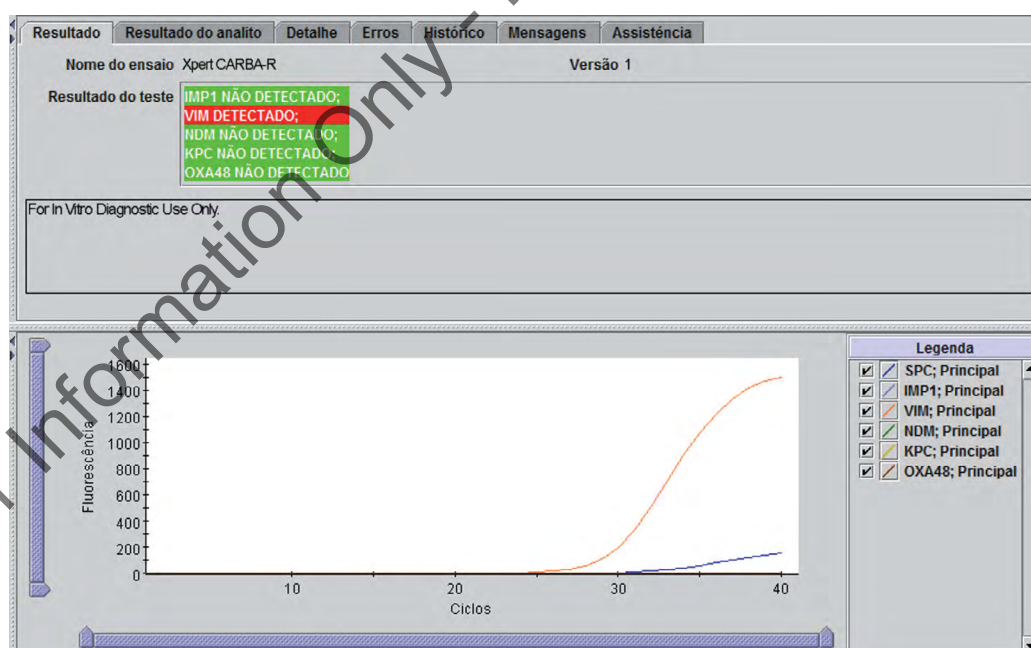


Figura 6. Ensaio Carba-R – VIM Detectado

Xpert  Carba-R

Nota Não são apresentados exemplos de NDM positivo, KPC positivo e OXA positivo.



Figura 7. Ensaio Carba-R – VIM e NDM Detectado

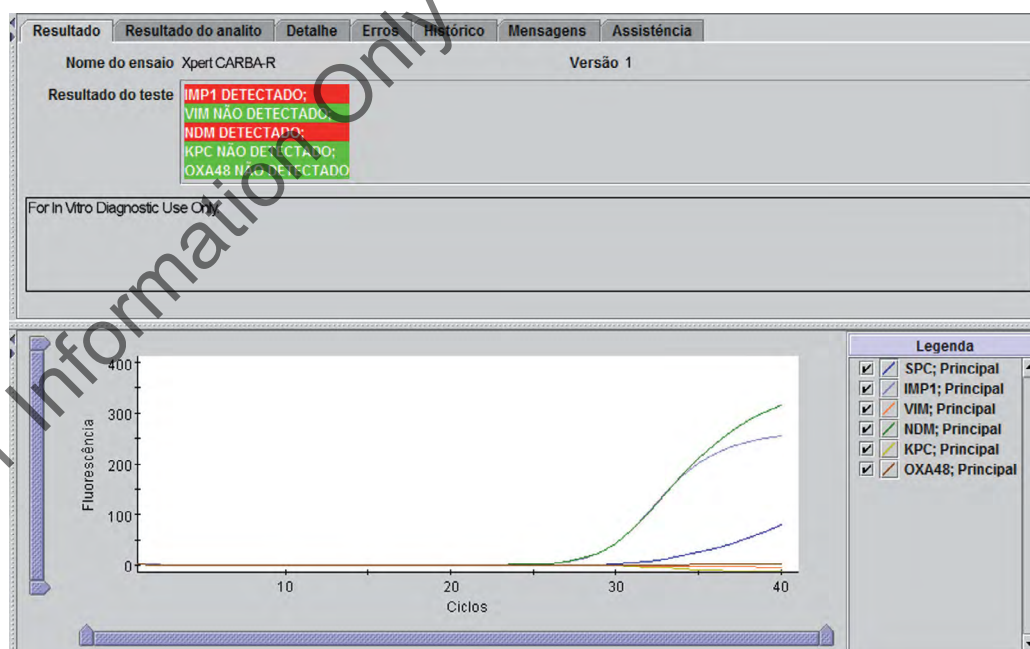


Figura 8. Ensaio Carba-R – IMP e NDM Detectado



Figura 9. Ensaio Carba-R – IMP, VIM e OXA-48 Detectado

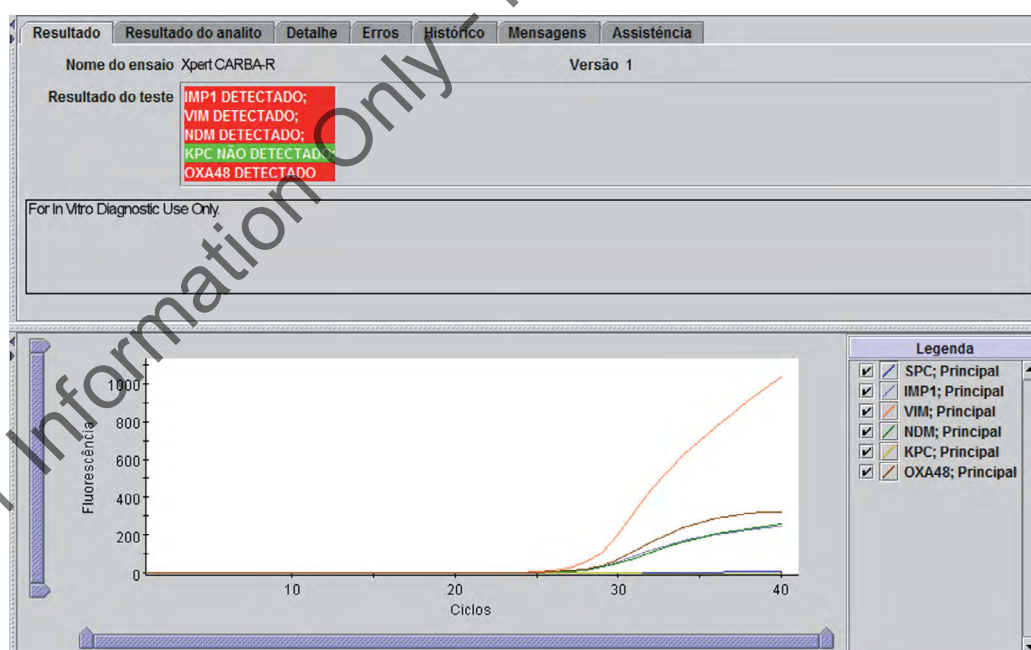


Figura 10. Ensaio Carba-R – IMP, VIM, NDM e OXA-48 Detectado

Xpert® Carba-R



Figura 11. Ensaio Carba-R – IMP, VIM, NDM, KPC e OXA-48 Detectado

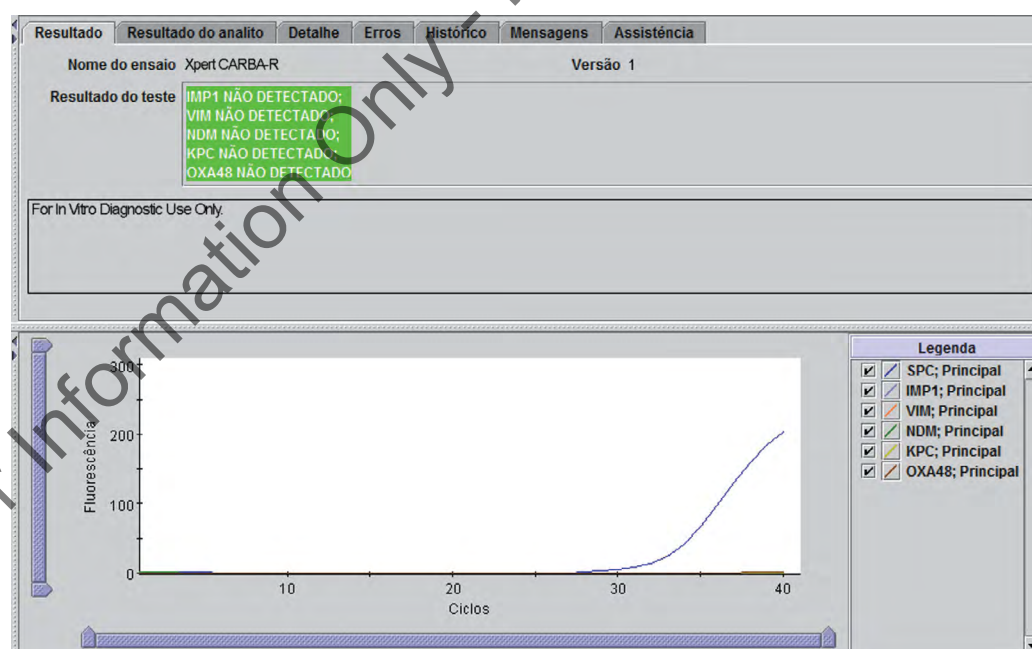


Figura 12. Ensaio Carba-R – IMP, VIM, NDM, KPC e OXA-48 Não Detectado

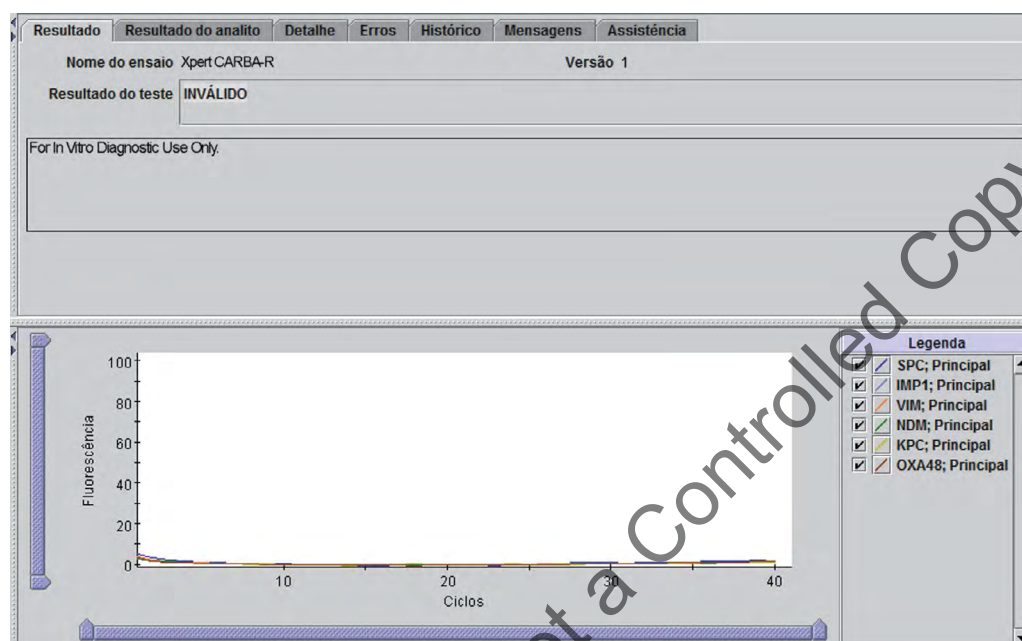


Figura 13. Ensaio Carba-R – Inválido

13 Motivos para repetir o teste

Repita o teste utilizando um cartucho novo (não reutilize o cartucho) e um frasco de reagente de amostra novo. Para o procedimento de repetição de teste, consulte a Seção 14, Procedimento de repetição do teste.

- Um resultado **INVÁLIDO (INVALID)** indica que o controle SPC falhou. A amostra não foi adequadamente processada ou a PCR foi inibida ou o volume da amostra adicionada era inadequado.
- Um resultado **ERRO (ERROR)** indica que o controle de verificação da sonda falhou e que o ensaio foi abortado, possivelmente devido ao tubo de reação não ter sido adequadamente enchido, à detecção de um problema de integridade da sonda de reagente, a terem sido excedidos os limites de pressão máxima, ou ter sido detetado um erro de posicionamento da válvula.
- **SEM RESULTADO (NO RESULT)** indica que os dados colhidos foram insuficientes. Por exemplo, o operador parou um teste que estava em curso ou a alimentação elétrica falhou.
- Se o desempenho do controle externo não for o esperado, repita o teste de controle externo e/ou contacte a Assistência Técnica da Cepheid para assistência.

14 Procedimento de repetição do teste

14.1 Procedimento de repetição do teste para amostras de zaragatoa retal e peri-retal

1. Retire um cartucho novo, um frasco de reagente de amostra novo e uma pipeta de transferência nova do kit.
2. Retire a zaragatoa restante do recipiente de transporte.
3. Insira a zaragatoa num frasco novo de reagente de amostra. Segure na zaragatoa pela haste perto do bordo do frasco, levante a zaragatoa para cima alguns milímetros do fundo do frasco e dobre a haste sobre a extremidade do frasco de modo a quebrá-la na marca do entalhe, deixando a zaragatoa suficientemente curta para permitir que caiba no frasco e a tampa fique bem fechada.
4. Feche bem a tampa do novo frasco de reagente de amostra e agite no agitador de vórtice a velocidade elevada durante 10 segundos.
5. Abra a tampa do cartucho. Utilizando a pipeta de transferência fornecida, aspire o reagente de amostra até à marcação na pipeta e, de seguida, transfira o material para a câmara da amostra do cartucho do ensaio Carba-R Xpert.
6. Feche a tampa do cartucho e coloque o cartucho no instrumento GeneXpert no prazo de 30 minutos. Siga Seção 10.2, Iniciar o teste.

Xpert® Carba-R

14.2 Procedimento de repetição do teste para amostras de isolados bacterianos

1. Retire um cartucho novo, um frasco de reagente de amostra novo e uma pipeta de transferência nova do kit.
2. Transfira todo o conteúdo da amostra restante no frasco de reagente de amostra para o novo frasco de reagente de amostra.
3. Feche bem a tampa do novo frasco de reagente de amostra e agite no agitador de vórtice a velocidade elevada durante 10 segundos.
4. Abra a tampa do cartucho. Utilizando a pipeta de transferência fornecida, aspire o reagente de amostra até à marcação na pipeta e, de seguida, transfira o material para a câmara da amostra do cartucho do ensaio Carba-R Xpert.
5. Feche a tampa do cartucho e coloque o cartucho no instrumento GeneXpert no prazo de 30 minutos. Siga Secção 10.2. Iniciar o teste.

Nota Para isolados bacterianos, não realize o procedimento de repetição do teste mais do que uma vez, dado que diluições repetidas podem produzir resultados falsos negativos.

15 Limitações

15.1 Limitações gerais

- O ensaio Xpert Carba-R deteta *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} e *bla*_{IMP} de amostras de zaragatoa retal e peri-retal e de colónias puras, não se destinando à identificação de bactérias. A detecção destas sequências genéticas não indica a presença de organismos viáveis.
- O ensaio Xpert Carba-R não é um instrumento de subtipagem e não indica variantes dos genes *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{KPC} ou *bla*_{OXA-48}.
- Certas espécies de bactérias, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, demonstraram apresentar resistência a carbapenemos devido a mecanismos de resistência intrínsecos.
- Não se avaliou no estudo a detecção de outros genes de OXA-carbapenemase para além de *bla*_{OXA-48} e *bla*_{OXA-181}.
- As análises *in silico* utilizadas para prever as variantes detetadas pelo ensaio baseiam-se numa comparação de sequências de genes-alvo disponíveis no GenBank com os oligonucleótidos de iniciador/sonda e a sequência de produto da amplificação para cada gene-alvo no ensaio Xpert Carba-R. As pesquisas de análises *in silico* no BLAST foram realizadas em 2014 e 2015. Não foram realizadas análises *in silico* de sequências de genes de novas variantes introduzidas na base de dados após 2015 para os cinco genes-alvo.
- Mutações ou polimorfismos nas regiões de ligação do iniciador ou da sonda podem afetar a detecção de variantes atuais, novas ou desconhecidas de *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} e *bla*_{IMP}, originando um resultado falso negativo.
- O ensaio Xpert Carba-R irá gerar um resultado negativo para IMP ao testar amostras contendo as sequências genéticas IMP-7, IMP-13 ou IMP-14.
- Desconhece-se o desempenho do ensaio Xpert Carba-R com organismos que integrem genes carbapenemase não alvo além de *bla*_{SPM}, *bla*_{SME} e *bla*_{IMI}.
- Dado que a detecção das sequências de genes *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} e *bla*_{IMP} depende do número de organismos presentes na amostra, os resultados fiáveis dependem do manuseamento e da conservação corretos da amostra.
- Os testes com o ensaio Xpert Carba-R devem ser utilizados como auxiliares de outros métodos disponíveis.
- O resultado do ensaio Xpert Carba-R pode por vezes ser **INVÁLIDO (INVALID)**, devido a uma falha do controlo SPC, ou **ERRO (ERROR)** ou **SEM RESULTADO (NO RESULT)**, sendo necessária a repetição do teste, o que poderá atrasar a obtenção de resultados finais.

15.2 Limitações das amostras retais e peri-retais

- O desempenho do ensaio Xpert Carba-R não foi avaliado com amostras de zaragatoa retal ou peri-retal provenientes de pacientes pediátricos.
- Estudos analíticos utilizando associações de duas populações bacterianas em amostras de zaragatoas manipuladas indicam que quando uma espécie bacteriana produtora de carbapenemases é inoculada perto do LoD e outra espécie bacteriana produtora de carbapenemases está presente com concentrações iguais ou superiores a 5×10^6 UFC/zaragatoa, o alvo com concentração baixa pode não ser detectado. A colonização concomitante com dois ou mais organismos produtores de carbapenemases foi comunicada com o ensaio Xpert Carba-R, mas é rara. A ausência de detecção de um segundo alvo deve ter um impacto mínimo no controle do paciente, pois estariam instituídos procedimentos de isolamento para pacientes com algum resultado positivo para um organismo produtor de carbapenemases.
- Podem ser observadas interferências com o ensaio Xpert Carba-R com sulfato de bário $> 0,1\%$ p/v e Pepto-Bismol $> 0,01\%$ p/v em testes com amostras de matriz de zaragatoa retal.
- Podem ser observadas interferências com o ensaio Xpert Carba-R com sulfato de bário $> 0,1\%$ p/v e Pepto-Bismol $> 0,025\%$ p/v em testes com amostras de matriz de zaragatoas peri-retais.
- Em amostras de zaragatoa retal contendo o alvo VIM, poderá ocorrer interferência se estiver presente gordura fecal com uma concentração $0,25\%$ p/v, resultando em valores retardados do limiar do ciclo.
- Para além dos grupos de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* testados no estudo manipulado, outras não-*Enterobacteriaceae* foram também avaliadas: *Pseudomonas stutzeri* (1), *Pseudomonas oryzae* (1), *Pseudomonas putida* (2) e *Empedobacter brevis* (1). O desempenho do ensaio Xpert Carba-R com outras não-*Enterobacteriaceae* para além destas seis espécies não foi avaliado e é, por isso, desconhecido.
- Para amostras de zaragatoa retal, o ensaio Xpert Carba-R demonstrou uma redução da percentagem de concordância positiva (PPA de $55,6\%$) para a detecção da sequência genética *bla*_{VIM} em *Pseudomonas aeruginosa*. Foram observados quatro (4) resultados falsos negativos com o ensaio com amostras nas quais foi recuperada *Pseudomonas aeruginosa* contendo a sequência *bla*_{VIM} pelo método de referência.
- Para amostras de zaragatoa retal, o ensaio Xpert Carba-R demonstrou uma redução da percentagem de concordância positiva (PPA de $85,7\%$) para a detecção da sequência genética *bla*_{IMP} em *Acinetobacter baumannii* durante o estudo manipulado. Além disso, foi observada uma baixa % de concordância total ($86,1\%$) entre centros para o estudo de reprodutibilidade com amostras contendo concentrações baixas do organismo portador da sequência genética *bla*_{IMP}.
- Os anaeróbios resistentes a carbapenemos potencialmente presentes em amostras fecais não foram avaliados pelo ensaio Xpert Carba-R.
- A detecção de *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} e/ou *bla*_{IMP} de amostras de zaragatoa retal e peri-retal pode ser de organismos que não *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*.
- O desempenho do ensaio Xpert Carba-R com isolados suscetíveis contendo as sequências genéticas *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} e/ou *bla*_{IMP} não foi totalmente avaliado.

15.3 Limitações das colónias puras

- Para colónias puras, não se avaliou o desempenho do ensaio Xpert Carba-R com bactérias que não sejam *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii*. Os organismos devem ser identificados e o estado de não suscetibilidade a carbapenemos deve ser determinado antes da realização de testes no ensaio Xpert Carba-R.
- Resultados de teste incorretos podem ser originados por técnicas de cultura inadequadas, incumprimento do procedimento recomendado para preparar a suspensão de McFarland 0,5, procedimentos de manuseamento e conservação de amostras, erro técnico, troca de amostras ou porque o número de organismos na amostra é demasiado baixo para ser detectado pelo teste. Para se evitarem resultados incorretos, é necessária uma cuidadosa conformidade com as instruções deste folheto.

16 Valores esperados

No estudo clínico do ensaio Xpert Carba-R, um total de 2543 amostras, consistindo em amostras de zaragatoa retal e peri-retal e amostras manipuladas, foi avaliado em 8 centros do estudo, dentro e fora dos EUA. Os resultados do ensaio Xpert Carba-R em comparação com análises de cultura e de sequenciação de ADN bidirecional por gene-alvo para cada uma das amostras manipuladas e combinadas prospetivas é apresentado na Tabela 2.

Num outro estudo clínico com ensaio Xpert Carba-R, avaliaram-se no total 467 isolados bacterianos em 4 centros do estudo, dentro e fora dos EUA. Os resultados do ensaio Xpert Carba-R em comparação com uma análise de sequenciação de ADN bidirecional por gene-alvo para cada um dos dois tipos de ágar são apresentados na Tabela 8, Tabela 9, Tabela 10, Tabela 11 e Tabela 12.

Xpert® Carba-R

17 Características do desempenho

17.1 Desempenho clínico - Amostras de zaragatoa retal e peri-retal

As características do desempenho do ensaio Xpert Carba-R com amostras de zaragatoa retal e peri-retal foram determinadas num estudo de investigação multicêntrico. A percentagem de concordância positiva (PPA) e a percentagem de concordância negativa (NPA) do ensaio Xpert Carba-R foram avaliadas relativamente a um método de referência de cultura (caldo de enriquecimento MacConkey) e análise de sequenciação de ADN bidirecional/PCR.

Oito centros geograficamente diferentes (seis nos EUA e dois na Europa) colheram prospetivamente amostras de zaragatoa retal ou peri-retal emparelhadas de participantes hospitalizados ou numa instituição de cuidados prolongados. As amostras de zaragatoa retal e peri-retal muito contaminadas, de acordo com as instruções da Secção 9 (Preparação e conservação de amostras) foram excluídas do estudo. Devido à baixa prevalência de cada um dos genes-alvo do ensaio Xpert Carba-R na ausência de um surto, foram também incluídas amostras manipuladas no estudo.

Uma zaragatoa do par foi utilizada para testes com o ensaio Xpert Carba-R. A segunda zaragatoa foi inoculada em caldo de enriquecimento MacConkey e utilizada para testes pelo método de referência. Um laboratório de cultura de referência determinou a presença de organismos não suscetíveis a carbapenemos fazendo culturas em caldo de enriquecimento MacConkey com cada uma das amostras. O caldo de enriquecimento MacConkey foi despistado relativamente à presença de organismos não suscetíveis a carbapenemos, inicialmente plaqueando o caldo em placas de ágar MacConkey com um disco de meropenemo. Para amostras com crescimento de bactérias Gram-negativo em redor do disco de meropenemo, a confirmação da não suscetibilidade a carbapenemos foi determinada em colónias isoladas utilizando o método de difusão de disco (segundo o documento M02 do CLSI, bem como o documento M100²⁰ do CLSI). O ADN extraído dos isolados não suscetíveis a carbapenemos foi purificado, quantificado e amplificado usando iniciadores específicos para todos os 5 genes-alvos; as regiões amplificadas incluíam mais bases do as regiões amplificadas pelo ensaio Xpert Carba-R. A produção de produto da amplificação de tamanho adequado foi confirmada no Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA).

Se as bandas mostradas no Bioanalyzer correspondiam ao tamanho esperado para o produto da amplificação de qualquer um dos cinco genes-alvos detetados pelo ensaio Xpert Carba-R, o produto da amplificação para o isolado era enviado para um laboratório independente para análise de sequenciação bidirecional de referência, que era validada para a deteção dos cinco alvos no ensaio Xpert Carba-R. Se não eram mostradas nenhuma banda no Bioanalyzer para qualquer um dos cinco genes-alvo, o isolado não era enviado para análise de sequência e o resultado do método de referência era considerado negativo para os cinco genes-alvo.

Resultados das amostras prospetivas obtidos com o ensaio Xpert Carba-R em comparação com o método de referência

Um total de 802 amostras de zaragatoa retal prospetivas foi inicialmente incluído neste estudo clínico, das quais 785 eram elegíveis para inclusão. Das 785 amostras elegíveis, 755 amostras foram incluídas no conjunto de dados final após exclusões baseadas em desvios em relação ao protocolo (incluindo 16 organismos *Stenotrophomonas maltophilia* que foram excluídos devido à sua resistência intrínseca aos carbapenemos testados).

Um total de 963 amostras de zaragatoa peri-retal prospetivas foi inicialmente recrutado para este estudo clínico, das quais 947 eram elegíveis para inclusão. Das 947 amostras elegíveis, 924 amostras foram incluídas no conjunto de dados final após exclusões baseadas em desvios em relação ao protocolo (incluindo 10 organismos *Stenotrophomonas maltophilia*, um *Pseudomonas putida* e um *Pseudomonas stutzeri* que foram excluídos devido aos critérios de desenho do estudo).

Quando testado com amostras de zaragatoa retal prospetivas, o ensaio Xpert Carba-R demonstrou um intervalo de PPA de 60,0% a 100% para os quatro alvos do ensaio (*bla_{KPC}*, *bla_{NDM}*, *bla_{VIM}* e *bla_{OXA-48}*) relativamente ao método de referência (Tabela 2). A NPA para as sequências genéticas *bla_{KPC}*, *bla_{NDM}*, *bla_{VIM}*, *bla_{OXA-48}* e *bla_{IMP}* variou entre 98,6% e 99,9% relativamente ao método de referência (Tabela 2).

Quando testado com amostras de zaragatoa peri-retal prospetivas o ensaio Xpert Carba-R demonstrou uma percentagem de concordância positiva (PPA) de 100% para os três alvos do ensaio (*bla_{NDM}*, *bla_{KPC}* e *bla_{OXA-48}*) relativamente ao método de referência. A percentagem de concordância negativa (NPA) para as sequências genéticas *bla_{KPC}*, *bla_{NDM}*, *bla_{VIM}*, *bla_{OXA-48}* e *bla_{IMP}* variou entre 99,6% e 100% relativamente ao método de referência (Tabela 2).

Quando testado com amostras de zaragatoa retal e peri-retal prospetivas, o ensaio Xpert Carba-R demonstrou um intervalo de PPA de 60,0% a 100% para os quatro alvos do ensaio (*bla_{KPC}*, *bla_{NDM}*, *bla_{VIM}* e *bla_{OXA-48}*) relativamente ao método de referência (Tabela 2). A NPA para as sequências genéticas *bla_{KPC}*, *bla_{NDM}*, *bla_{VIM}*, *bla_{OXA-48}* e *bla_{IMP}* variou entre 99,3% e 99,9% relativamente ao método de referência (Tabela 2).

Para as amostras com resultados discordantes (o ensaio Xpert Carba-R foi positivo para um gene-alvo mas não foi isolado um organismo não suscetível a carbapenemos pela cultura de referência), a análise discordante foi realizada utilizando sequenciação bidirecional em ADN extraído diretamente do caldo de enriquecimento MacConkey. Os resultados discrepantes dos testes são apresentados em rodapé na Tabela 2.

Tabela 2. Desempenho global do Xpert Carba-R vs. cultura de referência + sequenciação - amostras prospectivas

Tipo de amostra	Alvo	N	VP	FP	VN	FN	PPA (IC 95%)	NPA (IC 95%)
Retal ^a	IMP	755	0	1 ^b	754	0	NA	99,9% (99,3-100)
	VIM	755	6	8 ^c	737	4	60,0% (31,3-83,2)	98,9% (97,9-99,5)
	NDM	755	7	3 ^d	745	0	100% (64,6-100)	99,6% (98,8-99,9)
	KPC	755	29	6 ^{e,f}	720	0	100% (88,3-100)	99,2% (98,2-99,6)
	OXA-48	755	29	10 ^g	715	1	96,7% (83,3-99,4)	98,6% (97,5-99,2)
Peri-retal ^h	IMP	924	0	0	924	0	NA	100% (99,6-100)
	VIM	924	0	0	924	0	NA	100% (99,6-100)
	NDM	924	1	0	923	0	100% (20,7-100)	100% (99,6-100)
	KPC	924	2	4 ⁱ	918	0	100% (34,2-100)	99,6% (98,9-99,8)
	OXA-48	924	1	1 ^j	922	0	100% (20,7-100)	99,9% (99,4-100)
Combinadas ^{a,h}	IMP	1679	0	1 ^b	1678	0	NA	99,9% (99,7-100)
	VIM	1679	6	8 ^c	1661	4	60,0% (31,3-83,2)	99,5% (99,1-99,8)
	NDM	1679	8	3 ^d	1668	0	100% (67,6-100)	99,8% (99,5-99,9)
	KPC	1679	31	10 ^k	1638	0	100% (89,0-100)	99,4% (98,9-99,7)
	OXA-48	1679	30	11 ^l	1637	1	96,8% (83,8-99,4)	99,3% (98,8-99,6)

N = número, VP = verdadeiro positivo, FP = falso positivo, VN = verdadeiro negativo, FN = falso negativo

- Das 755 amostras de zaragatoa retal prospectivas avaliadas no estudo, 636 amostras não produziram um isolado em cultura. Das restantes 119 amostras, foram recuperados 112 organismos não suscetíveis a carbapenemos pela cultura de referência, para além de 7 organismos suscetíveis a carbapenemos [*Pseudomonas aeruginosa* (5), *Escherichia coli* (1) e *Enterobacter cloacae* (1)].
- Resultados de teste por sequenciação: 1 em 1 era negativo para IMP.
- Resultados de teste por sequenciação: 2 em 8 eram positivos para VIM; 6 em 8 eram negativos para VIM.
- Resultados de teste por sequenciação: 1 em 3 eram positivos para NDM; 2 em 3 eram negativos para NDM.
- Resultados de teste por sequenciação: 1 em 6 eram positivos para KPC; 5 em 6 eram negativos para KPC.
- O centro comunicou que o participante estava a tomar ertapenem durante o período de colheita de amostras.
- Resultados de teste por sequenciação: 3 em 10 eram positivos para OXA-48; 7 em 10 eram negativos para OXA-48.
- Das 924 amostras de zaragatoa peri-retal prospectivas avaliadas no estudo, 891 amostras não produziram um isolado em cultura. Das restantes 33 amostras, foram recuperados 31 organismos não suscetíveis a carbapenemos pela cultura de referência, para além de dois organismos suscetíveis a carbapenemos (*Pseudomonas aeruginosa*).
- Resultados de teste por sequenciação: 4 em 4 eram negativos para KPC.
- Resultados de teste por sequenciação: 1 em 1 era negativo para OXA-48.
- Resultados de teste por sequenciação: 1 em 10 eram positivos para KPC; 9 em 10 eram negativos para KPC.
- Resultados de teste por sequenciação: 3 em 11 eram positivos para OXA-48; 8 em 11 eram negativos para OXA-48.

Xpert® Carba-R

O desempenho do ensaio Xpert Carba-R em amostras retais e peri-retais prospectivas combinadas é apresentado na Tabela 3 por espécie. Apenas organismos para os quais, pelo menos, uma amostra positiva foi colhida estão incluídos na Tabela 3.

Tabela 3. Desempenho do Xpert Carba-R vs. cultura de referência + sequenciação por tipo de organismo - amostras retais e peri-retais prospectivas

Espécies ^a	Alvo	N	VP	FP	VN	FN	PPA (IC 95%)	NPA (IC 95%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	IMP	1	0	0	1	0	NA	100% (20,7-100)
	VIM	1	0	0	1	0	NA	100% (20,7-100)
	NDM	1	0	0	1	0	NA	100% (20,7-100)
	KPC	1	1	0	0	0	100% (20,7-100)	NA
	OXA-48	1	0	0	1	0	NA	100% (20,7-100)
<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP	4	0	0	4	0	NA	100% (51,0-100)
	VIM	4	1	0	3	0	100% (20,7-100)	100% (43,9-100)
	NDM	4	0	0	4	0	NA	100% (51,0-100)
	KPC	4	0	0	4	0	NA	100% (51,0-100)
	OXA-48	4	1	0	3	0	100% (20,7-100)	100% (43,9-100)
<i>E. coli</i>	IMP	10	0	0	10	0	NA	100% (72,3-100)
	VIM	10	0	0	10	0	NA	100% (72,3-100)
	NDM	10	3	0	7	0	100% (43,9-100)	100% (67,6-100)
	KPC	10	2	0	8	0	100% (34,2-100)	100% (64,6-100)
	OXA-48	10	3	0	7	0	100% (43,9-100)	100% (64,6-100)

Xpert® Carba-R

Tabela 3. Desempenho do Xpert Carba-R vs. cultura de referência + sequenciação por tipo de organismo - amostras retais e peri-retais prospectivas (Continuação)

Espécies ^a	Alvo	N	VP	FP	VN	FN	PPA (IC 95%)	NPA (IC 95%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	IMP	1	0	0	1	0	NA	100% (20,7-100)
	VIM	1	0	0	1	0	NA	100% (20,7-100)
	NDM	1	0	0	1	0	NA	100% (20,7-100)
	KPC	1	0	0	1	0	NA	100% (20,7-100)
	OXA-48	1	1	0	0	0	100% (20,7-100)	NA
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP	63	0	1	62	0	NA	98,4% (91,5-99,7)
	VIM	63	0	1	62	0	NA	98,4% (91,5-99,7)
	NDM	63	5	1	57	0	100% (56,6-100)	98,3% (90,9-99,7)
	KPC	63	28	1	34	0	100% (87,9-100)	97,1% (85,5-99,5)
	OXA-48	63	25	3	34	1	96,2% (81,1-99,3)	91,9% (78,7-97,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP	58	0	0	58	0	NA	100% (93,8-100)
	VIM	58	5	0	49	4	55,6% (26,7-81,1)	100% (92,7-100)
	NDM	58	0	1	57	0	NA	98,3% (90,9-99,7)
	KPC	58	0	2	56	0	NA	96,6% (88,3-99,1)
	OXA-48	58	0	0	58	0	NA	100% (93,8-100)

a. Foram recuperados *Acinetobacter baumannii* (14) e *Enterobacter amnigenus* (1) mas não continham sequências-alvo pelo método de referência ou pelo ensaio Xpert Carba-R.

Xpert® Carba-R

Foram detetados múltiplos alvos pelo ensaio Xpert Carba-R em nove amostras prospectivas. Os detalhes são fornecidos na Tabela 4, juntamente com o resultado discrepante da sequenciação.

Tabela 4. Amostras prospectivas retais e peri-retais com múltiplos alvos detetados

Amostra	Alvos detetados pelo ensaio Xpert Carba-R	Alvos detetados pela sequenciação de referência	Resultados discrepantes dos testes - Alvos detetados pela sequenciação de referência
1	KPC, OXA-48	NEGAT. (NEG)	NEGAT. (NEG)
2	VIM, KPC	NEGAT. (NEG) ^a	NEGAT. (NEG) ^a
3	VIM, OXA-48	OXA-48	OXA-48
4	KPC, OXA-48	KPC	KPC, OXA-48
5	NDM, OXA-48	NDM	NDM, OXA-48
6	VIM, NDM	NEGAT. (NEG) ^a	NEGAT. (NEG)
7	NDM, KPC	KPC	NDM, KPC
8	VIM, KPC	VIM	VIM, KPC
9	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48	NA

a. Um organismo não foi isolado da cultura de referência, por conseguinte, a sequenciação de referência não efetuada.

Resultados das amostras manipuladas obtidos com o ensaio Xpert Carba-R em comparação com o método de referência

Um total de 864 amostras manipuladas (432 preparadas numa matriz de zaragoas retais e 432 em matriz peri-retal) foram também testadas como parte do estudo clínico.

Para além dos grupos de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* testados no estudo manipulado, 5 outras estirpes não-*Enterobacteriaceae* foram também avaliadas: *Pseudomonas stutzeri* (1), *Pseudomonas oryzae* (1), *Pseudomonas putida* (2) e *Empedobacter brevis* (1).

Quando testado com amostras manipuladas, o ensaio Xpert Carba-R demonstrou um intervalo de PPA entre 95% e 100% para os alvos do ensaio (bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{OXA-48} e bla_{IMP}). A NPA para as sequências genéticas bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{OXA-48} e bla_{IMP} foi de 100% relativamente ao método de referência (Tabela 5).

Tabela 5. Desempenho do Xpert Carba-R vs. método de referência – Amostras manipuladas

Matriz	Alvo	N	VP	FP	VN	FN	PPA (IC 95%)	NPA (IC 95%)
Retal	IMP	432	76	0	352	4	95,0% (87,8-98,0)	100% (98,9-100)
	VIM	432	81	0	350	1	98,8% (93,4-99,8)	100% (98,9-100)
	NDM	432	80	0	352	0	100% (95,4-100)	100% (98,9-100)
	KPC	432	80	0	352	0	100% (95,4-100)	100% (98,9-100)
	OXA-48	432	79	0	352	1	98,8% (93,3-99,8)	100% (98,9-100)

Tabela 5. Desempenho do Xpert Carba-R vs. método de referência – Amostras manipuladas (Continuação)

Matriz	Alvo	N	VP	FP	VN	FN	PPA (IC 95%)	NPA (IC 95%)
Peri-retal	IMP	432	80	0	352	0	100% (95,4-100)	100% (98,9-100)
	VIM	432	82	0	350	0	100% (95,5-100)	100% (98,9-100)
	NDM	432	80	0	352	0	100% (95,4-100)	100% (98,9-100)
	KPC	432	80	0	352	0	100% (95,4-100)	100% (98,9-100)
	OXA-48	432	80	0	352	0	100% (95,4-100)	100% (98,9-100)
Combinado	IMP	864	156	0	704	4	97,5% (93,7-99,0)	100% (99,5-100)
	VIM	864	163	0	700	1	99,4% (96,6-99,9)	100% (99,5-100)
	NDM	864	160	0	704	0	100% (97,7-100)	100% (99,5-100)
	KPC	864	160	0	704	0	100% (97,7-100)	100% (99,5-100)
	OXA-48	864	159	0	704	1	99,4% (96,5-99,9)	100% (99,5-100)

Estudo de equivalência de zaragatoa retal e peri-retal

Para demonstrar a equivalência entre amostras de zaragatoa retal e peri-retal, foi realizado um estudo num centro com inclusão de amostras de zaragatoa retal e peri-retal recém-colhidas prospectivamente de participantes que deram o seu consentimento e que eram pacientes internados em hospitais.

Foram utilizados conjuntos de pares de zaragatoas fornecidos no dispositivo de colheita de amostras da Cepheid para colher amostras de cada um dos participantes. Um conjunto de pares de zaragatoas foi utilizado para colher a amostra de zaragatoa peri-retal e outro conjunto idêntico para colher a amostra de zaragatoa retal. A amostra de zaragatoa peri-retal foi colhida em primeiro lugar, seguida da amostra de zaragatoa retal do mesmo participante. Uma zaragatoa de cada conjunto de pares de zaragatoa foi utilizada para o teste com o ensaio Xpert Carba-R. A segunda zaragatoa de cada conjunto de pares de zaragatoa foi utilizada para cultura e testes de susceptibilidade quando uma ou ambas as amostras de zaragatoa peri-retal ou retal eram positivas para um ou mais dos alvos, segundo o ensaio Xpert Carba-R. Não eram efetuadas culturas se ambas as amostras de zaragatoa peri-retal e retal fossem negativas, segundo o ensaio Xpert.

Foi efetuada a sequenciação bidirecional de ADN do ADN extraído de colónias isoladas que manifestaram ausência de susceptibilidade aos carbapenemos pelo método de difusão de disco CLSI ou no caldo MacConkey com disco de meropenem se o resultado da cultura fosse negativo e o resultado do ensaio Xpert Carba-R fosse positivo. Os resultados do método de referência não foram utilizados para alterar os dados de desempenho do estudo de equivalência de zaragatoas.

Um total de 207 amostras foi inicialmente recrutado para este estudo clínico, das quais todas foram elegíveis para inclusão. Das 207 amostras elegíveis, 201 amostras foram incluídas do conjunto de dados final utilizado para as análises. Seis amostras de zaragatoa (4 amostras peri-retais e 2 retais) foram excluídas devido a resultados indeterminados com o ensaio Xpert Carba-R.

Das 201 amostras incluídas nas análises de dados, 92 (45,8%) foram colhidas de mulheres e 109 (54,2%) de homens. Globalmente, 45,8% (92/201) das amostras foram colhidas de participantes com idade entre os 21 e os 65 anos e 54,2% (109/201) eram de participantes com >65 anos de idade.

Xpert® Carba-R

O desempenho (PPA e NPA) do ensaio Xpert Carba-R utilizando amostras de zaragatoa peri-retal foi determinado relativamente aos resultados do ensaio Xpert Carba-R utilizando amostras de zaragatoa retal do mesmo participante. As estimativas da PPA e da NPA são apresentadas na Tabela 6. Relativamente ao resultado das amostras de zaragatoa retal no ensaio Xpert Carba-R, as amostras de zaragatoa peri-retal demonstraram uma PPA e NPA globais de 94,7% (IC de 95%: 75,4-99,1) e de 97,8% (IC de 95%: 94,5-99,1), respetivamente.

Tabela 6. Ensaio Xpert Carba-R - Amostras de zaragatoa peri-retal vs. amostras de zaragatoa retal

Ensaio Xpert Carba-R – Amostras de zaragatoa retal				
Ensaio Xpert Carba-R – Amostras de zaragatoa peri-retal		Posit.	Negat.	Total
	Posit.	18 ^a	4 ^b	22 ^c
	Negat.	1 ^c	178	179
	Total	19	182	201
PPA			94,7% (IC de 95%: 75,4-99,1)	
NPA			97,8% (IC de 95%: 94,5-99,1)	

- Para uma amostra, o teste Xpert realizado na zaragatoa retal foi positiva para KPC e OXA-48 e na zaragatoa peri-retal foi positiva apenas para OXA-48. A amostra foi registada como cultura negativa para as zaragatoas retal e peri-retal. Os resultados da sequência dos caldos MacConkey foram negativos para OXA-48 na zaragatoa peri-retal e positivos para OXA-48 na zaragatoa retal.
- Duas (2) das 4 tiveram cultura positiva para as zaragatoas retal e peri-retal, os resultados da sequência de isolados foram ambos OXA-48 positivo, 1 em 4 tiveram cultura negativa para as zaragatoas retal e peri-retal, os resultados da sequência do isolado retal não estavam disponíveis pois o isolado não foi guardado, o isolado peri-retal foi interpretado com suscetível a carbapenemases e a sequenciação, segundo o protocolo, não era necessária.
- Cultura negativa para as zaragatoas retal e peri-retal, os resultados da sequência dos caldos MacConkey foram ambos OXA-48 positivo.

17.2 Desempenho clínico - Isolados bacterianos

As características do desempenho do ensaio Xpert Carba-R com isolados bacterianos foram determinadas num estudo de investigação em vários locais comparando o ensaio Xpert Carba-R com a sequenciação bidirecional de referência para o ADN-alvo amplificado. As amostras do estudo incluíram isolados bacterianos cultivados tanto em ágar sangue como em ágar MacConkey.

Para serem incluídos no estudo, os isolados tinham de ter sido previamente identificados como *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii*. Para a determinação da sensibilidade, os isolados tinham de ter sido intermédios ou resistentes a meropenemo, ertapenemo e/ou imipenemo, segundo a orientação CLSI M100-S24.²² Os isolados de *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii* tinham de ter sido intermédios ou resistentes a imipenemo ou meropenemo. Estes organismos são intrinsecamente resistentes a ertapenemo. Para a avaliação da especificidade, os isolados podiam ter sido suscetíveis ou resistentes a meropenemo, ertapenemo e imipenemo, segundo a orientação CLSI M100-S24.²² Os isolados de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* deviam ter sido suscetíveis tanto a imipenemo como a meropenemo. Os isolados só foram testados uma vez no estudo.

Foram inicialmente inseridos neste estudo clínico 489 isolados bacterianos (431 isolados de material clínico de referência e 58 isolados frescos) no total, dos quais 485 foram elegíveis para inclusão. Os isolados não elegíveis incluíram quatro isolados previamente inseridos no estudo.

Dos 485 isolados elegíveis, 467 isolados (410 isolados de material clínico de referência e 57 isolados frescos) foram incluídos no conjunto de dados final utilizado para as análises apresentadas neste relatório; dois isolados foram excluídos porque os testes de referência não foram realizados e dezasseis isolados foram excluídos porque não foram identificados como *Enterobacteriaceae*, *A. baumannii* ou *P. aeruginosa*.

Para os testes com o ensaio Xpert Carba-R, as colónias bem isoladas cultivadas em cada um dos tipos de ágar foram diluídas até se obter uma suspensão equivalente ao padrão de McFarland 0,5 utilizando o método direto de suspensão de colónias segundo a norma CLSI M07-A9.²³

Para a sequenciação de referência, o ADN de isolados de cultura foi purificado, quantificado e amplificado utilizando iniciadores específicos para todos os 5 genes-alvo que foram concebidos para amplificar regiões maiores dos alvos do ensaio do que os iniciadores do ensaio Xpert Carba-R. A produção do produto da amplificação de tamanho adequado foi confirmada no Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA).

Xpert® Carba-R

Se as bandas mostradas no Bioanalyzer correspondiam ao tamanho esperado para o produto da amplificação de qualquer um dos cinco genes-alvos detectados pelo ensaio Xpert Carba-R, o produto da amplificação para o isolado era enviado para um laboratório independente para análise de sequenciação bidirecional de referência, que era validada para a detecção dos cinco alvos no ensaio Xpert Carba-R. Se não eram mostradas nenhuma banda no Bioanalyzer para qualquer um dos cinco genes-alvo, o isolado não era enviado para análise de sequência e o resultado do método de referência era considerado negativo para os cinco genes-alvo.

Foram detectados vários alvos pelo ensaio Xpert Carba-R nas amostras de dez isolados. Os detalhes são fornecidos na Tabela 7, juntamente com o resultado da sequenciação de referência.

Tabela 7. Isolados com vários alvos detectados

Isolado	Tipo de ágar ^a	Alvos detectados pelo ensaio Xpert Carba-R	Alvos detectados pela sequenciação de referência
1	AS, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
2	AS	VIM, KPC	VIM
3	AS, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
4	AS, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
5	AS, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
6	AS, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
7	AS, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
8	AS, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
9	AS, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
10	AS, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48

a. AS = ágar sangue; MC = ágar MacConkey

Quando testado com isolados de ágar sangue, o ensaio Xpert Carba-R demonstrou ter sensibilidade e especificidade globais de 100,0% (IC de 95%: 99,0–100) e 98,1% (IC de 95%: 93,2–99,5), respectivamente, em relação à sequenciação de referência realizada a partir dos isolados de ágar sangue (Tabela 8). O resultado combinado foi definido como positivo para o ensaio Xpert Carba-R se qualquer um dos alvos era positivo e como negativo para o ensaio Xpert Carba-R se todos os alvos eram negativos.

Tabela 8. Xpert Carba-R (ágar sangue) vs. sequenciação de referência (isolado cultivado em ágar sangue) — combinado

Alvo	N	VP	FP	VN	FN	Sensibilidade (IC de 95%)	Especificidade (IC de 95%)
Combinado	467	364 ^a	2 ^a	101	0	100% (99,0-100)	98,1% (93,2-99,5)

a. Os resultados combinados representam os resultados por isolado. Foram observados vários resultados de alvo para alguns isolados.

Quando testado com isolados de ágar sangue, o ensaio Xpert Carba-R demonstrou ter sensibilidade e especificidade de > 99% para cada um dos cinco alvos do ensaio, em comparação com a sequenciação de referência realizada a partir dos isolados de ágar sangue (Tabela 9).

Xpert® Carba-R

Para os isolados com valores discordantes entre o ensaio Xpert Carba-R e a sequenciação de referência, os resultados discrepantes foram testados utilizando sequenciação bidirecional em isolados de placas de ágar MacConkey. Os resultados discrepantes dos testes são apresentados em rodapé na Tabela 9 e Tabela 11.

Tabela 9. Xpert Carba-R (ágar sangue) vs. sequenciação de referência (isolado cultivado em ágar sangue) — por alvo

Alvo	N	VP	FP	VN	FN	Sensibilidade (IC de 95%)	Especificidade (IC de 95%)
IMP	467	40	1 ^a	426	0	100% (91,2-100)	99,8% (98,7-100)
VIM	467	82	1 ^b	384	0	100% (95,5-100)	99,7% (98,5-100)
NDM	467	78	0	389	0	100% (95,3-100)	100% (99,0-100)
KPC	467	84	1 ^c	382	0	100% (95,6-100)	99,7% (98,5-100)
OXA-48	467	89	0	378	0	100% (95,9-100)	100% (99,0-100)

- a. O resultado da sequenciação de ADN bidirecional para este isolado IMP falso positivo apresentou uma homologia de sequência de 92,95%, que está ligeiramente abaixo do critério de cutoff de 95%. Não foram realizados testes de resultados discrepantes.
- b. Resultados discrepantes dos testes: 1 de 1 foi positivo para VIM.
- c. Este isolado falso positivo deve-se provavelmente a contaminação cruzada de KPC ao nível da preparação das amostras. Os testes de resultados discrepantes não produziram uma correspondência da sequência com o alvo de KPC. Os testes de resultados discrepantes produziram uma correspondência da sequência para o alvo de VIM e, portanto, este isolado é classificado como VP na avaliação de resultado "combinado" apresentada na Tabela 8, acima.

Quando testado com isolados de ágar MacConkey, o ensaio Xpert Carba-R demonstrou ter sensibilidade e especificidade globais de 100% (IC de 95%: 99,0–100) e 97,1% (IC de 95%: 91,8–99,0), respetivamente, em relação à sequenciação de referência realizada a partir dos isolados de ágar sangue (Tabela 10). O resultado combinado foi definido como positivo para o ensaio Xpert Carba-R se qualquer um dos alvos era positivo e como negativo para o ensaio Xpert Carba-R se todos os alvos eram negativos.

Tabela 10. Xpert Carba-R (ágar MacConkey) vs. sequenciação de referência (isolado cultivado em ágar sangue) — combinado

Alvo	N	VP	FP	VN	FN	Sensibilidade (IC de 95%)	Especificidade (IC de 95%)
Combinado	467	364 ^a	3	100	0	100% (99,0-100)	97,1% (91,8-99,0)

- a. Os resultados combinados representam os resultados por isolado. Foram observados vários resultados de alvo para alguns isolados.

Xpert® Carba-R

Quando testado com isolados de ágar MacConkey, o ensaio Xpert Carba-R demonstrou ter sensibilidade e especificidade > 99% para cada um dos cinco alvos do ensaio, em comparação com a sequenciação de referência realizada a partir dos isolados de ágar sangue (Tabela 11).

Tabela 11. Xpert Carba-R (ágar MacConkey) vs. sequenciação de referência (isolado cultivado em ágar sangue) — por alvo

Alvo	N	VP	FP	VN	FN	Sensibilidade (IC de 95%)	Especificidade (IC de 95%)
IMP	467	40	1 ^a	426	0	100% (91,2-100)	99,8% (98,7-100)
VIM	467	82	1 ^b	384	0	100% (95,5-100)	99,7% (98,5-100)
NDM	467	78	1 ^c	388	0	100% (95,3-100)	99,7% (98,6-100)
KPC	467	84	0	383	0	100% (95,6-100)	100% (99,0-100)
OXA-48	467	89	0	378	0	100% (95,9-100)	100% (99,0-100)

- a. O resultado da sequenciação de ADN bidirecional para este isolado IMP falso positivo apresentou uma homologia de sequência de 92,95%, que está ligeiramente abaixo do critério de cutoff de 95%. Não foram realizados testes de resultados discrepantes.
- b. Resultados discrepantes dos testes: 1 de 1 foi positivo para VIM.
- c. O centro clínico indicou que uma caracterização interna deste isolado falso positivo antes dos testes do estudo resultou num gene-alvo NDM positivo. Os testes de resultados discrepantes não produziram uma correspondência da sequência para nenhum dos 5 genes-alvo.

Xpert® Carba-R

O desempenho do ensaio Xpert Carba-R por grupo de organismo específico é mostrado na Tabela 12 tanto para meio de ágar sangue como de ágar MacConkey. O resultado global foi definido como positivo para o ensaio Xpert Carba-R se qualquer um dos alvos era positivo e como negativo para o ensaio Xpert Carba-R se todos os alvos eram negativos.

Tabela 12. Xpert Carba-R vs. sequenciação de referência

Meio	Organismos	Alvo	N	VP	FP	VN	FN	Sensibilidade (IC de 95%)	Especificidade (IC de 95%)
Ágar sangue	<i>Enterobacteriaceae</i>	IMP	343	4	0	339	0	100% (51,0-100)	100% (98,9-100)
		VIM	343	51	1	291	0	100% (93,0-100)	99,7% (98,1-99,9)
		NDM	343	73	0	270	0	100% (95,0-100)	100% (98,6-100)
		KPC	343	83	1	259	0	100% (95,6-100)	99,6% (97,9-99,9)
		OXA-48	343	89	0	254	0	100% (95,9-100)	100% (98,5-100)
		Global	343	291 ^a	1 ^a	51	0	100% (98,7-100)	98,1% (89,9-99,7)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP	80	16	1	63	0	100% (80,6-100)	98,4% (91,7-99,7)
		VIM	80	31	0	49	0	100% (89,0-100)	100% (92,7-100)
		NDM	80	0	0	80	0	NA	100% (95,4-100)
		KPC	80	1	0	79	0	100% (20,7-100)	100% (95,4-100)
		OXA-48	80	0	0	80	0	NA	100% (95,4-100)
		Global	80	48	1	31	0	100% (92,6-100)	96,9% (84,3-99,5)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP	44	20	0	24	0	100% (83,9-100)	100% (86,2-100)
		VIM	44	0	0	44	0	NA	100% (92,0-100)
		NDM	44	5	0	39	0	100% (56,6-100)	100% (91,0-100)
		KPC	44	0	0	44	0	NA	100% (92,0-100)
		OXA-48	44	0	0	44	0	NA	100% (92,0-100)
		Global	44	25	0	19	0	100% (86,7-100)	100% (83,2-100)

Tabela 12. Xpert Carba-R vs. sequenciação de referência (Continuação)

Meio	Organismos	Alvo	N	VP	FP	VN	FN	Sensibilidade (IC de 95%)	Especificidade (IC de 95%)
Ágar MacConkey	<i>Enterobacteriaceae</i>	IMP	343	4	0	339	0	100% (51,0-100)	100% (98,9-100)
		VIM	343	51	1	291	0	100% (93,0-100)	99,7% (98,1-99,9)
		NDM	343	73	1	269	0	100% (95,0-100)	99,6% (97,9-99,9)
		KPC	343	83	0	260	0	100% (95,6-100)	100% (98,5-100)
		OXA-48	343	89	0	254	0	100% (95,9-100)	100% (98,5-100)
		Global	343	291 ^a	2	50	0	100% (98,7-100)	96,2% (87,0-98,9)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP	80	16	1	63	0	100% (80,6-100)	98,4% (91,7-99,7)
		VIM	80	31	0	49	0	100% (89,0-100)	100% (92,7-100)
		NDM	80	0	0	80	0	NA	100% (95,4-100)
		KPC	80	1	0	79	0	100% (20,7-100)	100% (95,4-100)
		OXA-48	80	0	0	80	0	NA	100% (95,4-100)
		Global	80	48	1	31	0	100% (92,6-100)	96,9% (84,3-99,5)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP	44	20	0	24	0	100% (83,9-100)	100% (86,2-100)
		VIM	44	0	0	44	0	NA	100% (92,0-100)
		NDM	44	5	0	39	0	100% (56,6-100)	100% (91,0-100)
		KPC	44	0	0	44	0	NA	100% (92,0-100)
		OXA-48	44	0	0	44	0	NA	100% (92,0-100)
		Global	44	25	0	19	0	100% (86,7-100)	100% (83,2-100)

a. Os resultados globais representam os resultados por isolado. Foram observados vários resultados de alvo para alguns isolados.

Xpert® Carba-R

Os resultados do ensaio Xpert Carba-R por fenótipo são apresentados na Tabela 13 e Tabela 14, abaixo. Os resultados fenotípicos basearam-se na identificação do organismo e nos resultados de suscetibilidade para cada um dos isolados. O resultado combinado foi definido como positivo para o ensaio Xpert Carba-R se qualquer um dos cinco alvos do ensaio era positivo e como negativo para o ensaio Xpert Carba-R se todos os cinco alvos do ensaio eram negativos. Um fenótipo não suscetível significa que o isolado era intermédio ou resistente a pelo menos um carbapenemo. Um fenótipo suscetível significa que o isolado era suscetível a imipenemo, meropenemo e ertapenemo.

Tabela 13. Xpert Carba-R (água sangue) vs. fenótipo — combinado

Xpert Carba-R	Resultados fenotípicos		
		Não suscetível	Suscetível
	Gene detetado	356	10
	Gene não detetado	95	6
Total		451	16
		467	

Tabela 14. Xpert Carba-R (água MacConkey) vs. fenótipo — combinado

Xpert Carba-R	Resultados fenotípicos		
		Não suscetível	Suscetível
	Gene detetado	357	10 ^a
	Gene não detetado	94 ^b	6
Total		451	16
		467	

- a. Os 10 isolados que são fenotipicamente suscetíveis a carbapenemos mas positivos no ensaio Xpert Carba-R podem conter mutações que inativam ou reduzem a expressão do gene de resistência a carbapenemos detetado pelo ensaio Xpert Carba-R.
- b. Os 94 isolados que são fenotipicamente não suscetíveis a carbapenemos mas negativos no ensaio Xpert Carba-R podem conter outros mecanismos de resistência a carbapenemos, como beta-lactamases AmpC ou beta-lactamases de espectro alargado em combinação com mutações de porina, ou potencialmente outros genes de resistência a carbapenemos que não são detetados pelo ensaio Xpert Carba-R.

Entre os 934 testes realizados (467 isolados x 2 tipos de água), um apresentou inicialmente um resultado **SEM RESULTADO (NO RESULT)** (0,10%, IC de 95% 0,00-0,58). O isolado apresentou resultados válidos após a repetição do ensaio. A taxa global de resultados válidos indicados pelo ensaio foi de 100% (934/934).

18 Desempenho analítico

18.1 Sensibilidade analítica (Limite de detecção) - Zaragatoas retais e peri-retais

A sensibilidade analítica ou limite de detecção (LoD) do ensaio Xpert Carba-R foi avaliada com organismos produtores de carbapenemases semeados em matriz de zaragatoas retais humanas negativas agrupadas e em matriz de zaragatoas peri-retais humanas negativas agrupadas. O LoD foi determinado para duas bactérias produtoras de carbapenemases para cada analito do gene, ou seja, os genes que codificam KPC, NDM, VIM, OXA-48 e IMP. As bactérias foram tituladas por contagens em placa e semeadas em zaragatoas limpas. As zaragatoas foram colocadas na matriz de zaragatoas retais negativas agrupadas ou na matriz de zaragatoas peri-retais negativas agrupadas e foram avaliados replicados de 20 para um mínimo de cinco concentrações diferentes ao longo de quatro dias. O LoD para cada um dos dez organismos produtores de carbapenemases foi estimado por análise pelo método de probit. O LoD é definido como a concentração mais baixa de células alvo (UFC/zaragatoa) que pode ser distinguida de forma reprodutível das amostras negativas com uma confiança de 95%. O estudo foi realizado com dois lotes diferentes de reagentes Xpert Carba-R e o LoD pretendido é o mais elevado das duas determinações. Os LoD estimados foram verificados preparando e testando 10 réplicas de duas diluições independentes de cada bactéria a cada LoD estimado.

O LoD pretendido para cada par de organismos produtores de carbapenemases nas matrizes de zaragatoas retais e peri-retais é indicado na Tabela 15 e na Tabela 16.

Tabela 15. Estimativas e verificação do LoD para organismos portadores de genes para carbapenemases utilizando o ensaio Xpert Carba-R numa matriz de zaragatoa retal

Gene-alvo e organismo	Estimativas do LoD (Probit) UFC/zaragatoa		LoD pretendido UFC/zaragatoa	LoD estimado no reagente de amostra (UFC/ml)	Verificação (positivos/20)
	Lote 1	Lote 2			
IMP-1 <i>Acinetobacter baumannii</i>	174	141	174	35	20/20
IMP-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	303	306	306	61	20/20
VIM-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	247	305	305	61	20/20
VIM-4 <i>Escherichia coli</i>	815	468	815	163	20/20
NDM-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA-2146	117	251	251	50	20/20
NDM <i>Klebsiella pneumoniae</i>	74	57	74	15	19/20
KPC-3 <i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 13438	373	292	373	75	20/20
KPC <i>Enterobacter cloacae</i>	779	537	779	156	20/20
OXA-48 <i>Enterobacter cloacae</i>	154	109	154	31	20/20
OXA-48 <i>Escherichia coli</i>	104	99	104	21	20/20

Tabela 16. Estimativas e verificação do LoD para organismos portadores de genes para carbapenemases utilizando o ensaio Xpert Carba-R numa matriz de zaragatoas peri-retais

Gene-alvo e organismo	Estimativas do LoD (Probit) UFC/zaragatoa		LoD pretendido UFC/zaragatoa	LoD estimado no reagente de amostra (UFC/ml)	Verificação (positivos/20)
	Lote 1	Lote 2			
IMP-1 <i>Acinetobacter baumannii</i>	90	118	118	24	19/20
IMP-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	269	635	635	127	20/20
VIM-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	901	514	901	180	20/20
VIM-4 <i>Escherichia coli</i>	446	403	446	89	20/20
NDM-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA-2146	133	113	133	27	20/20
NDM <i>Klebsiella pneumoniae</i>	56	54	56	11	20/20
KPC-3 <i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 13438	358	292	358	72	20/20
KPC <i>Enterobacter cloacae</i>	1259	1303	1303	261	20/20
OXA-48 <i>Enterobacter cloacae</i>	223	166	223	45	20/20
OXA-48 <i>Escherichia coli</i>	126	137	137	27	20/20

Xpert® Carba-R

18.2 Reatividade analítica (Inclusividade)

18.2.1 Estudo das matrizes de zaragatoas retais e peri-retais

A reatividade analítica do ensaio Xpert Carba-R com as matrizes de zaragatoas retais e peri-retais foi avaliada testando um painel de 72 amostras. Este painel consistia das seguintes estirpes bacterianas bem caracterizadas: 11 *bla*_{KPC} (KPC), 11 *bla*_{VIM} (VIM), 8 *bla*_{OXA-48} (OXA-48), 5 *bla*_{NDM}/*bla*_{OXA-181} (NDM/OXA-181), 6 *bla*_{OXA-181} (OXA-181), 17 *bla*_{IMP} (IMP) e uma *bla*_{KPC}/*bla*_{VIM} (KPC/VIM). As estirpes testadas nas matrizes de zaragatoas retais e peri-retais e as suas concentrações de teste são apresentadas na Tabela 17.

Para os testes em matrizes de zaragatoas retais e peri-retais, os organismos foram semeados numa matriz de zaragatoas retais negativas agrupadas ou numa matriz de zaragatoas peri-retais negativas agrupadas. Todas as estirpes bacterianas foram testadas em triplicado para ambas as matrizes de zaragatoas. Os genes-alvo do ensaio Xpert Carba-R foram detetados em 69 das 72 estirpes bacterianas produtoras de carbapenemases, embora o IMP-4 tenha sido detetado apenas com uma concentração superior (Tabela 17). As sequências-alvo do ADN do ensaio Xpert Carba-R não foram detetadas em três estirpes bacterianas, conforme mostrado na Tabela 17. Em uma das três estirpes bacterianas, o gene IMP-13 não foi detetado pelo ensaio, embora tivesse sido previsto pela análise *in silico* que seria detetado. Em duas das outras três estirpes bacterianas, os genes IMP-7 e IMP-14 não foram detetados pelo ensaio e também não tinha sido previsto pela análise *in silico* que seriam detetados. Consulte Secção 15, Limitações no folheto informativo.

Tabela 17. Reatividade analítica do ensaio Xpert Carba-R em matrizes de zaragatoa retal e peri-retal

ID da estirpe	Organismo	Marcador de resistência com informação da variante	Concentração testada nas matrizes de zaragatoas retais e peri-retais (UFC/ml)
NCTC 13438	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3	153
31551	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-4	50
ATCC BAA-1705	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2	130
PA-Col	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	KPC-2	250
KBM18	<i>Enterobacter aerogenes</i>	KPC-2	250
BM9	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3	330
PA3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2	100
CGNC	<i>Serratia marcescens</i>	KPC-2	300
CFVL	<i>Enterobacter cloacae</i>	KPC-2	160
COL	<i>Escherichia coli</i>	KPC-2	147
GR-04/KP-69	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2, VIM	80
164-8	<i>Klebsiella oxytoca</i>	KPC	70
NCTC 13437	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-10	500
NCTC 13439	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-1	130
NCTC 13440	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-1	70
758	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM	250
PA-87	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM	200
B92A	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM	2000
Col1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-2	500
BM19	<i>Serratia marcescens</i>	VIM-2	250

Tabela 17. Reatividade analítica do ensaio Xpert Carba-R em matrizes de zaragatoa retal e peri-retal (Continuação)

ID da estirpe	Organismo	Marcador de resist�ncia com informação da variante	Concentração testada nas matrizes de zaragatoas retais e peri-retais (UFC/ml)
KOW7	<i>Escherichia coli</i>	VIM-4	250
DIH	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-19	250
MSH2014-3	<i>Enterobacter cloacae</i>	VIM	500
NCTC 13443	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1	80
ATCC BAA-2146	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1	80
34262	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM	80
GEN	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NDM-1	130
3047	<i>Enterobacter cloacae</i>	NDM-1	70
7892	<i>Proteus mirabilis</i>	NDM-1	30
CAN	<i>Salmonella spp.</i>	NDM-1	70
EGY	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NDM-2	40
I5	<i>Escherichia coli</i>	NDM-4	30
405	<i>Escherichia coli</i>	NDM-5	30
CF-ABE	<i>Citrobacter freundii</i>	NDM	30
73999	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NDM	50
39365	<i>Providencia rettgeri</i>	NDM-1	70
NCTC 13442	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48	40
OM11	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48	60
501	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48	80
DUW	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48	120
OM22	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48	80
BOU	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48	80
TUR	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48	120
11670	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48	100
166643	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181	20
42194	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181	20
MSH2014-64	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181	280
MSH2014-72	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181	100
74	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181	100
CDC0051	<i>Klebsiella ozaenae</i> ^a	OXA-181	250
B108A	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181	10
C10192-DISCS	<i>Enterobacter aerogenes</i>	NDM, OXA-181	10
KP-OMA3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181	60
1300920	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181	15

Xpert® Carba-R

Tabela 17. Reatividade analítica do ensaio Xpert Carba-R em matrizes de zaratão retal e peri-retal (Continuação)

ID da estirpe	Organismo	Marcador de resistência com informação da variante	Concentração testada nas matrizes de zaratões retais e peri-retais (UFC/ml)
MSH2014-69	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181	20
NCTC 13476	<i>Escherichia coli</i>	IMP-1	250
695	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1	1720
2340	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP-1	250
IMPBMI	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1	100
Yonsei_1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1	1000
Yonsei_2	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1	500
6852	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1	100
MKAM	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1	500
70450-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1	250
3994	<i>Pseudomonas spp.</i>	IMP-10	250
CDC0161	<i>Enterobacter aerogenes</i> ^a	IMP-4	5,00E+04
5344	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-2	60
3985	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-11	2000
4032	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-6	80
3424	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-7 ^{b,c}	1,00E+06
32443	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-13 ^c	1,00E+06
92	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-14 ^{b,c}	1,00E+06

a. Estes organismos não foram testados como isolados bacterianos.

b. Os genes IMP-7 e IMP-14 (*Pseudomonas aeruginosa*) não foram detetados pelo ensaio e também não tinha sido previsto pela análise *in silico* que seriam detetados (consulte a Secção 15, Limitações).

c. IMP-13 (*Klebsiella pneumoniae*): embora tivesse sido previsto pela análise *in silico* que seria detetado, o gene IMP-13 não foi detetado pelo ensaio (consulte a Secção 15, Limitações).

18.2.2 Estudo de isolados bacterianos

A sensibilidade analítica do ensaio Xpert Carba-R com isolados bacterianos foi também avaliada testando um painel de 71 amostras consistindo nas seguintes estirpes bacterianas bem caracterizadas: 11 *bla*_{KPC} (KPC), 13 *bla*_{NDM} (NDM), 11 *bla*_{VIM} (VIM), 8 *bla*_{OXA-48} (OXA-48), 5 *bla*_{NDM/bla}_{OXA-181} (NDM/OXA-181), 5 *bla*_{OXA-181} (OXA-181), 17 *bla*_{IMP} (IMP) e uma *bla*_{KPC/bla}_{VIM} (KPC/VIM). As estirpes testadas como isolados bacterianos são apresentadas na Tabela 18.

Para os testes de isolados bacterianos, os organismos foram testados em replicados de quatro que foram preparados através da diluição de 10 µl de suspensão celular de McFarland 0,5 para cada estirpe bacteriana em 5 ml de reagente de amostra. Os testes foram realizados utilizando tanto placas de ágar sangue como de ágar MacConkey. Os genes-alvo do ensaio Xpert Carba-R foram detetados em 68 de 71 estirpes bacterianas de ambas as placas. As sequências-alvo do ADN do ensaio Xpert Carba-R não foram detetadas em três estirpes bacterianas, conforme mostrado na nota de rodapé da Tabela 18. Em uma das três estirpes bacterianas, o gene IMP-13 não foi detetado pelo ensaio, embora tivesse sido previsto pela análise *in silico* que seria detetado. Em duas das três estirpes bacterianas, os genes IMP-7 e IMP-14 que não foram detetados pelo ensaio e também não tinha sido previsto, pela análise *in silico*, que seriam detetados. Consulte a Secção Limitações, no folheto informativo.

Tabela 18. Reatividade analítica do ensaio Xpert Carba-R - Isolados bacterianos

ID da estirpe	Organismo	Marcador de resistência com informação da variante
NCTC 13438	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3
31551	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-4
ATCC BAA-1705	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2
PA-Col	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	KPC-2
KBM18	<i>Enterobacter aerogenes</i>	KPC-2
BM9	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3
PA3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2
CGNC	<i>Serratia marcescens</i>	KPC-2
CFVL	<i>Enterobacter cloacae</i>	KPC-2
COL	<i>Escherichia coli</i>	KPC-2
GR-04/KP-69	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2, VIM
164-3	<i>Klebsiella oxytoca</i>	KPC
NCTC 13437	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-10
NCTC 13439	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-1
NCTC 13440	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-1
758	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM
PA-87	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM
B92A	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM
Col1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-2
BM19	<i>Serratia marcescens</i>	VIM-2
KOW7	<i>Escherichia coli</i>	VIM-4
DIH	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-19
MSH2014-3	<i>Enterobacter cloacae</i>	VIM
NCTC 13443	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1
ATCC BAA-2146	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1
34262	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM
GEN	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NDM-1
3047	<i>Enterobacter cloacae</i>	NDM-1

Xpert® Carba-R

Tabela 18. Reatividade analítica do ensaio Xpert Carba-R - Isolados bacterianos (Continuação)

ID da estirpe	Organismo	Marcador de resistência com informação da variante
7892	<i>Proteus mirabilis</i>	NDM-1
CAN	<i>Salmonella spp.</i>	NDM-1
EGY	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NDM-2
I5	<i>Escherichia coli</i>	NDM-4
405	<i>Escherichia coli</i>	NDM-5
CF-ABE	<i>Citrobacter freundii</i>	NDM
73999	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NDM
39365	<i>Providencia rettgeri</i>	NDM-1
NCTC 13442	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48
OM11	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48
501	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48
DUW	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48
OM22	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48
BOU	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48
TUR	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48
11670	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48
MSH2014-64	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181
MSH2014-72	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181
B108A	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181
C10192-DISCS	<i>Enterobacter aerogenes</i>	NDM, OXA-181
KP-OMA3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1, OXA-181
166643	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181
42194	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181
1300920	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181
MSH2014-69	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181
74	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181
NCTC 13476	<i>Escherichia coli</i>	IMP-1
695	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1
2340	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP-1
IMPBMI	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1
6852	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1
Yonsei_1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1
Yonsei_2	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1
70450-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1
3994	<i>Pseudomonas spp.</i>	IMP-10
MKAM	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1
5344	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-2
G029	<i>Salmonella spp.</i>	IMP-4

Tabela 18. Reatividade analítica do ensaio Xpert Carba-R - Isolados bacterianos (Continuação)

ID da estirpe	Organismo	Marcador de resistência com informação da variante
3985	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-11
4032	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-6
3424	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-7 ^{a,b}
32443	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-13 ^a
92	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-14 ^{a,b}

- a. Não detectado pelo Xpert Carba-R (ver Seção 15, Limitações).
b. Os genes IMP-7 e IMP-14 não foram detectados pelo ensaio e não tinha sido previsto pela análise *in silico* que seriam detectados (consulte a Seção 15, Limitações).

As variantes detectadas e as previsões para a detecção de outros subtipos de cada gene de resistência baseadas na análise *in silico* são apresentadas na Tabela 19 (representando resultados do estudo de matriz de zaragatoa retal e de isolados bacterianos).

Tabela 19. Resumo das variantes detectadas através de testes em meios húmidos ou com detecção prevista segundo a análise *in silico*

Marcador (ou subgrupo tradicional)	Testes em meios húmidos			Não testado mas com detecção prevista segundo a análise <i>in silico</i>
	N.º de amostras	Tipo(s) detectado(s)	Tipo(s) não detectado(s)	
KPC	12	KPC-2,3,4	--	KPC-5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16
NDM	18	NDM-1,2,4,5	--	NDM-3, 6, 7, 8, 9
VIM	12	VIM-1,2,4,10,19	--	VIM-5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38
OXA-48	18	OXA-48, 181 (variante de OXA-48)	--	OXA-162, 163, 204, 232, 244, 245, 247
IMP	17	IMP-1 (9 estirpes), IMP-2, 4, 6, 10, 11	IMP-7 ^a , 13 ^b , 14 ^a	IMP-3, 8, 9, 13 ^b , 19, 20, 21, 22, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 33, 37, 40, 42

- a. Os genes IMP-7 e IMP-14 (*Pseudomonas aeruginosa*) não foram detectados pelo ensaio e também não tinha sido previsto pela análise *in silico* que seriam detectados (consulte a Seção 15, Limitações).
b. IMP-13 (*Klebsiella pneumoniae*) foi testado: embora tivesse sido previsto pela análise *in silico* que seria detectado, o gene IMP-13 não foi detectado pelo ensaio (consulte a Seção 15, Limitações).

Xpert  Carba-R

18.3 Especificidade analítica (reatividade cruzada)

A especificidade analítica do ensaio Xpert Carba-R foi avaliada para isolados bacterianos, organismos semeados em matriz de zaragatoas retais e organismos semeados em matriz de zaragatoas peri-retais. Para os três tipos de amostra, foi avaliado um painel de 62 estirpes bacterianas bem caracterizadas suscetíveis a carbapenemos ou bactérias não suscetíveis aos carbapenemos devido a genes ou mecanismos diferentes dos genes-alvo do Xpert Carba-R (Tabela 20 e Tabela 21) e 24 estirpes bacterianas comensais e outros microrganismos entéricos também foram avaliados no estudo (Tabela 22). Também foram testadas células humanas nas matrizes de zaragatoas retais e peri-retais (Tabela 23). Os mecanismos de resistência foram determinados por ensaios de PCR individuais, análise de sequen a  o de ADN ou Check-Points array, versão CT102.

Para as amostras de matriz de zaragatoa retal e de matriz de zaragatoa peri-retal, 62 estirpes foram testadas a concentrações $> 1 \times 10^6$ UFC/ml, excetuando o *Peptostreptococcus anaerobius* que foi testado a 5×10^5 UFC/ml. Os vírus foram testados a $> 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml ou superior a $2,5 \times 10^7$ cópias de ARN/ml. Uma linha celular da bexiga (ADN gen mico humano) foi testada a 1×10^5 células/ml. Os organismos foram diluídos na matriz de zaragatoas retais negativas agrupadas ou na matriz de zaragatoas peri-retais negativas agrupadas e testados em triplicado. Nenhum dos 94 organismos potencialmente com reatividade cruzada e ácidos nucleicos testados foram detetados com o ensaio Xpert Carba-R.

Para os isolados bacterianos, os organismos foram cultivados aerobicamente em placas de ágar sangue e  gar MacConkey. Foram preparadas duas suspensões celulares equivalentes a uma suspensão celular de McFarland 0,5 a partir de col nias isoladas em cada tipo de placa de  gar. Cada organismo foi testado quatro vezes no total (duas réplicas de cada uma de duas suspensões celulares de McFarland 0,5 por organismo) a partir de cada placa.

O ensaio Xpert Carba-R não apresentou reatividade cruzada com nenhum dos organismos testados (Tabela 20, Tabela 21, Tabela 22 e Tabela 23). A especificidade analítica do ensaio foi de 100%.

Tabela 20. Número de organismos suscetíveis e não suscetíveis a carbapenemos para cada antibiótico

	Ertapenemo	Imipenemo	Meropenemo
Suscetível	19	30	24
Intermédio	0	8	4
Resistente	43	24	34

Tabela 21. Painel de reatividade cruzada

Organismo	ID da estirpe	Mecanismos de resistência confirmados	Suscetibilidade a carbapenemos (S/I/R) ^a		
			ETP ^a	IMP ^a	MEM ^a
<i>Escherichia coli</i>	NCTC 13441	CTX-M (-1, semelhante a tipo 15); TEM	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13465	CTX-M (25)	S	S	S
<i>Enterobacter aerogenes</i>	810	Defici�ncia de OmpC/OmpF; TEM	R	R	R
<i>Citrobacter freundii</i>	1698	TEM (WT+164S)	S	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	5557	AmpC (ACT/MIR)	R	R	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	kpn5	CTX-M-2	R	S	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	kpn12	TEM; SHV; CTX-M	R	R	R
<i>Escherichia coli</i>	eco1	TEM; CTX-M-2	R	R	R
<i>Escherichia coli</i>	eco2	CTX-M (2); TEM; OXA-2	R	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	cor1	CTX-M (2); TEM	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	hpp21	CTX-M (2); TEM	S	S	S
<i>Morganella morganii</i>	fer29	CTX-M (2); TEM	S	R	S
<i>Proteus mirabilis</i>	gut25	CTX-M (2); TEM	S	R	S
<i>Salmonella spp.</i>	3209	CTX-M (2); TEM	S	S	S
<i>Shigella flexnerii</i>	3331	CTX-M (2); TEM	S	S	S

Tabela 21. Pannel de reatividade cruzada (Continuação)

Organismo	ID da estirpe	Mecanismos de resistência confirmados	Suscetibilidade a carbapenemos (S/I/R) ^a		
			ETP ^a	IMP ^a	MEM ^a
<i>Enterobacter cloacae</i>	PA_3	AmpC; CTX-M-15; TEM	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32189	SHV	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32443	CTX-M (1, semelhante a tipo 15); SHV	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32598	CTX-M (-1, semelhante a tipo 15); SHV; TEM	R	I	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33560	CTX-M (15); SHV-11; TEM-1	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33603	SHV-2	R	I	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33617	SHV-27	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33643	SHV (-5, -55); TEM	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34430	SHV; TEM; CTX-M-15	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34680	TEM; CTX-M-2	R	S	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34732	CTX-M (15); SHV; TEM	R	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	PA_174	GX-/Cultura+; SHV; TEM	S	S	S
<i>Enterobacter aerogenes</i>	STU 645	SHV (WT+238S+240K)	R	S	R
<i>Enterobacter aerogenes</i>	STU 669	SHV (WT+238S+240K)	R	R	R
<i>Escherichia coli</i>	C3015	AmpC (CMY II); TEM	R	R	R
<i>Enterobacter aerogenes</i>	RI_100	AmpC (DHA); SHV	R	R	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B4A	SHV (WT + 238S + 240K)	R	R	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B13A	SHV (WT + 238S + 240K)	R	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	RI_474	AmpC (ACT/MIR)	R	I	I
<i>Enterobacter amnigenus</i>	B71	AmpC (ACT/MIR)	R	R	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DD82A	SHV (WT + 238S + 240K)	R	S	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B100	CTX-M (-1, semelhante a tipo 15); SHV (WT+238S); TEM	R	S	R
<i>Enterobacter cloacae</i>	135B	TEM	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B157	SHV; TEM	R	R	R
<i>Escherichia coli</i>	T2914280	CTX-M (-1, -15); TEM	R	S	R
<i>Providencia stuartii</i>	DD188	TEM (104K + 164S)	R	I	I
<i>Enterobacter cloacae</i>	DD189	AmpC (ACT/MIR)	R	S	S
<i>Escherichia coli</i>	B198B	CTX-M (-1, semelhante a tipo 15); TEM	R	S	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	T3019989-1	CTX-M (-1, semelhante a tipo 15); SHV	R	I	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	T3019989-2	CTX-M (-1, semelhante a tipo 15); SHV	R	S	R
<i>Enterobacter cloacae</i>	ENC-THA114	VEB-1, TEM	S	S	S
<i>Escherichia coli</i>	CB154006	CTX-M (9); TEM	R	I	I
<i>Enterobacter cloacae</i>	S35766	AmpC (ACT/MIR)	S	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	X1856910	AmpC (ACT/MIR); TEM	R	I	I

Xpert® Carba-R
301-2438-PT, Rev. G julho de 2020

41

Xpert® Carba-R

Tabela 21. Painel de reatividade cruzada (Continuação)

Organismo	ID da estirpe	Mecanismos de resistência confirmados	Suscetibilidade a carbapenemos (S/I/R) ^a		
			ETP ^a	IMP ^a	MEM ^a
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	W3758164	CTX-M (-1, semelhante a tipo 15); SHV; TEM	R	I	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	X2135758	CTX-M (-1, semelhante a tipo 15); SHV	R	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	W3809535	CTX-M (-1, semelhante a tipo 15); SHV	R	R	R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CDC0064	SPM	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0099	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0121	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0122	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0123	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0124	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0130	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0131	SME	R	R	R
Grupo <i>Enterobacter cloacae</i>	CDC0132	IMI	R	R	R
Complexo <i>Enterobacter cloacae</i>	CDC0164	IMI	R	R	R

a. S/I/R = Suscetível/Intermediário/Resistente, ETP = Ertapenemo, IMP = Imipenemo, MEM = Meropenemo

Tabela 22. Painel de reatividade cruzada (comensais e outros microrganismos entéricos)

ID da estirpe	Organismo	Concentração testada (UFC/ml, salvo especificação em contrário)
ATCC 25922	<i>Escherichia coli</i>	2,67E+06
ATCC 29212	<i>Enterococcus faecalis</i>	3,15E+06
ATCC 700603	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5,20E+06
ATCC 35218	<i>Escherichia coli</i>	2,47E+06
ATCC 25923	<i>Staphylococcus aureus</i>	4,53E+06
ATCC 27853	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,17E+06
ATCC 9689	<i>Clostridium difficile</i> ^a	1,80E+07
ATCC 700621	<i>Enterobacter cloacae</i>	8,95E+06
ATCC 9756	<i>Enterococcus faecium</i>	6,54E+06
ATCC 13182	<i>Klebsiella oxytoca</i>	4,76E+06
ATCC BAA-747	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2,27E+06
ATCC 33128	<i>Citrobacter freundii</i>	2,01E+06
ATCC 49948	<i>Morganella morganii</i>	8,19E+06
ATCC 51331	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3,15E+06
ATCC 27028	<i>Citrobacter koseri</i>	5,05E+06
ATCC 49809	<i>Providencia stuartii</i>	3,01E+06

Tabela 22. Pannel de reatividade cruzada (comensais e outros microrganismos entéricos) (Continuação)

ID da estirpe	Organismo	Concentração testada (UFC/ml, salvo especificação em contrário)
ATCC 49037	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ^a	5,00E+05
CCUG 29780 / ATCC 12401	<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,21E+06
ATCC 15703	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ^a	1,10E+08
ATCC 51697	<i>Enterobacter aerogenes</i>	3,19E+06
ATCC 43071	<i>Proteus mirabilis</i>	1,78E+06
CCUG 34787	<i>Acinetobacter spp.</i>	2,40E+06
CCUG 418	<i>Citrobacter freundii</i>	2,95E+06
CCUG 33629	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	4,48E+06
CCUG 17874	<i>Helicobacter pylori</i>	1,61E+06
CCUG 33548	<i>Listeria monocytogenes</i>	4,77E+06
CCUG 6325	<i>Providencia alcalifaciens</i>	4,91E+06
CCUG 43594 / ATCC 33560	<i>Campylobacter jejuni</i> ^a	3,27E+06
MRVP/ZeptoMetrix	Adenovírus B tipo 7A/NY ^a	1,40E+05 TCID ₅₀ /ml
MRVP/ZeptoMetrix	Enterovírus tipo 71/NY ^a	4,40E+05 TCID ₅₀ /ml
Amostra clínica — Cepheid	Norovírus GII ^a	2,5 x 10 ⁷ cópias de ARN/ml

a. Estes organismos foram testados em matrizes de zaragatoas retais e de zaragatoas peri-retais.

Tabela 23. Linha celular que representa o ADN genómico humano

Nome do organismo	Fonte
Carcinoma celular da bexiga (hgDNA)	ATCC HTB-4

18.4 Interferência competitiva

Foi efetuado um estudo de interferência competitiva para testar se um título elevado de um ou mais organismos produtores de carbapenemases poderia interferir com a detecção de um segundo organismo-alvo produtor de carbapenemase que estivesse presente com um título baixo. Foram formuladas amostras de elevado título para concentrações de 5 x 10⁶ UFC/zaragatoa e foram formulados alvos de baixo título para cerca de 2x LoD para a respetiva estirpe na matriz de zaragatoas retais ou de matriz de zaragatoas peri-retais. Neste estudo foi utilizada uma estirpe bacteriana produtora de carbapenemases para cada analito do gene, ou seja, os genes que codificam KPC, NDM, VIM, OXA-48 e IMP. Cada tipo de estirpe bacteriana produtora de carbapenemases foi testada para títulos baixos em conjunto com um título elevado dos outros, um ou dois, tipos de estirpe bacteriana produtora de carbapenemases (Tabela 24). As amostras foram testadas em replicados de oito.

Foi observado um efeito inibidor para três dos cinco alvos (IMP, VIM e OXA-48) quando estava presente uma concentração baixa de cada alvo em associação com uma concentração elevada de um ou dois outros alvos para as amostras testadas na matriz de zaragatoa retal. Os três alvos (IMP, VIM e OXA-48) foram testados com uma concentração mais elevada (4x LoD) em associação com uma concentração elevada de um ou dois outros alvos para as amostras testadas na matriz de zaragatoa retal. Não foi observado efeito inibidor para os três alvos (IMP, VIM e OXA-48) a 4x LoD na presença de coinfeções clinicamente relevantes para o ensaio Xpert Carba-R.

Foi observado um efeito inibidor para dois dos cinco alvos (NDM e IMP) quando estava presente uma concentração baixa de cada alvo em associação com uma concentração elevada de um ou dois dos outros alvos para as amostras testadas na matriz de zaragatoas peri-retais. Os dois alvos (NDM e IMP) foram testados com uma concentração mais elevada (4x LoD) em associação com uma concentração elevada de um ou dois dos outros alvos para as amostras testadas na matriz de zaragatoas peri-retais. Não foi observado efeito inibidor para os dois alvos (NDM e IMP) a 4x LoD na presença de coinfeções clinicamente relevantes para o ensaio Xpert Carba-R.

Xpert  Carba-R

O efeito inibidor competitivo nos alvos do Carba-R (NDM, IMP, VIM e OXA-48)   discutido na Secção 15, Limitações do folheto informativo.

Tabela 24. Associações de bactérias produtoras de carbapenemases testadas com o ensaio Xpert Carba-R

Combinação
KPC alto/NDM alto/VIM baixo
KPC alto/NDM alto/OXA baixo
KPC alto/NDM alto/IMP baixo
VIM alto/OXA alto/KPC baixo
VIM alto/OXA alto/NDM baixo
VIM alto/OXA alto/IMP baixo
IMP alto/KPC baixo
IMP alto/NDM baixo
IMP alto/VIM baixo
IMP alto/OXA baixo
OXA alto/VIM baixo
VIM alto/OXA baixo
KPC alto/NDM baixo
Negativo

18.5 Substâncias potencialmente interferentes

O desempenho do ensaio Xpert Carba-R foi avaliado com 24 substâncias potencialmente interferentes que podem estar presentes em amostras de zaragatoa retal e peri-retal. Foram preparadas e testadas soluções de substâncias potencialmente interferentes (SI)  s concentrações indicadas na Tabela 25. Incl  ram-se no estudo amostras positivas e negativas. As amostras positivas consistiam de uma mistura de cinco organismos produtores de carbapenemases portadores das sequências genéticas KPC, NDM, VIM, IMP-1 e OXA-48 semeados em matriz de zaragatoas retais negativas agrupadas ou em matriz de zaragatoas peri-retais negativas agrupadas a aproximadamente 3x LoD. Foram testados oito replicados de amostras positivas por substância. As amostras negativas consistiam em matriz de zaragatoas retais negativas agrupadas ou em matriz de zaragatoas peri-retais negativas agrupadas não semeada com organismos produtores de carbapenemases. Foram testadas oito amostras negativas de réplicas por substância para determinar o efeito sobre o desempenho do controle de processamento da amostra (SPC). Os controles consistiam em amostras positivas e negativas sem a adição de substâncias interferentes. O efeito de cada substância potencialmente interferente em replicados positivos e negativos foi avaliado comparando os valores limite do ciclo (Ct) alvo gerados na presença da substância com valores Ct dos controles a que faltava a substância. As amostras de replicados positivos e negativos para 22 substâncias potencialmente interferentes foram corretamente identificadas pelo ensaio Xpert Carba-R. Podem ser observadas interferências com o ensaio Xpert Carba-R com sulfato de bário > 0,1% p/v e Pepto-Bismol > 0,01% p/v em testes com amostras de matriz de zaragatoa retal. Consulte Secção 15, Limitações no folheto informativo. Amostras de matriz de zaragatoa retal, positivas para uma mistura de cinco organismos produtores de carbapenemases portadores das sequências genéticas KPC, NDM, VIM, IMP-1 e OXA-48 que foram testadas com gordura fecal a 0,25% p/v, não deram resultados falsos negativos, contudo, foram observados valores limite do ciclo retardados para o alvo VIM. Esta potencial interferência da presença de gordura fecal a 0,25% p/v é fornecida na secção Limitações do folheto informativo. Podem ser observadas interferências com o ensaio Xpert Carba-R com sulfato de bário > 0,1% p/v e Pepto-Bismol > 0,025% p/v em testes com amostras de matriz de zaragatoas peri-retais. Consulte a Secção 15, Limitações.

Tabela 25. Substâncias que podem interferir testadas

Substância/Classe	Ingrediente ativo	Concentração testada
Medicação anti-inflamatória não esteroide	Naproxeno	0,25% p/v
Composto para imagiologia	Sulfato de bário	0,25% e 0,1% p/v
Antibiótico (oral)	Cefalexina	0,25% p/v
Antibiótico (oral)	Ciprofloxacina	0,25% p/v
Preservativo com lubrificante espermicida	Nonoxinol-9	1 preservativo ^a
Cremes/pomada/supositórios	Hidrocortisona	0,25% p/v
Laxante	Senosídeos	0,25% p/v
Lípidos	Ácido esteárico/ácido palmítico/colesterol (gordura fecal)	0,25% p/v
Antidiarreicos	Cloridrato de loperamida/subsalicilato de bismuto (Imodium)	0,25% p/v
Antidiarreicos	Cloridrato de loperamida/subsalicilato de bismuto (Kaopectate)	0,25% p/v
Creme tópico	K-Y Gel	0,25% p/v
Antiácidos	Carbonato de cálcio/hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio/simeticona (Leite de magnésia)	0,25% p/v
Clisteres	Óleo mineral	0,25% p/v
Antibiótico (tópico)	Polimixina B/ Neomicina/ Bacitracina (Neosporin)	0,25% p/v
Anti-fúngico/ anti-pruriginoso vaginal	Nistatina	0,25% p/v
Antiácido	Famotidina (Pepcid)	0,25% p/v
Antidiarreicos	Cloridrato de loperamida/subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol)	0,25%, 0,1%, 0,05%, 0,025%, 0,01% p/v
Creme tópico	Vaselina	0,25% p/v
Cremes/pomadas anti-hemorroidais	Fenilefrina (Preparação H)	0,25% p/v
Redutor de ácido; antiácido	Omeprazol (Prilosec)	0,25% p/v
Clisteres	Clister salino	0,25% p/v
Antiácido	Cimetidina (Tagamet)	0,25% p/v
Antifúngico/anti-prurido Vaginal	Benzocaina, resorcinol (Vagisil)	0,25% p/v
Toalhetes húmidos	Cloreto de benzalcônio, etanol (Wet Ones)	1 unidade ^b

a. Um preservativo adicionado a 40 ml de matriz de zaragatoa.

b. Uma unidade (12,7 cm x 19,05 cm) adicionada a 40 ml de matriz de zaragatoa.

Xpert® Carba-R

18.6 Estudo de contaminação por transferência

Foi realizado um estudo para demonstrar que os cartuchos GeneXpert independentes, de utilização única, impedem a contaminação por transferência de amostras negativas executadas após amostras muito positivas. O estudo consistiu numa amostra negativa processada no mesmo módulo GeneXpert imediatamente após uma amostra muito positiva. A amostra muito positiva é constituída por células de *E. coli* inativadas contendo um plasmídeo com um oligonucleótido sintético inserido proveniente das sequências de amplificação dos cinco genes-alvo de analito do Xpert Carba-R (alvos KPC, NDM, VIM, IMP e OXA-48). As células positivas foram diluídas em matriz de zaragatoas retais negativas agrupadas e em matriz de zaragatoas peri-retais negativas agrupadas para uma concentração de 1×10^6 UFC/ml. O esquema de teste foi repetido 25 vezes em dois módulos GeneXpert, totalizando 102 testes (25 amostras muito positivas por módulo e 26 amostras negativas por módulo) para a matriz de zaragatoas retais e a matriz de zaragatoas peri-retais. As 50 amostras positivas reportaram corretamente todos os alvos do Xpert Carba-R como **DETECTADO (DETECTED)** e as 52 amostras negativas reportaram corretamente todos os alvos do Xpert Carba-R como **NÃO DETECTADO (NOT DETECTED)** para cada tipo de matriz testado.

19 Reprodutibilidade

19.1 Estudo das matrizes de zaragatoas retais e peri-retais

A reprodutibilidade do ensaio Xpert Carba-R foi avaliada usando dois painéis de 11 amostras, um preparado em matriz de zaragatoas retais negativas agrupadas e o outro preparado em matriz de zaragatoas peri-retais negativas agrupadas. Dois operadores de cada um dos três centros do estudo testaram um painel de 11 amostras em réplicas de quatro por dia ao longo de seis dias de teste (11 amostras x 2 replicados x 2 vezes/dia x 6 dias x 2 operadores x 3 centros). Foram utilizados três lotes de cartuchos do ensaio Xpert Carba-R em cada um dos três centros de teste. Realizou-se o ensaio Xpert Carba-R em conformidade com o procedimento do ensaio Xpert Carba-R. Os resultados são apresentados resumidamente na Tabela 26.

Tabela 26. Resumo dos resultados da reprodutibilidade - % de concordância, matrizes de zaragoas retais e peri-retais

Amostra	Matriz ^a	Centro 1			Centro 2			Centro 3			% de concordância total por amostra
		Op. 1	Op. 2	Centro	Op. 1	Op. 2	Centro	Op. 1	Op. 2	Centro	
Negat.	R	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
IMP pos mod	R	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
IMP pos baixo	R	91,7% (22/24)	87,5% (21/24)	89,5% (43/48)	83,3% (20/24)	87,5% (21/24)	85,4% (41/48)	87,5% (21/24)	79,2% (19/24)	83,3% (40/48)	86,1% (124/144)
VIM pos mod	R	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
VIM pos baixo	R	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
NDM pos mod	R	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
NDM pos baixo	R	91,7% (22/24)	95,8% (23/24)	93,8% (45/48)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,8% (46/48)	100% (24/24)	91,7% (22/24)	95,8% (46/48)	95,1% (137/144)
KPC pos mod	R	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
KPC pos baixo	R	95,8% (23/24)	100% (24/24)	97,9% (47/48)	100% (24/24)	91,7% (22/24)	95,8% (46/48)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,8% (46/48)	96,5% (139/144)
OXA-48 pos mod	R	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
OXA-48 pos baixo	R	95,8% (23/24)	100% (24/24)	97,9% (47/48)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	97,9% (47/48)	91,7% (22/24)	100% (24/24)	95,8% (46/48)	97,2% (140/144)
Negat.	PR	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
IMP pos mod	PR	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
IMP pos baixo	PR	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	93,8% (45/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	91,7% (22/24)	95,8% (46/48)	96,5% (139/144)
VIM pos mod	PR	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
VIM pos baixo	PR	100% (24/24)	91,7% (22/24)	95,8% (46/48)	91,7% (22/24)	91,7% (22/24)	91,7% (44/48)	95,8% (23/24)	83,3% (20/24)	89,6% (43/48)	92,4% (133/144)
NDM pos mod	PR	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
NDM pos baixo	PR	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	87,5% (21/24)	100% (24/24)	93,8% (45/48)	97,9% (141/144)
KPC pos mod	PR	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
KPC pos baixo	PR	91,7% (22/24)	91,7% (22/24)	91,7% (44/48)	91,7% (22/24)	95,8% (23/24)	93,8% (45/48)	100% (24/24)	91,7% (22/24)	95,8% (46/48)	93,8% (135/144)
OXA-48 pos mod	PR	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
OXA-48 pos baixo	PR	87,5% (21/24)	87,5% (21/24)	87,5% (42/48)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	97,9% (47/48)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,8% (46/48)	93,8% (135/144)

a. R = retal, PR = peri-retal

Xpert® Carba-R

A reprodutibilidade do ensaio Xpert Carba-R também foi avaliada em termos do sinal de fluorescência expresso em valores de Ct para cada alvo detectado. A média, o desvio padrão (DP) e o coeficiente de variação (CV) entre centros, entre lotes, entre dias, entre operadores e inter-ensaio para cada membro do painel são apresentados na Tabela 27.

Tabela 27. Resumo dos resultados da reprodutibilidade, matrizes de zaragatoas retais e peri-retais

Amostra	Matriz ^a	Canal de ensaio (analito)	N ^b	Ct médio	Entre centros		Entre lotes		Entre dias		Entre operadores		Intra-ensaio		Total	
					DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)
Negat.	R	SPC	144	32,9	0,2	0,5	0,2	0,7	0,0	0,1	0,0	0	0,6	1,8	0,7	2,0
IMP pos mod	R	IMP	144	34,5	0,0	0,0	0,2	0,5	0	0,0	0,1	0,2	0,7	2,0	0,7	2,1
IMP pos baixo	R	IMP	140	36,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,0	0	1,2	3,3	1,2	3,4
VIM pos mod	R	VIM	144	31,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0	0,0	0,2	0,5	0,5	1,6	0,6	1,9
VIM pos baixo	R	VIM	144	33,8	0,0	0,0	0,6	1,8	0,3	0,9	0,3	1,0	1,4	4,0	1,6	4,6
NDM pos mod	R	NDM	144	33,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,6	1,7	0,6	1,7
NDM pos baixo	R	NDM	143	36,2	0,2	0,7	0,0	0,0	0,3	0,7	0,0	0,0	0,8	2,3	0,9	2,5
KPC pos mod	R	KPC	144	34,2	0,0	0,0	0,3	0,8	0,2	0,6	0,0	0,0	0,4	1,2	0,6	1,6
KPC pos baixo	R	KPC	141	35,8	0,0	0,0	0,5	1,5	0,0	0,0	0,3	0,9	0,7	1,9	0,9	2,6
OXA-48 pos mod	R	OXA-48	144	34,3	0,0	0,0	0,2	0,5	0,2	0,5	0,1	0,3	0,5	1,6	0,6	1,7
OXA-48 pos baixo	R	OXA-48	143	36,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,8	2,3	0,9	2,4
Negat.	PR	SPC	144	32,7	0,0	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,2	0,5	0,4	1,2	0,5	1,4
IMP pos mod	PR	IMP	144	33,7	0,0	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	0,2	0,5	0,5	1,5	0,5	1,6
IMP pos baixo	PR	IMP	142	36,0	0,2	0,5	0,0	0,0	0,1	0,3	0,2	0,5	0,8	2,1	0,8	2,3
VIM pos mod	PR	VIM	144	31,2	0,1	0,2	0,1	0,3	0,0	0,1	0,2	0,5	0,4	1,3	0,5	1,5
VIM pos baixo	PR	VIM	142	35,0	0,0	0,0	0,6	1,6	0,0	0,0	0,6	1,7	1,4	4,1	1,6	4,7
NDM pos mod	PR	NDM	144	33,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,2	0,5	0,4	1,2	0,5	1,4
NDM pos baixo	PR	NDM	143	35,7	0,2	0,5	0,0	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,9	2,4	0,9	2,5
KPC pos mod	PR	KPC	144	34,6	0,0	0,0	0,3	1,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,4	1,3	0,6	1,7
KPC pos baixo	PR	KPC	143	36,4	0,0	0,0	0,5	1,3	0,1	0,4	0,0	0,0	0,7	2,0	0,9	2,4
OXA-48 pos mod	PR	OXA-48	144	34,4	0,1	0,2	0,2	0,6	0,0	0,0	0,2	0,5	0,5	1,5	0,6	1,7
OXA-48 pos baixo	PR	OXA-48	144	36,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,2	0,0	0,0	1,0	2,7	1,1	2,9

a. R = retal, PR = peri-retal

b. Resultados com valores do Ct diferentes de zero em 144.

19.2 Estudo de isolados bacterianos

Avaliou-se a reprodutibilidade do ensaio Xpert Carba-R com um painel de 13 amostras bacterianas, incluindo: dois organismos diferentes por cada um dos cinco genes-alvo de resistência detetados pelo ensaio Xpert Carba-R; duas amostras de referência que incluíam dois genes-alvo; e uma amostra de referência negativa para os cinco genes-alvo. Dois operadores de cada um dos três centros do estudo testaram um painel de 13 amostras em replicados de quatro por dia. Cada amostra foi utilizada para fazer duas suspensões equivalentes a uma suspensão celular de McFarland 0,5 a partir das quais foram testados dois replicados ao longo de seis dias de teste (13 amostras x 2 replicados x 2 vezes/dia x 6 dias x 2 operadores x 3 centros). Foram utilizados três lotes de cartuchos do ensaio Xpert Carba-R em cada um dos três locais de teste. Realizou-se o ensaio Xpert Carba-R em conformidade com o procedimento do ensaio Xpert Carba-R. Após a conclusão dos testes, excluíram-se 25 testes realizados num módulo do instrumento, o que resultou na inclusão de um total de 1847 amostras nas análises. Os resultados são apresentados resumidamente na Tabela 28.

Tabela 28. Resumo dos resultados da reprodutibilidade - % de concordância, isolados bacterianos

Gene de resistência (N.º da amostra)	Centro 1			Centro 2			Centro 3			% de concordância total por amostra
	Op. 1	Op. 2	Centro	Op. 1	Op. 2	Centro	Op. 1	Op. 2	Centro	
KPC (1)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
KPC (2)	100% (23/23)	100% (22/22)	100% (45/45)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	97,9% (47/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	99,3% (140/141)
VIM (1)	100% (22/22)	100% (23/23)	100% (45/45)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (141/141)
VIM (2)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (46/46)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (142/142)
IMP (1)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (47/47)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (143/143)
IMP (2)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (46/46)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (142/142)
OXA (1)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (46/46)	100% (24/24)	91,7% (22/24)	95,8% (46/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	98,6% (140/142)
OXA (2)	100% (23/23)	100% (22/22)	100% (45/45)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (141/141)
NDM (1)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (43/43)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (139/139)
NDM (2)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (46/46)	91,7% (22/24)	100% (24/24)	95,8% (46/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	98,6% (140/142)
OXA, NDM (1)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (47/47)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (143/143)
OXA, NDM (2)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (47/47)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (143/143)
NEGAT. (NEG)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)

Xpert® Carba-R

A reprodutibilidade do ensaio Xpert Carba-R também foi avaliada em termos do sinal de fluorescência expresso em valores de Ct para cada alvo detectado. A média, o desvio padrão (DP) e o coeficiente de variação (CV) entre centros, entre lotes, entre dias, entre operadores e intra-ensaio para cada membro do painel são apresentados na Tabela 29.

Tabela 29. Resumo dos dados da reprodutibilidade - Isolados bacterianos

Gene de resistência (N.º da amostra)	Canal de ensaio (analito)	N ^a	Entre centros		Entre lotes		Entre dias		Entre operadores		Intra-ensaio		Total	
			DP	CV	DP	CV	DP	CV	DP	CV	DP	CV	DP	CV
KPC (1)	KPC	144	1,1	4,4	0	0	0	0	0,6	2,6	0,6	2,6	1,4	5,8
KPC (2)	KPC	143	0,8	3,1	0,1	0,2	0,2	0,9	0,5	2,0	0,8	3,1	1,2	4,9
VIM (1)	VIM	141	1,1	5,1	0	0	0	0	0,5	2,3	0,8	3,7	1,5	6,7
VIM (2)	VIM	142	0,3	1,3	0,2	0,8	0	0	0,8	3,8	0,7	3,1	1,1	5,1
IMP (1)	IMP	143	0,3	1,0	0	0	0,3	1,2	0,6	2,5	0,8	3,1	1,0	4,2
IMP (2)	IMP	142	1,4	6,3	0,1	0,5	0	0	0,6	2,8	0,7	3,2	1,7	7,6
OXA (1)	OXA48	140	0,6	2,6	0	0	0	0	0,7	2,8	0,8	3,5	1,2	5,2
OXA (2)	OXA48	141	1,1	4,9	0,3	1,5	0	0	0,5	2,0	0,7	3,3	1,5	6,4
NDM (1)	NDM	139	1,2	5,3	0	0	0	0	0,6	2,4	0,7	3,1	1,5	6,6
NDM (2)	NDM	140	0,9	4,0	0,3	1,4	0	0	0,8	3,3	0,8	3,3	1,5	6,3
NDM/OXA (1)	NDM	143	1,3	5,4	0,2	0,8	0	0	0,6	2,5	0,7	3,1	1,6	6,8
	OXA48	143	1,2	6,2	0,3	1,4	0	0	0,5	2,4	0,7	3,7	1,5	7,7
NDM/OXA (2)	NDM	143	1,2	5,3	0,2	1,1	0	0	0,5	2,4	0,8	3,5	1,6	6,9
	OXA48	143	1,2	6,0	0,2	1,2	0	0	0,5	2,5	0,7	3,8	1,5	7,6
NEGAT. (NEG)	SPC	144	0,1	0,3	0,1	0,3	0	0	0,2	0,5	0,4	1,3	0,5	1,5

a. Resultados com valores do Ct diferentes de zero em 144.

20 Referências

1. Kallen AJ, et al. 2010. Current epidemiology of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 31 Suppl 1: S51–54.
2. Nordmann P, et al. 2012. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a call for action! *Clin Microbiol Infect.* 18: 411–412.
3. Cornaglia G, et al. 2011. Metallo-beta-lactamases: a last frontier for beta-lactams? *Lancet Infect Dis.* 11: 381–393.
4. Kitchel B, et al. 2009. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in the United States: Clonal expansion of MLST sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother.* 53:3365–3370.
5. Schwaber MJ, et al. 2011. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis.* 52: 848–855.
6. Kumarasamy KK, et al. 2010. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 10: 597–602.
7. Cuzon G, et al. 2008. Plasmid-encoded carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase OXA-48 in an imipenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain from Belgium. *Antimicrob Agents Chemother.* 52: 3463–3464.
8. Nordmann P, et al. 2011. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis.* 17: 1791–1798.
9. Grundmann H, et al. 2010. Carbapenem-non-susceptible *Enterobacteriaceae* in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill.* 15:1-13.
10. van Duin D, et al. 2016. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Infect Dis.* 63(2):234-241.
11. Falcone M, Paterson D. 2016. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR gram-negative infections. *J Antimicrob.* 71(10):2713-2722.
12. Navas, M and Jacobs M. 2016. Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* - A review for laboratorians. American Association for Clinical Chemistry (AACC) Clinical Laboratory News.
13. Vasoo S, et al. 2015. In vitro activities of ceftazidime-avibactam, aztreonam-avibactam, and a panel of older and contemporary antimicrobial agents against carbapenemase-producing gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 59(12):7842-7846.
14. Avycaz package insert. Section 14.2 Microbiology.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
16. Centers for Disease Control and Prevention. Accessed January 20, 2016. Healthcare-associated Infections (HAIs). <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-facilities.html>
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline, Document M29 (refer to latest edition).
18. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements; Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
19. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R. pt. 1910, subpt. Z).
20. CLSI M100. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA (refer to latest edition).
21. CLSI M07-A10. 2015. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Tenth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
22. CLSI M100-S24. 2014. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
23. CLSI M07-A9. 2012. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Ninth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.

Xpert® Carba-R

21 Locais das sedes da Cepheid

Sede corporativa

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Estados Unidos da América
Telefone: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Sede europeia

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
França
Telefone: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

22 Assistência Técnica

Antes de contactar a Assistência Técnica da Cepheid, reúna as seguintes informações:

- Nome do produto
- Número de lote
- Número de série do instrumento
- Mensagens de erro (se houver alguma)
- Versão de software e, caso se aplique, número de etiqueta de serviço (Service Tag) do Computador

Informações de contacto

Estados Unidos da América
Telefone: + 1 888 838 3222
E-mail: techsupport@cepheid.com

França
Telefone: + 33 563 825 319
E-mail: support@cepheideurope.com

As informações de contacto para outros escritórios da assistência técnica da Cepheid estão disponíveis no nosso website: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

23 Tabela de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Dispositivo médico para diagnóstico in vitro
	Não reutilize
	Código do lote
	Consulte as instruções de utilização
	Cuidado
	Fabricante
	País de fabrico
	Conteúdo suficiente para <n> testes
	Controlo
	Prazo de validade
	Limites de temperatura
	Riscos biológicos
	Atenção
	Para utilização apenas com receita médica



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
EUA
Telefone: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192



Anexo 02 – Suplemento 1 - Bula



MEDICAL/SCIENTIFIC AFFAIRS BEST PRACTICES



Implementing an Xpert® Test on the GeneXpert® System (Qualitative)

Introduction

In order to implement a new test into your laboratory you are required by ISO15189:2014 to perform a verification/validation.

- Verification (on-label) versus validation (off-label)
 - Verification is sufficient for on-label use of the CE-IVD test according to the package insert.
 - Test validation is a requirement for off-label use of an test; the validation should be performed according to an institute's accreditation needs. A validation report should be extensive (including accuracy, precision, and linearity studies). The test should be included in the scope of accreditation, including subscription and implementation of an active EQC/ EQA program.
 - Prior to performing a verification/validation your laboratory is required to perform a risk assessment – this will help you to determine the number of samples to test and the level of testing required based on the risk/benefit to the patient.

Section 1: Implementation Verification of a Qualitative Test^{1,2}

Total number of Xpert cartridges required: 15

For the implementation verification of a qualitative test, the following should be performed:

- Precision:
 - Intra-run: not applicable for the Xpert test
 - Inter-run: perform five runs for positive sample
- Accuracy: analyse the following samples using an Xpert test and compare your results to a reference method
 - 5 positive samples
 - 5 negative samples

CE-IVD. In Vitro Diagnostic Medical Device
May not be available in all countries.

**Cepheid**
A better way.

● ● ● Section 2: Implementation Validation of a Qualitative Test^{1,2}

Total number of Xpert® cartridges required: 45

For the implementation validation of a qualitative test, the following should be performed:

- Precision:
 - Intra-run: not applicable for Xpert test
 - Inter-run: perform five runs for a positive sample
- Accuracy: analyse the following samples using an Xpert test and compare your results to a reference method
- 20 positive samples (10 of which should be low positives)
- 20 negative samples

Background

Please describe your specific requirements. Refer to Summary and Explanation and the Principle of the Procedure sections from the Xpert test package Insert.

Bibliography

Please copy and paste (or attach a hard copy) the test specific bibliography provided by Cepheid. Provide any references relative to the Xpert test performance or to off-label indications/use.

Objectives

The aim of the study is to compare the analytical performance of Cepheid's Xpert real time PCR test to the comparator method.

Cepheid test: _____

Comparator method (overview): _____

• • • Overview of Study

Sample type: _____

Collection device: _____

Number of samples for verification/validation: _____

Type of samples to be used (EQC or patient samples etc.): _____

Comparative method chosen: (another molecular method is preferable) _____

Logistics for testing (will the sample be tested simultaneously or on same site/different site etc.):

Materials Required but Not Provided

Please attach the specific test page from the materials checklist document that your FAS team member provided to you.

Comparative Method (describe in detail)

Procedure from Package Insert (SOP)

Please review the Xpert® test procedure from the package insert.

Interpretation of Results

Please review the Interpretation of Results from the test package insert including the Reasons to Repeat the Assay section.

● ● ● Results Table

Please enter the results comparing the Xpert® test to the comparator method in the table found in the Addendum at the end of this document. Print as many copies as needed according to the number of results.

Analysis of Discrepant Results

This section should be addressed in accordance with ISO:15189. All discrepant results must be investigated and the root cause identified.

Conclusions

Please enter an analysis of the above results.

REFERENCES

1. Jennings L, et al. College of American Pathologists Molecular Pathology Resource Committee. Recommended principles and practices for validating clinical molecular pathology tests. Arch Pathol Lab Med. 2009;133(5):743–755.
2. Rabenau HF, et al. Verification and validation of diagnostic laboratory tests in clinical virology. J Clin Virol 2007; 40:93–98

Artigo original

Avaliação do desempenho de dois kits de ensaio imunoenzimático (ELISA) para o diagnóstico de cisticercose

Evaluation of the performance of two enzyme immunoassay (ELISA) kits for the cysticercosis diagnosis

Edna Malona de Souza^{ID}, Cyro Alves de Brito^{ID}, Elaine Lopes de Oliveira^{ID}
Raquel dos Anjos Fazioli^{ID}, Márcia Jorge Castejon^{ID}

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças,
Instituto Adolfo Lutz, Centro de Imunologia, São Paulo, São Paulo, Brasil

Autor para correspondência

Márcia Jorge Castejon

E-mail: marcia.castejon@ial.sp.gov.br

Instituição: Instituto Adolfo Lutz (IAL)

Endereço: Av. Dr. Arnaldo, 351, 10º andar, CEP: 01246-000. São Paulo, São Paulo, Brasil

Como citar

Souza EM, Brito CA, Oliveira EL, Fazioli RA, Castejon MJ. Avaliação do desempenho de dois kits de ensaio imunoenzimático (ELISA) para o diagnóstico de cisticercose. BEPA, Bol. epidemiol. paul. 2025; 22: e41580. DOI: <https://doi.org/10.57148/bepa.2025.v.22.41580>

Primeira submissão: 08/05/2025 • Aceito para publicação: 23/08/2025 • Publicação: 10/09/2025

Editora-chefe: Regiane Cardoso de Paula

Resumo

Introdução: Este estudo teve como objetivo avaliar o desempenho de dois kits comerciais imunoenzimáticos ELISA – Ridascreen (RD) e NovaLisa (NL) – para a detecção de anticorpos anti-cisticercos de *T. solium*, em comparação com o diagnóstico sorológico de cisticercose *in-house* por imunofluorescência indireta (IFI) e hemaglutinação indireta (HAI).

Material e métodos: Um conjunto de amostras composto por soro (n = 12) e líquido cefalorraquidiano (LCR) (n = 28), com reatividade concordante nos ensaios de IFI e HAI para anticorpos anti-*Cysticercus cellulosae*, foi avaliado nos testes de ELISA RD e NL.

Resultado: Nas amostras de soro, os ensaios IFI-HAI e RD, e IFI-HAI e NL apresentaram, como resultado do teste de concordância *kappa*, 54,5% e 75%, e nas amostras de LCR, 89,3% e 100%, respectivamente. Os melhores resultados foram observados em amostras de LCR, embora ambos os testes de ELISA tenham sido recomendados para soro.

Conclusão: Obstáculos como disponibilidade e dados divergentes quanto à avaliação da precisão dos ensaios imunológicos impedem que o diagnóstico laboratorial garanta resultados mais confiáveis.

Palavras-chave: neurocisticercose, *Taenia solium*, anticorpos, imunodiagnóstico, soro, líquido cefalorraquidiano.

Abstract

Introduction: This study aimed to evaluate the performance of two commercial enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits – Ridascreen (RD) and NovaLisa (NL) – for the detection of antibodies for *Taenia solium* cysticercosis, compared to *in-house* serological diagnosis of cysticercosis by indirect immunofluorescence (IFA) and indirect hemagglutination (IHA).

Material and methods: A set of samples composed of serum (n = 12) and cerebrospinal fluid (CSF) (n = 28), with concordant reactivity in the IFA and IHA assays for anti-*Cysticercus cellulosae* antibodies was evaluated in the RD and NL ELISA tests.

Result: For serum samples, the *kappa* agreement indices between IFA-IHA and RD, and IFA-IHA and NL assays were 54.5% and 75%, and for CSF samples, 89.3% and 100%, respectively. The best results were observed for CSF samples, although both ELISA tests have been recommended for serum.

Conclusion: Obstacles such as availability and divergent data regarding the assessment of the accuracy of immunological assays make laboratory diagnosis not so efficient to ensure more reliable results.

Key words: neurocysticercosis, *Taenia solium*, antibody, immunodiagnosis, serum, cerebrospinal fluid.

Introdução

O complexo teníase/cisticercose em humanos é constituído por duas entidades distintas, causadas pela mesma espécie de cestódeo em fases diferentes de seu ciclo de vida. Teníase refere-se à infecção intestinal com tênia adulta; as larvas resultantes formam cistos nos músculos, pele, olhos ou sistema nervoso central (SNC), causando a cisticercose.^{1,2}

As manifestações clínicas da cisticercose humana dependem da localização e do tipo morfológico do parasita, do número de larvas que infectaram o indivíduo, da fase de desenvolvimento dos cisticercos e da resposta imunológica do hospedeiro. Quando o *Cysticercus cellulosae*, forma larval da *Taenia solium* (*T. solium*), se aloja no SNC, apresenta-se a forma mais grave da doença, a neurocisticercose (NCC).^{1,3-5}

Ao que tudo indica, a ocorrência da NCC humana é conhecida desde 1588. No Brasil, parece ter sido observada pela primeira vez por volta de 1900.⁶ Essa doença é um importante problema de saúde pública em locais nos quais a *T. solium* é prevalente. Afeta predominantemente populações em áreas rurais, especialmente onde suínos circulam livremente e o saneamento básico e as condições sanitárias são precários.^{2,7}

O diagnóstico de NCC é baseado principalmente em critérios clínicos e nos resultados de técnicas de neuroimagem, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. No entanto, em alguns casos, essas técnicas podem não fornecer um diagnóstico definitivo em função de imagens pouco definidas ou atípicas. Não é um diagnóstico fácil, principalmente pelo pleomorfismo das manifestações clínicas e pela heterogeneidade dos achados imunológicos e radiológicos entre os casos.⁸⁻¹²

Os testes imunológicos, além de serem ferramentas acessíveis e de baixo custo, são considerados métodos importantes no diagnóstico de NCC para se confirmarem achados clínicos, facilitar o diagnóstico, fornecer informações sobre parasitas no caso de imagens pouco nítidas, e para que se conduzam pesquisas em áreas endêmicas onde as técnicas de imagem não estão prontamente disponíveis ou acessíveis.^{9,13,14} Todavia, na fase inicial da doença, deve-se levar em conta que os anticorpos aparecem somente algumas semanas após a infecção, mas permanecem no soro por até 10 anos.¹⁵

Diversas técnicas sorológicas foram desenvolvidas para a detecção de anticorpos contra cisticercos. A reação de fixação de complemento, descrita por Weinberg em 1909,¹⁶ foi uma das primeiras provas utilizadas para demonstrar a presença de anticorpos no soro. Em 1911, foi detectada a presença de anticorpos no LCR de pacientes com cisticercose.¹⁷ A partir de 1935, essa técnica passou a ser realizada rotineiramente com LCR para o diagnóstico de NCC.¹⁸ Posteriormente, a sensibilidade desse teste foi considerada limitada (48%).¹⁹ Anos mais tarde, o foco estava no desenvolvimento de ensaios para detecção

indireta de anticorpos, que incluíam as reações de imunofluorescência indireta (IFI) e de hemaglutinação indireta (HAI).

Levando-se em consideração a vantagem do efeito multiplicador do sistema de produção de anticorpos do hospedeiro, as reações de IFI e HAI foram padronizadas para o diagnóstico da NCC. Em seguida, o ensaio imunoenzimático ELISA (do inglês *enzyme-linked immunosorbent assay*) foi utilizado por vários profissionais com bons resultados, ainda que reações cruzadas com outras infecções por cestóides e helmintos fossem frequentes. Porém, quando comparado às técnicas de IFI ou HAI, pode apresentar melhor desempenho diagnóstico.^{20,21}

Atualmente, o ELISA é o método mais empregado para o diagnóstico de cisticercose em amostras de soro e LCR. Muitos autores têm relatado que a detecção de anticorpos (IgG) no soro identifica aproximadamente 70% dos pacientes com NCC. Estima-se que a especificidade desse método para identificação de infecção ativa seja em torno de 30%, principalmente em função da persistência de anticorpos por meses ou até anos após a resolução da infecção. Em função de resultados falso-positivos em indivíduos com outras infecções, a especificidade do ELISA em amostras de LCR é maior do que no soro, especialmente nos casos malignos de pacientes com NCC.^{8,22-25}

Há mais de 40 anos, o Centro de Imunologia do Instituto Adolfo Lutz (CIM-IAL) iniciou o diagnóstico sorológico de cisticercose humana com a padronização das técnicas *in-house* de HAI e IFI,^{19,26} ambas desenvolvidas para a pesquisa de anticorpos em amostras de LCR e soro de indivíduos com suspeita dessa doença. Atualmente, o IAL é um dos poucos Laboratórios de Saúde Pública no Brasil a serviço do Sistema Único de Saúde (SUS) que ainda realiza esse diagnóstico.

Este estudo teve como objetivo avaliar o desempenho de dois ensaios imunoenzimáticos ELISA comerciais para detecção de anticorpos anti-cisticercos de *T. solium*, comparando-o aos resultados dos ensaios *in-house* de imunofluorescência indireta e hemaglutinação indireta usados no diagnóstico sorológico de cisticercose. As amostras são provenientes de um painel de soro e de LCR com reatividades conhecidas para esses anticorpos. Ademais, foi avaliada a aplicabilidade das amostras de LCR nos kits de reagentes diagnósticos de ELISA padronizados exclusivamente para uso em soro.

Material e métodos

Para o desenvolvimento deste trabalho, o projeto de pesquisa "Avaliação do desempenho de ensaios imunoenzimáticos (ELISA) para o diagnóstico de cisticercose no Instituto Adolfo Lutz" foi avaliado no Conselho Técnico e Científico do Instituto Adolfo Lutz

(CTC – IAL 44-P/2023) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa dessa instituição (CEPIAL – CAAE 78131924.0.0000.0059/2025).

Amostras biológicas

No período de 2016 a 2021, em razão da indisponibilidade de um painel de desempenho comercial para avaliação de kits de reagentes para detecção de anticorpos anti-*Cysticercus cellulosae*, o Laboratório de Cisticercose do CIM-IAL selecionou e armazenou a -20°C, de acordo com o volume e estado de conservação, um conjunto composto por 40 amostras, sendo 12 soros e 28 LCRs, com reatividades conhecidas e concordantes nos ensaios de HAI e IFI. Trata-se de amostras provenientes da rotina diagnóstica que, antes do armazenamento, foram codificadas por numeração (anonimizadas), sendo que a única informação presente é referente à reatividade dos anticorpos, reagente e não reagente nos ensaios de HAI e IFI. Em vista disso, a confidencialidade e a privacidade das informações dos pacientes foram preservadas.

Imunoensaios

Foram utilizadas as técnicas *in-house* de HAI e IFI,^{19,26} as quais empregam antígenos do *Cysticercus celulosae*, provenientes de vísceras e músculos de suínos portadores, para a detecção de anticorpos em amostras de soro e LCR.

- **Imunofluorescência indireta *in-house***

Uma suspensão do antígeno (cisticercos) foi utilizada como revestimento das lâminas para detecção de anticorpos em amostras de soro e LCR. Inicialmente, as amostras de soro foram diluídas em solução salina tamponada com fosfato (PBS). Em seguida, os soros diluídos e as amostras de LCR puro foram aplicados sobre o antígeno fixado na lâmina. Realizaram-se diluições adicionais das amostras reagentes. Após as etapas de incubação e lavagem, as amostras foram analisadas em microscópio de fluorescência com aumento de 400 vezes.

A amostra reagente para anticorpos IgG anti-cisticercos, que deve apresentar fluorescência na cor “verde maçã brilhante” em toda a membrana do parasita, foi considerada a partir da diluição 1:80 no soro e, no LCR, a partir do estado puro.

- **Hemaglutinação Indireta *in-house***

De acordo com o protocolo do laboratório, hemácias extraídas de ganso foram utilizadas como suporte ao antígeno do *Cysticercus celulosae*. Na placa de poliestireno, as hemácias sensibilizadas foram adicionadas ao soro e LCR diluídos. O resultado não reagente foi caracterizado pela formação de um botão compacto sem sedimentação

granular, ao passo que a presença de agregados visíveis, que formaram um tapete no fundo da placa, caracterizou o resultado reagente para o soro a partir da diluição 1:80 e para as amostras de LCR a partir da diluição 1:2.

● Ensaio Imunoenzimático ELISA

Nesta avaliação, dois ensaios imunoenzimáticos do tipo ELISA foram utilizados em razão de sua disponibilidade no Laboratório de Cisticercose do CIM-IAL – o NovaLisa *Taenia solium* IgG [NovaTec Immunodiagnostica GmbH, Dietzenbach, Alemanha] (NL) e o Ridascreen *Taenia solium* IgG [R-Biopharm AG, Darmstadt, Alemanha] (RD). Os procedimentos dos ensaios de análise das amostras foram seguidos de acordo com os manuais de instruções dos respectivos kits, sendo os resultados dos testes classificados como reagente, não reagente ou indeterminado (valores em torno do *cut off*).

Ambos os kits são recomendados para detecção qualitativa de anticorpos da classe IgG em amostras de soro, preparados com antígenos da *Taenia solium* e com o conjugado composto pela enzima peroxidase de rábano (HRP). Há variações entre os seus procedimentos, como o tempo de incubação, a diluição dos reagentes, a diluição das amostras e o cálculo do *cut off* (ponto de corte).

Resumidamente, durante a avaliação das amostras no kit NL, os soros foram diluídos 1:100 em tampão de diluição da amostra e, logo após, foram dispensados 100 µL nas respectivas cavidades das tiras de microtitulação pré-revestidas com antígenos de *T. solium*; houve então lavagem e adição de conjugado enzimático (proteína A conjugada com peroxidase). Adicionou-se o substrato tetrametilbenzidina (TMB) para a visualização de imunocomplexos, quando presentes. A reação foi interrompida pela adição de ácido sulfúrico e foi realizada a leitura das absorbâncias a 450/620 nm. O resultado de cada amostra foi calculado como o valor de absorbância (DO) da amostra multiplicado por 10 e dividido pelo valor médio de absorbância do controle de corte (*cut off*), e expresso em unidades NovaTec (NTU), conforme orientações do fabricante. Os parâmetros de interpretação dos resultados são não reagente (<9), reagente (>11) e indeterminado (de 9 a 11, zona cinza).

No kit RD, os soros foram diluídos na razão 1:50 em tampão de amostras. O procedimento assemelha-se ao descrito para o kit NL. A avaliação dos resultados foi por meio do valor do índice de reatividade – dividiu-se o valor de DO da amostra pelo valor do *cut off* (resultado da média das DO dos controles negativos mais o fator de correção de 0,150). A interpretação seguiu os seguintes parâmetros: não reagente (<0,9), reagente (>1,1) e indeterminado (de 0,9 a 1,1).

Para a definição da melhor diluição do LCR no kit RD, algumas amostras foram previamente avaliadas na diluição 1:50, conforme preconizado pelo fabricante em amostras

de soro. Visto que para esta matriz a diluição não foi adequada, o próximo passo foi a avaliação do LCR na diluição 1:2 e, quando necessário, empregou-se a amostra pura em ambos os ELISA. O índice de reatividade foi estabelecido pela divisão dos valores da DO de cada amostra pelo valor do *cut off* da reação – calculado pela média de amostras negativas para anticorpos anti-*Cysticercus cellulosae* somada a três desvios padrão.

Os resultados das amostras de LCR e de soro deste estudo, já estabelecidos como reagentes ou não reagentes nos ensaios de IFI e HAI (IFI-HAI) e considerados como referência em nosso laboratório, foram comparados aos dos ELISA. Em razão de essas amostras não conterem informações clínicas dos pacientes e tampouco dos exames de imagens, foram aplicados os cálculos de co-positividade (sensibilidade relativa) e de co-negatividade (especificidade relativa) entre os ensaios, cujos resultados foram expressos em porcentagem (%).

Os níveis de concordância entre os resultados de IFI-HAI/RD e IFI-HAI/NL foram interpretados por meio do índice *kappa* (*K*), conforme proposto por Altman (1999)^{27,28} e adaptado de Landis e Koch (1977). O valor $K < 0,2$ representa concordância ruim; de 0,21 a 0,4, regular; de 0,41 a 0,6, moderada; de 0,61 a 0,8, boa; e de 0,81 a 1,00, muito boa.

Resultado

Das 40 amostras avaliadas, 70% (28) foram de LCR e 30% (12) de soro. Das amostras de LCR, 16/28 (57,1%) e das de soro 5/12 (41,7%) foram classificadas como positivas nos ensaios de IFI-HAI. Nas Figuras 1 e 2 estão apresentados os resultados das amostras de LCR e soro, respectivamente, para os ensaios de IFI-HAI e ELISA dos kits RD e NL. Das 28 amostras de LCR, 100% foram analisadas no RD, enquanto no NL, apenas 60,7% (17/28), sendo nove amostras reagentes e oito não reagentes nos ensaios IFI-HAI.

Figura 1. Resultados das amostras de LCR nos ensaios para anticorpos anti-cisticercos de *T. solium*

Amostra de LCR	Imunoensaio		
	IFI-HAI	RD	NL
419	Reagente	Indeterminado	Não avaliado
719	Reagente	Reagente	Reagente
821	Não reagente	Não reagente	Não reagente
1.521	Não reagente	Não reagente	Não reagente
1.621	Reagente	Reagente	Reagente
2.520	Reagente	Reagente	Reagente
4.419	Reagente	Reagente	Não avaliado
4.720	Reagente	Reagente	Reagente
5.021	Reagente	Reagente	Reagente
5.121	Reagente	Reagente	Não avaliado
6.420	Não reagente	Não reagente	Não reagente
6.720	Reagente	Reagente	Reagente
7.220	Reagente	Reagente	Reagente
7.619	Reagente	Reagente	Reagente
7.818	Reagente	Não reagente	Não avaliado
8.317	Reagente	Reagente	Reagente
8.521	Não reagente	Não reagente	Não avaliado
8.621	Não reagente	Reagente	Não reagente
8.821	Não reagente	Não reagente	Não reagente
8.921	Não reagente	Não reagente	Não reagente
9.021	Não reagente	Não reagente	Não reagente
9.121	Não reagente	Não reagente	Não avaliado
9.318	Reagente	Reagente	Não avaliado
9.518	Reagente	Reagente	Não avaliado
9.521	Não reagente	Não reagente	Não avaliado
10.021	Não reagente	Não reagente	Não avaliado
10.918	Não reagente	Não reagente	Não reagente
11.018	Reagente	Reagente	Não avaliado
Pool NR	Não reagente	Não reagente	Não reagente

 Reagente
 Não reagente
 Indeterminado
 Não avaliado

Fonte: elaborada pelo autor.

LCR: Líquido cefalorraquidiano; IFI-HAI: ensaios de imunofluorescência indireta e hemaglutinação indireta; RD: kit Ridascreen; NL: kit NovaLis; *Pool NR*: amostras de LCR com resultado negativo para anticorpos anti-cisticercos.

Na avaliação do LCR pelos kits imunoenzimáticos RD e NL, por ser o LCR uma matriz diferente do soro, os índices de reatividade foram calculados utilizando-se o *cut off* específico para esse tipo de amostra. Por haver amostras de soro na mesma placa de reação, foi também calculado o *cut off* com os controles dos kits e, paralelamente, os índices dos LCRs foram estimados em ambos. Não houve discrepância nos resultados dos índices, ou seja, as reatividades – positiva e negativa – foram mantidas.

Conforme a Figura 2, as 12 amostras de soro foram analisadas no ELISA NL, e 11 destas no ELISA RD.

Figura 2. Resultados das amostras de soro para anticorpos anti-cisticercos de *T. solium* nos diferentes imunoensaios

Amostra de Soro	Imunoensaio		
	IFI-HAI	RD	NL
819	Reagente	Indeterminado	
1.021	Não reagente	Reagente	
2.519	Reagente	Reagente	Indeterminado
2.616	Não reagente		
2.621	Não reagente	Não avaliado	
2.719	Reagente	Reagente	
3.219	Reagente	Reagente	Reagente
5.120	Reagente	Reagente	Reagente
8.021	Não reagente	Não reagente	
9.321	Não reagente	Reagente	
9.821	Não reagente	Reagente	
10.321	Não reagente	Reagente	

Reagente

Não reagente

Indeterminado

Não avaliado

Fonte: elaborada pelo autor.

IFI-HAI: ensaios de imunofluorescência indireta e hemaglutinação indireta; RD: kit Ridascreen; NL: kit NovaLisa.

De acordo com a Figura 2, dos cinco soros com resultados reagentes (IFI-HAI) para esses anticorpos, quatro amostras foram positivas no RD e apenas duas no NL. A amostra 819 apresentou índice de reatividade próximo ao limite superior da faixa preconizada para resultados indeterminados (0,9 – 1,1) do kit RD e, quando reavaliada, manteve perfil semelhante. Para o kit NL essa amostra foi não reagente. As sete amostras de soro não reagentes nos ensaios de IFI/HAI, identificadas como 1.021, 2.616, 2.621, 8.021, 9.321, 9.821 e 10.321, apresentaram-se no NL como não reagentes (7/7), ou seja, houve concordância de 100%. No kit RD, dessas sete amostras de soro não reagentes, não foi possível avaliar a 2.621 devido a volume insuficiente; no entanto, nas demais seis, apenas os resultados de duas (2/6) foram concordantes (33,3%) com os ensaios de IFI/HAI.

No [Quadro 1](#) estão apresentados os valores de co-positividade, co-negatividade e a interpretação do grau de concordância pelo índice *K* em amostras de soro e LCR entre os imunoensaios – IFI-HAI *versus* RD e IFI-HAI *versus* NL.

Quadro 1. Índice de concordância, co-positividade e co-negatividade entre os imunoenaios

Teste sorológico	IFI-HAI/ELISA RD		IFI-HAI/ELISA NL	
Concordância (porcentagem)	54,50%	89,3%	75%	100%
Índice (K)	0,191	0,789	0,486	1,000
Erro padrão	0,267	0,115	0,257	0,000
IC 95%	(-0,332-0,715)	(0,564-1,015)	(-0,018-0,990)	(1,000-1,000)
Concordância observada	0,55	0,89	0,75	1,00
Concordância esperada	0,44	0,49	0,51	0,50
Grau de concordância	Ruim	Bom	Moderado	Muito bom
Co-positividade (porcentagem)	80%	87,5%	40%	100%
Co-negatividade (porcentagem)	33,3%	91,7%	100%	100%
Amostra (n)	Soro (11)	LCR (28)	Soro (12)	LCR (17)

Fonte: elaborado pelo autor.

K: kappa; IC: intervalo de concordância; n: número de amostras; IFI-HAI: ensaios de imunofluorescência indireta e hemaglutinação indireta; LCR: líquido cefalorraquidiano; RD: kit Ridascreen; NL: kit NovaLisa.

Conforme o Quadro 1, os melhores resultados foram observados nas amostras de LCR, embora os kits RD e NL sejam recomendados para soros.

Discussão

Com o aprimoramento do controle sanitário dos animais ao longo dos anos, há maior dificuldade na extração de cisticercos a partir de suínos infectados, impossibilitando a obtenção de antígenos para a sensibilização de placas e lâminas utilizadas nos ensaios de HAI e IFI, respectivamente. Logo, torna-se evidente a necessidade de o Laboratório de Cisticercose do CIM-IAL buscar outras metodologias de detecção de anticorpos e conhecer seu desempenho frente às amostras avaliadas em nossa instituição. O melhor cenário seria aquele em que houvesse disponibilidade em nosso laboratório de imunoenaios baseados em antígenos recombinantes, os quais forneceriam alternativas ao diagnóstico da cisticercose humana e poderiam melhorar a reprodutibilidade do teste. [21,29,30](#)

O diagnóstico da NCC é baseado em critérios clínicos, epidemiológicos, técnicas de neuroimagem e testes laboratoriais. A sorologia tem papel na triagem e na confirmação de resultados e, sempre que possível, deve ser utilizada em conjunto com os exames de imagem. No entanto, deve-se levar em consideração que há evidências limitadas quanto à sensibilidade e à especificidade dos testes de detecção de anticorpos, principalmente em amostras de soro, nas quais reações cruzadas podem ocorrer com outras infecções por cestóides.^{3,29} Como observado neste estudo, o nível de concordância foi melhor entre os ensaios em amostras de LCR quando comparadas ao soro, para ambos os kits de ELISA, sobretudo com a presença de resultados falso-reagentes, que demonstram a baixa especificidade do ensaio. No estudo de Pialarissi *et al* (1987),¹⁹ a sensibilidade e a especificidade estimadas para os ensaios de IFI e HAI em amostras de LCR foram de 87,2% e 88,8%, e de 98,9% e 96,8%, respectivamente. Ressaltamos que essas técnicas padronizadas *in-house*, na época,^{19,26} foram as mesmas utilizadas no Laboratório de Cisticercose do CIM-IAL.

Na comparação pareada (IFI-HAI/ELISA), os valores de concordância *kappa* para as amostras de soro foram de 75% no teste NL e 54,5% no RD, que não são considerados satisfatórios. Os resultados não reagentes do kit NL ($n = 9$) excederam os de IFI-HAI ($n = 7$); em contrapartida, o número de amostras positivas do RD superou ($n = 8$) o encontrado nos ensaios de IFI-HAI ($n = 5$). Quanto ao LCR, as porcentagens de concordância dos resultados (IFI-HAI/ELISA) foram de 89,3% no teste RD e de 100% no NL. Ainda que o ELISA para detecção de anticorpos (IgG) contra antígenos da *T. solium* seja considerado de bom desempenho e mais prático na rotina laboratorial, nossos resultados, apesar da limitação no número de amostras analisadas, demonstram que a identificação de anticorpos séricos pode ter pouco valor diagnóstico. Geralmente, a sensibilidade dos testes imunológicos para casos de NCC em humanos é mais baixa em amostras de soro do que nas de LCR. No entanto, em áreas remotas a coleta do LCR não é um procedimento rotineiro.³⁰

Muito tem sido feito para melhorar o desempenho analítico dos testes diagnósticos de cisticercose. A diversidade de testes disponíveis no mercado e os diferentes cenários nos quais se realiza o diagnóstico, principalmente envolvendo grupos heterogêneos de pacientes em que a presença de anticorpos para outras infecções parasitárias podem reconhecer os antígenos do cisticercose, contribuem para resultados falso-reagentes. Um dos problemas mais comuns é a perda de especificidade devido às reações sorológicas cruzadas.³⁰⁻³² Por outro lado, investigadores relatam a baixa sensibilidade de detecção dos testes imunológicos, independentemente do antígeno empregado pelo fabricante, em razão da menor concentração de anticorpos durante a fase de calcificação do parasita e do número e tipo de lesões encontradas no indivíduo.^{9,20,33,34}

Se considerarmos a concordância quase perfeita entre os ensaios de IFI e HAI, identificados em nosso laboratório por Togoro *et al* (2011),³⁵ com a classificação do índice

κ de 87,2% para o soro e 85,9% para o LCR, a co-positividade em torno de 86% e a co-negatividade maior que 98%, provavelmente os resultados desta avaliação são os verdadeiramente reagentes e não reagentes para cisticercose, uma vez que as amostras avaliadas eram 100% concordantes nesses ensaios (IFI-HAI).

No que concerne aos ensaios imunoenzimáticos RD e NL, apesar das altas taxas de sensibilidade e especificidade relatadas nos insertos dos kits, esses dados não foram adequados para o estabelecimento do desempenho clínico do teste.³⁶ Na avaliação de Garcia et al (2018),¹⁰ que empregaram os kits RD e NL, a sensibilidade estimada para detectar anticorpos no soro de pacientes com NCC viável foi de 22,2% e 44,4%, e a especificidade estimada (indivíduos sem a doença) foi de 52,2% e 71,1%, respectivamente. Em contrapartida, Carod et al (2012)³⁶ observaram melhor sensibilidade (71,4%) do RD e maior especificidade (95,6%) do NL. No teste RD é notável a baixa especificidade, que pode estar intimamente relacionada à sua maior sensibilidade e, portanto, levar a resultados falso-reagentes. Em nossos resultados, verificamos a sensibilidade relativa de 80% do RD e a especificidade relativa de 100% do NL.

Vale destacar que, embora não fosse objetivo deste trabalho, foi aplicado o teste de concordância κ entre os testes RD e NL nas amostras de soro ($n = 11$) e nas de LCR ($n = 17$), que apresentaram valores de 18,2% e 94,1%, respectivamente. Os resultados demonstram a grande discrepância entre os testes de ELISA nas amostras de soro.

Deve-se notar que há algumas limitações neste estudo, como o número e volume das amostras de soro e LCR avaliadas e a disponibilidade dos testes imunoenzimáticos. Por serem amostras remanescentes da rotina diagnóstica, o volume recebido é variável e, em algumas vezes, insuficiente para todos os ensaios. Os ensaios de IFI e HAI para cisticercose são frequentemente utilizados como diagnóstico diferencial para outras doenças neurológicas; sendo assim, a positividade é baixa. Portanto, foram selecionadas amostras que produziram resultados nos dois ensaios (IFI e HAI), de modo a possibilitar uma avaliação mais robusta quando comparados aos do ELISA. É importante ressaltar que, por se tratar de um procedimento de coleta mais invasivo, as amostras de LCR encaminhadas ao IAL são de baixo volume e, muitas vezes, são compartilhadas com outros laboratórios para diagnóstico concomitante de outras patologias. Adicionalmente, foram necessárias várias diluições das amostras de LCR para a padronização do ELISA (ensaio preconizado somente para soro), havendo maior consumo dessas. Além disso, essas amostras não foram recebidas pareadas com amostras de soro.

É primordial para o refinamento dos valores encontrados nas pesquisas que um número maior de amostras seja analisado, especialmente de pacientes com NCC em diferentes estágios – cisto viável imaturo ou maduro, cisto degenerado e cisto calcificado –, já que a resposta humoral está diretamente relacionada ao estágio e ao

número de cistos.³⁶ Também é necessária a diversificação do grupo controle, que deve incluir indivíduos sadios e com comorbidades diferentes. Outra restrição foi a falta de dados, que impossibilitou estimar a sensibilidade e a especificidade diagnóstica dos ensaios RD e NL de nossas amostras.

Pesquisas têm mostrado que a especificidade do ELISA é maior para o LCR do que para o soro, especialmente nos casos malignos de pacientes com NCC.^{8,20,22,24,37-39} Em nosso trabalho, a concordância dos resultados com os ensaios de IFI-HAI foi muito maior para o LCR do que para o soro. No entanto, qualquer mudança no procedimento da técnica existente e em uso requer a validação do respectivo desempenho analítico.^{40,41} Indubitavelmente, requerimentos mínimos, tais como acurácia e precisão, devem ser garantidos para que se possa assegurar a execução alcançada, o que não foi possível pelo número de testes (ELISA) e amostras, insuficientes para esta avaliação.

Conclusão

A neurocisticercose continua uma doença zoonótica tropical negligenciada. O imunodiagnóstico pode mitigar a necessidade dos exames de neuroimagem e assim oferecer ao paciente diagnóstico e tratamento adequados. Entretanto, obstáculos como disponibilidade e precisão desconhecida dos ensaios imunológicos dificultam o diagnóstico laboratorial, de modo que não se podem garantir resultados mais fidedignos. Embora pesquisas adicionais sejam necessárias para se avaliar um maior número de amostras de LCR, no presente estudo os melhores índices de concordância entre os ensaios foram observados nessas amostras ao invés de nas amostras de soro.

Agradecimentos

Ao Dr. Celso Francisco Hernandes Granato, por compartilhar seu conhecimento e experiência, que certamente fizeram a diferença no desenvolvimento do trabalho.

Às profissionais Mayra Simioni Zaparoli e Paula Ordonhez Rigato, do Centro de Imunologia do Instituto Adolfo Lutz Central, pela disponibilidade e tempo dedicado ao nosso projeto.

Referências

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8ª ed. Brasília, DF; 2010. [acesso 20 março 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/doencas-diarreicas-agudas/doencas-infecciosas-e-parasitarias_-guia-de-bolso.pdf/view.
2. Organização Pan-Americana da Saúde. Diretrizes da OMS para o manejo da neurocisticercose por *Taenia solium*. Washington, DC; 2022. <https://doi.org/10.37774/9789275725245>.
3. García HH, Gonzalez AE, Evans CA, Gilman RH, Cysticercosis Working Group in Peru. *Taenia solium* cysticercosis. Lancet. 2003; 362(9383):547-56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14117-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14117-7).
4. Singh G, Burneo JG, Sander JW. From seizures to epilepsy and its substrates: neurocysticercosis. Epilepsia. 2013; 54(5):783-92. <https://doi.org/10.1111/epi.12159>.
5. Del Brutto OH. Neurocysticercosis. Neurohospitalist. 2014; 4(4):205-12. <https://doi.org/10.1177/1941874414533351>.
6. Brotto W. Aspectos neurológicos da cisticercose. Arq Neuro-Psiquiatr. 1947; 5(3):258-94. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1947000300005>.
7. Lonardoni MVC, Bertolini DA, Silveira TGV, Arraes SMAA, Svidzinski TIE, Cardoso RF, et al. Frequência de anticorpos anti-*Cysticercus cellulosae* em indivíduos de cinco municípios da região norte do estado do Paraná - Brasil. Rev Saúde Pública. 1996; 30(3):273-9. <https://doi.org/10.1590/S0034-89101996000300011>.
8. García HH, Del Brutto OH. Imaging findings in neurocysticercosis. Acta Trop. 2003; 87(1):71-8. [https://doi.org/10.1016/s0001-706x\(03\)00057-3](https://doi.org/10.1016/s0001-706x(03)00057-3).
9. Sako Y, Takayanagui OM, Odashima NS, Ito A. Comparative study of paired serum and cerebrospinal fluid samples from neurocysticercosis patients for the detection of specific antibody to *Taenia solium* immunodiagnostic antigen. Trop Med Health. 2015; 43(3):171-6. <https://doi.org/10.2149/tmh.2015-04>.
10. García HH, Castillo Y, Gonzales I, Bustos JA, Saavedra H, Jacob L, et al. Low sensitivity and frequent cross-reactions in commercially available antibody detection ELISA assays for *Taenia solium* cysticercosis. Trop Med Int Health. 2018; 23(1):101-5. <https://doi.org/10.1111/tmi.13010>.
11. García HH, Gonzalez AE, Gilman RH, for the Cysticercosis Working Group in Peru. *Taenia solium* cysticercosis and its impact in neurological disease. Clin Microbiol Rev. 2020; 33(3):e00085-19. <https://doi.org/10.1128/cmr.00085-19>.
12. Anadure RK, Vinny PW, Saxena R, Mohimen A, Sivasankar R. A multicentric study on the clinical profile, serology, neuroimaging and treatment of neurocysticercosis. J Clin Diagn Res. 2020; 14(10):OC10-OC14. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2020/45202.14109>.

13. Costa JM, Mineo R, Livramento JA, Camargo ME. Detecção pelo teste imunoenzimático ELISA de anticorpos IgM anti-*Cysticercus cellulosae* no líquido cefalorraqueano na neurocisticercose. Arq Neuro-Psiquiatr. 1985; 43(1):22-8. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1985000100004>.
14. Van Acker L, Toribio L, Chachage M, Zeng H, Devleeschauwer B, García HH, et al. Accuracy of immunological tests on serum and urine for diagnosis of *Taenia solium* neurocysticercosis: A systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2024; 18(11):e0012643. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0012643>.
15. Huang X, Wang Z, Kou J, Liu H, Mao D, Yu Z, et al. A large cohort of neurocysticercosis in Shandong province, eastern China, 1997-2015. Vector Borne Zoonotic Dis. 2019; 19(12):901-07. <https://doi.org/10.1089/vbz.2019.2447>.
16. Weinberg M. Recherche des anticorps spécifiques dans la distomatose et la cysticercose. CR Soc Biol Paris. 1909; 66:219-21. [acesso em 20 março 2025] Disponível em: <https://wellcomecollection.org/works/j27wg4a2>.
17. Moses A. Dos métodos biológicos de diagnóstico nas cisticercoses. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1911; 3(2):320-7. <https://doi.org/10.1590/S0074-02761911000200008>.
18. Ueda M, Nakamura PM, Waldman EA, Chieffi PP, Souza AMC, Spir M, et al. Frequência de anticorpos anti-*Cysticercus cellulosae* em população de risco para cisticercose e em segmento de população considerado supostamente normal, em regiões do estado de São Paulo, Brasil. Rev Inst Adolfo Lutz. 1984; 44(1):25-8. <https://doi.org/10.53393/rial.1984.44.36819>.
19. Pialarissi CSM, Vaz AJ, Souza AMC, Nakamura PM, Camargo ED, Silva MV, et al. Estudo comparativo de testes sorológicos no diagnóstico imunológico da neurocisticercose. Rev Inst Med Trop S Paulo. 1987; 29(6):367-73. <https://doi.org/10.1590/S0036-46651987000600006>.
20. Togoro SY, Souza EM, Sato NS. Diagnóstico laboratorial da neurocisticercose: revisão e perspectivas. Bras Patol Med Lab. 2012; 48(5):345-55. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442012000500007>.
21. García HH, O'Neal SE, Noh J, Handali S, Cysticercosis Working Group in Peru. Laboratory diagnosis of neurocysticercosis (*Taenia solium*). J Clin Microbiol. 2018; 56(9):e00424-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00424-18>.
22. Corona T, Pascoe D, González-Barranco D, Abad P, Landa L, Estañol B. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1986; 49(9):1044-9. <https://doi.org/10.1136/jnnp.49.9.1044>.
23. Macedo HW, Peralta RHS, Cipriano A, Sarmento MR, Vaz AJ, Peralta JM. Avaliação de testes imunológicos para o diagnóstico da neurocisticercose. J Bras Patol Med Lab. 2002; 38(2): 93-103. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442002000200005>.
24. Michelet L, Fleury A, Sciutto E, Kendjo E, Fragoso G, Paris L, et al. Human neurocysticercosis: comparison of different diagnostic tests using cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol. 2011; 49(1):195-200. <https://doi.org/10.1128/JCM.01554-10>.
25. Goyal G, Phukan AC, Hussain M, Lal V, Modi M, Goyal MK, et al. Sorting out difficulties in immunological diagnosis of neurocysticercosis: Development and assessment of real time loop mediated isothermal amplification of cysticercal DNA in blood. J Neurol Sci. 2020;408:116544. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116544>.

26. Ferreira AP, Vaz AJ, Nakamura PM, Sasaki AT, Ferreira AW, Livramento JA. Hemagglutination test for the diagnosis of human neurocysticercosis: development of a stable reagent using homologous and heterologous antigens. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1997; 39(1):29-33. <https://doi.org/10.1590/s0036-46651997000100006>.
27. Cohen JA. Coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas*. 1960; 20(1):37-46. [acesso 4 março 2025]. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/001316446002000104>.
28. Altman DG. Practical statistics for medical research. Inter-rater agreement. 8ª ed. London: Chapman & Hall; 1999. p. 403-9.
29. Hernández-González A, González-Bertolín B, Urrea L, Fleury A, Ferrer E, Siles-Lucas M, et al. Multiple-bead assay for the differential serodiagnosis of neglected human cestodiasis: neurocysticercosis and cystic echinococcosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022; 16(1):e0010109. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010109>.
30. Melki J, Kouadio TN, Nowakowski M, Razafiarimanga Z, Soumahoro MK, Peltres S, et al. Production and evaluation of a new set of recombinant antigens for the serological diagnosis of human cysticercosis. *Exp Parasitol*. 2024; 263-4:108803. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2024.108803>.
31. Costa JM, Ferreira AW, Makino MM, Camargo ME. Spinal fluid immunoenzymatic assay (ELISA) for neurocysticercosis. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1982; 24(6):337-41. [acesso em 20 março 2025]. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rimtsp/article/view/196809/181204>.
32. Montenegro T, Gilman RH, Castillo R, Tsang V, Brandt J, Guevara A, et al. The diagnostic importance of species specific and cross-reactive components of *Taenia solium*, *Echinococcus granulosus*, and *Hymenolepis nana*. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1994; 36(4):327-34. <https://doi.org/10.1590/S0036-46651994000400005>.
33. Biondi GF, Mucciolo RG, Nunes CM, Richtzenhain LJ. Immunodiagnosis of swine cysticercosis by indirect ELISA employing a heterologous antigen from *Taenia crassiceps* metacestode. *Vet Parasitol*. 1996; 64(4):261-6. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(95\)00928-0](https://doi.org/10.1016/0304-4017(95)00928-0).
34. Barcelos ISC, Ferreira MS, Moura LP, Biondi GF, Costa-Cruz JM. Use of the paired samples (cerebrospinal fluid and serum) in immunodiagnostic of active and inactive human neurocysticercosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005; 100(4):427-9. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762005000400014>.
35. Togoro SY, Souza EM, Rosa MS, Caterino-de-Araujo A, Sato NS. Comparação de técnicas imunológicas *in-house* empregadas na rotina diagnóstica de cisticercose humana. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2011; 70(3):383-90. Disponível em: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/RIAL/article/view/32548>.
36. Carod JF, Randrianarison M, Razafimahefa J, Ramahefarisoa RM, Rakotondrazaka M, Debruyne M, et al. Evaluation of the performance of 5 commercialized enzyme immunoassays for the detection of *Taenia solium* antibodies and for the diagnosis of neurocysticercosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012; 72(1):85-9. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2011.09.014>.
37. Espinoza B, Ruiz-Palacios G, Tovar A, Sandoval MA, Plancarte A, Flisser A. Characterization by enzyme-linked immunosorbent assay of the humoral immune response in patients with neurocysticercosis and its application in immunodiagnosis. *J Clin Microbiol*. 1986; 24(4):536-41. <https://doi.org/10.1128/jcm.24.4.536-541.1986>.

38. Costa JM. Teste imunoenzimático (ELISA) no diagnóstico da neurocisticercose: estudo de diferentes extratos antigênicos na detecção de anticorpos IgG em amostras de soro e de líquido cefalorraqueano. Arq Neuro-Psiquiatr. 1986; 44(1):15-31. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1986000100002>.
39. Bonametti AM, Basile MA, Vaz AJ, Baldy JLS, Takiguti CK. Índice de positividade da reação imunoenzimática (ELISA) para cisticercose no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no soro de pacientes com epilepsia. Rev Inst Med Trop S Paulo. 1992; 34(5):451-8. <https://doi.org/10.1590/S0036-46651992000500013>.
40. Rabenau HF, Kessler HH, Kortenbusch M, Steinhorst A, Raggamb RB, Berger A. Verification and validation of diagnostic laboratory tests in clinical virology. J Clin Virol. 2007; 40(2):93-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.07.009>.
41. Castejon MJ, Yamashiro R, Oliveira CAF, Veras MASM. Performance validation of Western blot for anti-HIV antibody detection in blood samples collected on filter paper (DBS). J Bras Patol Med Lab. 2017; 53(1):5-12. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20170002>.

Contribuição dos autores

Edna Malona de Souza: curadoria de dados, análise formal e revisão e aprovação final do manuscrito; Cyro Alves de Brito: supervisão, análise formal, revisão e aprovação final do manuscrito; Elaine Lopes de Oliveira: análise de dados, revisão e aprovação final do manuscrito; Raquel dos Anjos Fazioli: revisão e aprovação final do manuscrito; Márcia Jorge Castejon: análise de dados, elaboração, revisão e aprovação final do manuscrito.

Preprint

O manuscrito não foi previamente publicado em servidores preprint.

Aprovação dos autores

Os autores participaram efetivamente do trabalho, aprovam a versão final do manuscrito para publicação e assumem total responsabilidade por todos os seus aspectos, garantindo que as informações sejam precisas e confiáveis.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse de natureza política, comercial e financeira no manuscrito.

Financiamento

Os autores declaram que não houve fontes de financiamento.

Artigo original

Fluoretação da Água Destinada ao Consumo Humano na Região Noroeste do Estado de São Paulo: 13 anos de heterocontrole

Fluoridation of water intended for human consumption in the north-western region of the state of São Paulo: 13 years of external control

Regina Alexandre Silva^{ID}, Akysana Luiza Alves Rodrigues^{ID},
Jaqueline Calça Assis^{ID}, Cecilia Cristina Marques dos Santos^{ID}

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Adolfo Lutz, Centro Laboratório Regional, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil

Autor para correspondência

Cecilia Cristina Marques dos Santos

E-mail: cecilia.santos@ial.sp.gov.br

Instituição: Instituto Adolfo Lutz (IAL)

Endereço: Rua Alberto Sufredini, 2325, CEP: 15060-020. São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil

Como citar

Silva RA, Rodrigues ALA, Assis JC, Santos CCM. Fluoretação da Água Destinada ao Consumo Humano na Região Noroeste do Estado de São Paulo (SP): 13 anos de heterocontrole. BEPA, Bol. epidemiol. paul. 2025; 22: e41575. DOI: <https://doi.org/10.57148/bepa.2025.v.22.41575>

Primeira submissão: 19/05/2025 • Aceito para publicação: 23/08/2025 • Publicação: 22/09/2025

Editora-chefe: Regiane Cardoso de Paula

Resumo

Introdução: A fluoretação é de grande importância para a saúde pública e obrigatória para os sistemas públicos de abastecimento. Este trabalho é um estudo retrospectivo que visou traçar um panorama, construir uma série histórica e avaliar a qualidade da fluoretação da água para consumo humano (FACH). **Material e método:** Os dados foram baseados nos resultados dos ensaios (potenciométrico/íon seletivo/fluoreto) e nos respectivos laudos emitidos nos últimos 13 anos (2011/2023). **Resultados e discussão:** Das 26.103 amostras, 7.983 (30,6%) resultaram laudos insatisfatórios, devido aos teores de concentração do íon fluoreto (TcIF) encontrados, TcIF inferiores a $0,6 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$ ou superiores a $0,8 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$. Baixos TcIF não cumprem o propósito de prevenção da cárie dentária e os altos podem causar danos à saúde, como a fluorose. Foram identificados longos períodos nos quais a população não se beneficiou da máxima eficiência na prevenção da cárie dentária ou ficou exposta ao risco da fluorose dentária. **Conclusão:** Por meio do heterocontrole, este estudo apontou a vulnerabilidade da FACH e mostrou a necessidade de ação rigorosa para o controle da qualidade da FACH para evitar casos de reincidência de TcIF insatisfatórios nos municípios de abrangência dos GVS XXIX e XXX (Noroeste/SP, BR).

Palavras-chave: fluoretação, água para consumo humano, fluorose dentária, cárie dentária.

Abstract

Introduction: The fluoridation is crucial for public health and is mandatory for public supply systems. This retrospective study provided an overview, established a historical series, and evaluated the quality of fluoridation applied to water for human consumption (FHCW). **Material and method:** The data were based on the results of the assays (potentiometer/ion-selective electrode/fluoride) and the respective reports issued in the last 13 months. **Results and discussion:** Of the 26,103 samples, 7,983 (30. 6%) yielded unsatisfactory reports due to unsatisfactory fluoride ion concentration (FIC), which was inferior to $0.6 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$ or superior to $0.8 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$. A low FIC does not fulfill the purpose of dental caries prevention, and high levels can cause health issues such as fluorosis. Long periods were identified in which the population did not benefit from maximum efficiency in preventing dental caries or was exposed to the risk of dental fluorosis. **Conclusion:** Through external control, this study aimed to highlight the vulnerability of FHCW. It also demonstrated the need for rigorous actions to control the quality of FHCW to avoid cases of unsatisfactory recurrence of FIC in the municipalities covered by GVS XXIX and XXX (Northwest/SP, BR).

Keywords: fluoridation, drinking water, dental fluorosis, dental caries.

Introdução

O Laboratório de Saúde Pública (LSP) tem como objetivo contribuir para o estudo das soluções pertinentes aos principais agravos que comprometem a manutenção da saúde do cidadão. Dessa forma, o LSP deve alimentar o sistema de saúde com as informações necessárias para a adequada tomada de decisões quanto às medidas de controle a serem adotadas pela sociedade e pelos órgãos envolvidos com a preservação das condições globais do bem-estar da coletividade. Destaca-se a vigilância da qualidade da água para consumo humano.^{1,2}

A fluoretação da água para consumo humano (FACH) é uma estratégia de saúde coletiva, um método de grande abrangência, uma medida de grande alcance populacional regulamentada por lei.³⁻⁵

Na edição de 01.08.2022 do Jornal da USP,⁶ o professor doutor Mestriner conta que: *"A adição mundial do flúor na água de abastecimento público começou na primeira metade do século XX, quando o dentista norte-americano Frederick McKay comprovou a atividade do íon flúor, na concentração ideal e segura, na prevenção da doença cárie. No Brasil, estudos similares apareceram na segunda metade do século XX. O primeiro estudo desenvolvido, um estudo também de caráter epidemiológico, foi no Baixo Guandu, no Espírito Santo, em 1953, através da concentração regular do íon flúor na água de abastecimento público. Nós conseguimos a redução em torno de 60% da atividade da doença cárie"*.

O processo de fluoretação da água, de modo simplificado, é o ajuste da concentração de fluoreto presente na água de abastecimento público a fim de se atingir o equilíbrio entre o benefício anticárie e a fluorose dentária.⁷

Nas palavras do Prof. Dr. Jaime A. Cury,⁷ *"a cárie é uma doença não erradicável que pode atingir todos durante a vida toda, da infância à senescência, que necessita ser controlada e que tem o fluoreto como a única substância conhecida capaz de reduzir o efeito destrutivo que o açúcar da dieta humana provoca nos dentes"*.

Dada sua importância por beneficiar todos os grupos socioeconômicos, por ter excelente relação custo-benefício e efetividade na prevenção da cárie dentária, é necessário considerar a possibilidade da ocorrência do efeito adverso da fluorose dentária, o que exige atuação sincronizada entre os órgãos de vigilância sanitária e os Laboratório de Saúde Pública.⁸⁻¹⁰

Além disso, são fundamentais o controle operacional do processo de fluoretação nas concessionárias, o monitoramento pelos órgãos de VISA (Vigilância Sanitária) e a atuação laboratorial nas dosagens do TcIF. Tais medidas exemplificam o heterocontrole que, segundo Narvai,¹ é *"o princípio segundo o qual se um bem ou serviço qualquer implica*

risco ou representa fator de proteção à saúde pública, então, além do controle do produtor sobre o processo de produção, distribuição e consumo, deve haver controle por parte das instituições do Estado".

O desenvolvimento de estudos populacionais, sob a ótica laboratorial, integra equipes de Vigilância Sanitária e Epidemiológica, e procura garantir a objetividade das ações que competem a essas instituições no controle de agravos de saúde pública.^{1,12}

Nesse sentido, o Instituto Adolfo Lutz, como referência de LSP no estado de São Paulo (ESP), tem, dentre outros, um importante papel nas ações de controle externo para a manutenção dos teores de concentração do íon fluoreto (TcIF) nas águas para consumo humano (ACH), com a realização da análise laboratorial de forma rápida e confiável, a emissão de dados para a vigilância sanitária e a elaboração de ações conjuntas com as VISAs.^{1,2,5}

A FACH tornou-se obrigatória por meio da Lei Federal nº. 6.050, de 24.05.1974,³ regulamentada pela Portaria nº. 635/GM/MS, de 26.12.1975, DOE de 30.01.1976,⁴ que aprovou as normas e padrões de fluoretação da água de abastecimento destinada ao consumo humano dos sistemas públicos de abastecimento.

Em 2011, a Portaria nº 2914, de 12.12.2011 (revogada), dispôs sobre os procedimentos de controle e vigilância da qualidade da ACH e seu padrão de potabilidade. Em 2017, a Portaria de Consolidação GM/MS nº. 5, de 28.09.2017 (revogada), incorporou a Portaria nº 2914, de 12.12.2011, no seu Anexo XX. A Portaria GM/MS nº 888, de 04.05.2021,⁵ atualmente em vigor, alterou o referido Anexo XX para dispor sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da ACH e seu padrão de potabilidade. Portanto, constitui a base legal para emissão dos laudos técnicos.

No estado de São Paulo a Resolução SS-45/92,¹ que instituiu o Programa de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano (Proágua), estabeleceu as diretrizes, implantou a programação das coletas (plano de amostragem), o transporte e as análises laboratoriais dos indicadores de potabilidade. Tal ação foi incorporada e articulada no âmbito dos Grupos de Vigilância Sanitária (GVS). Estes também têm o respaldo legal da Resolução SS-250, de 15.08.1995,¹³ que definiu o teor de concentração ideal do íon fluoreto ($0,7 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$), mas considera de acordo com o padrão de potabilidade águas que mantenham teores entre $0,6$ e $0,8 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$.^{1,2,5,13,14}

Todavia, para o planejamento adequado da amostragem, faz-se necessário que todos os sistemas de abastecimento público sejam identificados e cadastrados no Sistema de Informação de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano (SISAGUA), de modo que as informações sobre o abastecimento de água, isto é, o percentual de cobertura de abastecimento da população de determinado município, sejam obtidas a partir dos dados gerados pelo relatório de cobertura de abastecimento registrado nesse sistema nacional.¹⁵

O SISAGUA é um instrumento de auxílio ao gerenciamento de riscos à saúde, cujos dados são gerados pelos profissionais das vigilâncias e pelos responsáveis pelos sistemas de abastecimento de água municipal.

No Sistema Único de Saúde (SUS),¹⁶ estão previstas ações preventivas para os agravos de veiculação hídrica. Tais ações são adotadas pelas autoridades de saúde pública municipais, estaduais e federais por meio do Programa Nacional de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano (VIGIAGUA).^{17,18} A sua função é coletar, processar, analisar e interpretar os dados, recomendando medidas preventivas com o objetivo de assegurar à população o acesso à água em quantidade suficiente e qualidade compatível com o padrão de potabilidade estabelecido na legislação vigente.^{5,13,16,18,19}

O Centro de Laboratório Regional do Instituto Adolfo Lutz de São José do Rio Preto (CLR-X – IAL/SJRP), com mais de 30 anos de atuação no Proágua,¹ segue cumprindo as diretrizes do programa estabelecidas na Resolução SS-45/92.¹ Este trabalho explorou dois aspectos dos procedimentos de controle e vigilância da qualidade da ACH: 1) utilização dos princípios do heterocontrole para avaliar os resultados das dosagens do TcIF, extraídos dos relatórios de produção do CLR-X – IAL/SJRP, acessados por meio do Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL),²⁰ no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2023 e, 2) construção da série histórica, com abordagem qualitativa (descritiva) da água oferecida à população quanto à variação e/ou constância dos TcIF, tendo como parâmetro a Resolução SS-250, de 15.08.1995.¹³

O monitoramento e o heterocontrole são estratégias que auxiliam a fluoretação a alcançar o efeito preventivo, garantindo o direito da população a receber, regularmente, água potável e fluoretada.^{2,3,5,17,21-23}

Neste sentido, os Departamentos Regionais de Saúde (DRS) são os órgãos responsáveis por coordenar as atividades da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP) junto aos municípios, atendendo o Decreto nº 51.433, de 28.12.2006.²⁴ Tal decreto versa sobre promoção de saúde preventiva, avaliação das ações de saúde realizadas no município, incluindo a prestação de serviços e a avaliação dos indicadores de qualidade e de saúde para a melhoria contínua do processo de atenção à saúde.²⁵

Material e Métodos

Estudos descritivo e retrospectivo

Tratou-se de um estudo transversal, descritivo, com utilização dos dados dos ensaios laboratoriais, e retrospectivo, baseado nos resultados, emitidos nos laudos correspondentes, dos TcIF presentes nas águas de abastecimento público entre 2011 e

2023, tendo como unidade de análise as amostras de ACH dos municípios da região de abrangência do Departamento Regional de Saúde XV – São José do Rio Preto- SP (DRS-XV) durante a execução do Proágua¹ pelos Grupos de Vigilância Sanitária de São José do Rio Preto (GVS-XXIX) e de Jales (GVS-XXX), no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2023, de acordo com o preconizado na legislação em vigor, isto é, a Resolução SS 45, de 31.01.1992,¹ e a Resolução SS-250, de 15.08.1995.^{1,13,24}

Para o estudo descritivo, foram analisados os dados de fluoretação da macrorregião do DRS-XV no período de 2011 a 2023, comparando-os com o recomendado pela legislação vigente.

Do total dos 645 municípios do estado de São Paulo (BR), as regiões do estudo abrangem 102 (16%) deles, distribuídos entre a região do GVS-XXIX- São José do Rio Preto, SP, BR e do GVS-XXX-Jales, SP, BR. O GVS-XXIX monitora 67 municípios, sendo eles: Adolfo, Álvares Florence, Américo de Campos, Ariranha, Bady Bassit, Bálsamo, Cardoso, Catanduva, Catiguá, Cedral, Cosmorama, Elisiário, Embaúba, Fernando Prestes, Floreal, Gastão Vidigal, General Salgado, Guapiaçu, Ibirá, Icém, Ipiruá, Irapuã, Itajobi, Jaci, José Bonifácio, Macauba, Magda, Marapoama, Mendonça, Mirassol, Mirassolândia, Monções, Monte Aprazível, Neves Paulista, Nhandeara, Nipoã, Nova Aliança, Nova Granada, Novais, Novo Horizonte, Onda Verde, Orindiúva, Palestina, Palmares Paulista, Paraíso, Parisi, Paulo de Faria, Pindorama, Pirangi, Planalto, Poloni, Pontes Gestal, Potirendaba, Riolândia, Sales, Santa Adélia, São José do Rio Preto, Sebastianópolis do Sul, Tabapuã, Tanabi, Ubarana, Uchoa, União Paulista, Urupês, Valentim Gentil, Votuporanga e Zacarias. O GVS-XXX monitora outros 35 municípios: Aparecida D'Oeste, Aspásia, Dirce Reis, Dolcinópolis, Estrela D'Oeste, Fernandópolis, Guarani D'Oeste, Indaiaporã, Jales, Macedônia, Marinópolis, Meridiano, Mesópolis, Mira Estrela, Nova Canaã Paulista, Ouroeste, Palmeira D'Oeste, Paranapuã, Pedranópolis, Pontalinda, Populina, Rubineia, Santa Albertina, Santa Clara D'Oeste, Santa Fé do Sul, Santa Rita D'Oeste, Santa Salete, Santana da Ponte Pensa, São Francisco, São João das Duas Pontes, São João de Iracema, Três Fronteiras, Turmalina, Urânia e Vitória Brasil.

Para o estudo retrospectivo, 26.103 resultados de TcIF (expressos em $\text{mgL}^{-1} \text{F}^{-}$) foram compilados. Para tanto, foram consultados os arquivos físicos referentes a 2011 até abril de 2015, acessados por meio do GAL,²⁰ a partir de maio de 2015 até dezembro de 2023.

A organização desses dados foi realizada com apoio de planilhas do Microsoft Excel® e a análise foi feita por meio de cálculo percentual, considerando informações tais como: município, data da entrada da amostra no laboratório (dia, mês e ano), ponto de distribuição ou de coleta, e TcIF encontrado (satisfatório: $0,6 \leq \text{TcIF} \leq 0,8 \text{ mgL}^{-1} \text{F}^{-}$; ou insatisfatório: $\text{TcIF} < 0,6$ e $\text{TcIF} > 0,8 \text{ mgL}^{-1} \text{F}^{-}$). Os dados foram classificados segundo o número de coletas previstas e efetivadas, o total de pontos de distribuição ou de coleta/município, a população atendida e/ou atingida pelo baixo ou alto TcIF.^{1,2,13,15}

Dosagem do íon fluoreto

Os ensaios para determinação do íon fluoreto foram realizados no laboratório de Físico-Química do CLR-X – IAL/SJRP, em atendimento ao Proágua.¹ Empregou-se o método potenciométrico com eletrodo íon-seletivo para fluoreto uma vez que apresenta maior precisão, maior seletividade, é adequado a concentrações acima de $0,2 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$ (limite de quantificação do método, LQM), tem melhor linearidade, menor susceptibilidade a interferentes, e traz simplicidade e rapidez, pois pode-se usar TISAB III como solução tamponante, conforme descrito em Métodos Físico-Químicos para análise de alimentos.²⁶

As dosagens foram feitas com o equipamento calibrado (potenciômetro Analyser 430M, eletrodo modelo 18AF) com padrões de $0,5$ e $5 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$ a partir da solução de $100 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$ (slope entre 52 e 54mV).

Resultados e discussão

Estudos de natureza revisional e longitudinal são importantes instrumentos para se avaliar a qualidade do ACH e as ações de vigilância da qualidade da água. Entretanto, há críticas em relação à qualidade dos dados inseridos no sistema de informação. São comuns erros de notação, subalimentação do sistema e valores de concentração de flúor anormais.

A partir de 2015, o número de pesquisas que tratou quantitativamente da qualidade da água teve aumento considerável, o que contribuiu com a avaliação e a divulgação da qualidade da água ao longo do tempo.²⁷

O artigo de Bárta *et al* (2021)²⁷ aponta que 64,3% (18) das investigações escolhidas focavam a qualidade da água em relação aos padrões de potabilidade e monitoramento. Desses, o fluoreto foi mencionado em oito pesquisas, uma vez que este parâmetro é relevante à saúde, tanto em casos de deficiência quanto em situações de excesso. O flúor é monitorado mensalmente pelo VIGIAGUA conforme as amostras coletadas no Proágua.¹

Em nossa investigação, os dados foram coletados da fonte primária, ou seja, dos relatórios emitidos para o Proágua.¹ Durante os 13 anos de heterocontrole dos TcIF, 26.103 amostras de ACH foram coletadas e analisadas segundo as diretrizes do programa. Desse total, 18.120 (69,4%) continham concentração considerada anticárie segundo a legislação vigente e 7.983 (30,6%) obtiveram TcIF inferior ou superior ao recomendado legalmente.¹³

Esses resultados insatisfatórios foram distribuídos em três casos: 4.183 (16%) no intervalo $\geq 0,2 \text{ TcIF} < 0,6 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$; 2.015 (7,8%) com $\text{TcIF} < 0,2 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$ e 1.785 (6,8%) com $\text{TcIF} > 0,8 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$. Portanto, da totalidade das amostras insatisfatórias, constatou-se que

6.198 (77,6%) apresentaram TcIF não-preventivo contra cárie dentária e 1.785 (22,4%) expuseram a população ao risco de possível ocorrência de fluorose dentária.[7-9,11,14](#)

O GVS-XXIX, que contempla uma população abastecida de 1.369.755 habitantes (Censo 2022), coletou, no período estudado, 20.833 amostras de água de abastecimento público, resultando em 7.168 (34,4%) laudos insatisfatórios. Tais dados indicam que a população não teve acesso a fluoretação ideal de modo constante, homogêneo e benéfico.[5,13,28](#)

No mesmo recorte temporal, o GVS-XXX, que contempla 287.544 habitantes, coletou 5.520 amostras, resultando em 815 (14,8%) insatisfatórias.

Cabe ressaltar que a FACH não é unanimidade nos meios políticos, científicos e no âmbito da segurança alimentar. A controvérsia está nos elevados gastos públicos frente a pouca efetividade e segurança, por exemplo. Os opositoristas alegam, ainda, que o flúor pode acarretar sérios problemas de saúde.[7,29,30](#)

No comentário do professor doutor Thiago Cruvinel,[6](#) líder da equipe da Faculdade de Odontologia de Bauru, USP (FOB), os opositoristas também, *"utilizam 'argumentos verdadeiros', como a possibilidade de neurotoxicidade do flúor, entretanto de forma descontextualizada, então não leva em consideração a concentração do flúor e que é utilizada em águas de abastecimento ou em produtos odontológicos"*.

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, USA),[8](#) a Organização Mundial da Saúde (OMS), a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS),[31](#) entre outras instituições representativas da saúde, reconhecem e recomendam a ingestão de flúor, ou seja, a FACH como medida de atenção primária e saúde pública, devido aos comprovados benefícios. Tais órgãos baseiam-se nos milhares de estudos científicos favoráveis à fluoretação, na vasta experiência na avaliação da efetividade dos programas de saúde e no histórico mundial dos benefícios da fluoretação.[8,14,31](#)

No Brasil, a legislação vigente estabelece a obrigatoriedade da fluoretação das águas para consumo humano, fornecidas pelos sistemas públicos de abastecimento, ininterruptamente.[2-5,13,17](#)

A Resolução Estadual SS 250, de 15 de agosto de 1995,[13](#) considera dentro do padrão de potabilidade as águas que apresentam concentração de íon fluoreto entre 0,6 e 0,8 mgL⁻¹ F⁻, associada a temperatura ambiente entre 16,4 e 33,9°C.

Para melhor visualizar o panorama da fluoretação das ACH e posterior comparação, os 13 anos estudados foram divididos em dois períodos distintos, de 2011 a 2016 (1º período), com 9.698 amostras coletadas, e de 2017 a 2023 (2º período), com 16.405 coletas.

No 2º período, a coleta de amostras foi 17% maior, resultando em 11.361 laudos satisfatórios (+16%), 5.044 insatisfatórios (+17%) em relação à média anual dos 13 anos

abordados. Esses índices aparentemente melhores não se refletiram na evolução da cobertura ideal da fluoretação. A população continuou a receber ACH com fluoretação deficitária, sem os efeitos benéficos,⁷ pois 30% das amostras permaneceram insatisfatórias, como havia ocorrido no 1º período.

A suscetibilidade ficou mais evidenciada com o surgimento de casos de alto risco para a população, pois foram detectados TcIF de até 11,4 mgL⁻¹ F⁻, ocorridos na região do GVS-XXX, e de 10,9 mgL⁻¹ F⁻, na região do GVS-XXIX.⁹

O aumento expressivo da coleta de amostras e a consequente ampliação do monitoramento dos pontos de distribuição da ACH teve pouco impacto na qualidade da fluoretação, comprovando que ações de vigilância, intervenção técnica e ensaios laboratoriais de controle de qualidade são instrumentos que o produtor/fornecedor deve considerar e priorizar, sob inspeção dos órgãos de VISA.

O documento "Consenso técnico sobre classificação de águas de abastecimento público segundo o teor de flúor"³² sugeriu ampliar a faixa legalmente estabelecida, propondo considerar TcIF entre 0,54 e 0,84 mgL⁻¹ F⁻, pois considera esse intervalo como aceitável para efetivo benefício associado a baixo risco.^{13,32}

Tendo por base esse relatório técnico³² enquadrámos, sob essa nova ótica, os resultados de TcIF, por nós obtidos, com o objetivo experimental e observacional de possíveis alterações no perfil da fluoretação das águas dos municípios estudados.

Assim, observamos que, na região do GVS-XXIX, ao ampliarmos a faixa como sugerido no documento de consenso técnico,³² 14.032 (67,2%) amostras poderiam ser enquadradas como satisfatórias. Resultados legalmente satisfatórios ocorreram em 13.715 (65,7%) amostras.

Utilizando o mesmo procedimento para a região do GVS-XXX, 4.470 (85,6%) amostras poderiam ser enquadradas como satisfatórias contra 4.405 (84,4%) amostras legalmente satisfatórias. Notou-se, então, que o alcance da fluoretação pouco se alterou quando considerada a faixa ampliada dos TcIF.

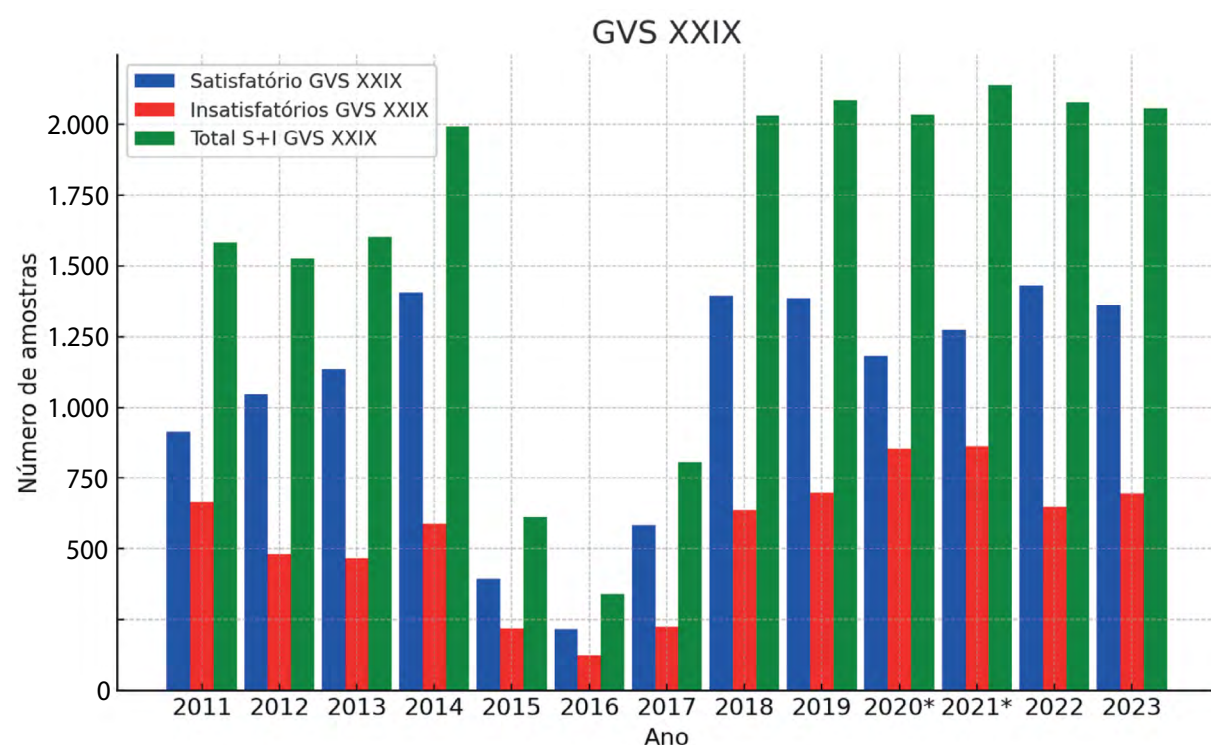
Na região do GVS-XXIX, adotando-se o recurso da faixa ampliada, o percentual de amostras de água sem ação preventiva contra cárie dentária foi de 25,7% (5.370) contra 27,2% (5.675) sob a ótica da resolução vigente.¹³ Analisando-se da mesma maneira, na região do GVS-XXX, obteve-se 8,4% (461) contra 9,5% (523), respectivamente.

Com o mesmo critério, Moimaz *et al* (2020),³³ estudando 40 municípios do ESP (BR), considerou que 71,06% das amostras analisadas possuíam níveis de fluoreto com máxima eficácia na prevenção da cárie dentária.

Durante o 2º período do recorte temporal, por nós avaliado, dois anos foram atípicos, 2020 e 2021, coincidindo com a declaração da pandemia pela OPAS. Nesses anos, os laudos insatisfatórios atingiram 35% do total dos emitidos, sendo que nos tempos de normalidade esse índice foi de 30%.

A FACH não tem relação com a COVID-19, porém o intuito é registrar que, nesse período de alerta sanitário, a qualidade da água oferecida à população foi potencialmente afetada (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribuição anual dos resultados emitidos (satisfatórios/insatisfatórios), no período de 2011 a 2023, referentes às amostras coletadas para o Proágua pelo GVS XXIX (SP, BR)



Fonte: Elaborada pelas autoras (2024).

*pandemia.

É interessante observar que 43% (29) dos municípios do GVS-XXIX contrataram empresas concessionárias para a execução dos serviços de saneamento básico. Esse percentual atinge 92% (32) quando tratamos do GVS XXX.

No Brasil, 83,6% (4.659) dos municípios possuem sistema de abastecimento de água. Mesmo assim, segundo dados de concentração do fluoreto coletados em 2020 no Sistema de Informação de Vigilância da Qualidade da Água por Paulino *et al* (2023),¹⁹ 61,5% (69.421) das águas apresentaram fluoreto no intervalo de concentração considerado ótimo

(entre 0,445 e 0,944 mgL⁻¹ F⁻). Este índice foi melhor no Sudeste (87,5% - 32.387) e no estado de São Paulo (93,2% - 28.730) em relação à federação.

Em estudo semelhante, de Palmeira *et al* (2019),³⁴ dos 38 municípios do centro-oeste do estado de São Paulo, 57,9% (22) tinham serviços de saneamento básico municipal e 42,1% (16) contrataram concessionárias. Em 2016, 32 (84,2%) municípios dessa região apresentaram flúor deficitário.

Um fato a ser evidenciado é que durante anos seguidos (2016 a 2018, e 2020 a 2023) os laudos condenatórios trouxeram, em média, 58% de resultados de TcIF no intervalo de 0,2≤TcIF<0,6 e 24% de TcIF< 0,2. Assim, em média, 82% dos resultados insatisfatórios foram consequência da fluoretação deficitária e insuficiente para oferecer proteção anticárie à população.^{10,11,14,28} Isso significa que durante mais de dez anos (2011/2023) de heterocontrole, mesmo já tendo passado 50 anos de fluoretação obrigatória, com anos de prática na fluoretação, as empresas concessionárias e os serviços municipais de saneamento básico não cumpriram o dever legal e constitucional de fornecer água potável fluoretada, adequada ininterruptamente.^{2-5,16,17}

Tabela 1. Amostras insatisfatórias distribuídas nos anos em que foram apurados mais de 50% de laudos condenatórios por devidos a baixo TcIF (0,2≤F<0,6)

Ano	Amostras Insatisfatórias (mgL-1 F-)						Total
	F-<0,2		0,2≤F-<0,6		F->0,8		
	amostras / %		amostras / %		amostras / %		
2016	33	23,6	85	60,7	22	15,7	140
2017	41	15	163	59,7	69	25,3	273
2018	172	26,1	346	52,6	140	21,3	658
2020	220	23,5	549	58,5	169	18	938
2021	272	29,3	527	56,7	130	14	929
2022	194	27,9	374	53,7	128	18,4	696
2023	179	22,9	490	62,8	111	14,3	780

Fonte: Elaborada pelas autoras (2024).

As condições tecnológicas que tínhamos em 2011 sofreram o avanço da era analógica para a digital e, no momento, já convivemos com a inteligência artificial (IA). Mesmo assim, o processo de FACH permaneceu deficitário no quesito controle de qualidade, o que resultou no fornecimento de ACH com TcIF variáveis, sem controle, sem constância. Mesmo que os TcIF estivessem de acordo com a faixa legal, a falta de uniformidade e constância mantiveram-se presentes ao longo de 13 anos (2011- 2023) de heterocontrole.^{11,13,19,21,23}

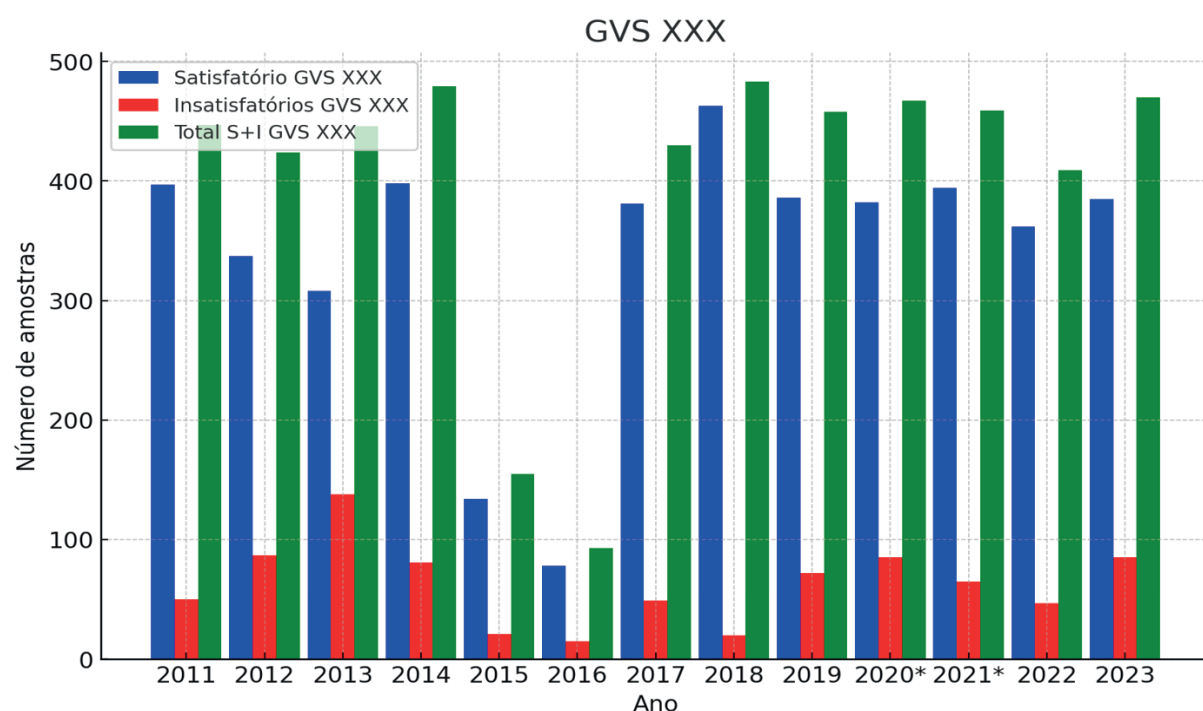
Em 2011, dentre os resultados insatisfatórios, o percentual de baixos TcIF ($<0,6 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$) foi de 73,3%, e o de altos TcIF ($>0,8 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$) foi de 26,7%. Depois de 12 anos de heterocontrole encontramos, em 2023, 81,6% e 18,4%, respectivamente.

Houve relativa melhora dos TcIF elevados, de 26,7% (2011) para 18,4% (2023), embora a dificuldade em manter $0,7 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$ na água fornecida permaneceu, como observamos ao longo do estudo.

A identificação constante de índices não conformes ressalta a necessidade de medidas rigorosas para se assegurar a eficácia desta prática preventiva. Para tanto, tais índices deveriam, idealmente, estar em torno de 95-99% de resultados satisfatórios.^{18,23,25}

Desde 2018, coletaram-se em média 2.500 amostras/ano, número suficiente para cumprir a meta de análises dos indicadores de potabilidade, conforme a diretriz nacional do VIGIAGUA.¹⁸

Gráfico 2. Distribuição anual dos resultados emitidos (satisfatórios/insatisfatórios), no período de 2011 a 2023, referentes às amostras coletadas para o Proágua pelo GVS XXX (SP, BR)



Fonte: Elaborada pelas autoras (2024).

*Pandemia.

De modo a alicerçar a análise crítica dos dados levantados, alguns artigos foram analisados, os quais corroboraram o presente estudo.

Na 1ª edição (2015) do livro *Água: tratamento, efluentes e lodos*, da ANAP (Associação Amigos da Natureza da Alta Paulista),³⁵ há um estudo semelhante, de 2007 a 2009, com análise de 6.762 amostras de ACH. Os resultados apontaram que 89,5% das amostras estavam de acordo com a legislação vigente. Treze anos após o estudo acima citado, de 2022 a 2023 obtivemos resultados satisfatórios em 70,6 % das 5.012 amostras analisadas.

O estudo de Moimaz *et al* (2020),³³ envolvendo 40 cidades brasileiras ao longo de 12 anos (de 2004 a 2016) e avaliando o TcIF sob o aspecto risco/benefício, considerou os valores entre 0,55 e 0,84 mgL⁻¹ F⁻ como os recomendados para a região do estudo. Concluiu que, das 32.488 amostras analisadas, 50,9% apresentaram TcIF entre 0,55 e 0,84 mgL⁻¹ F⁻, ou seja, máximo benefício e baixo risco; 30,5%, abaixo de 0,55 mgL⁻¹ F⁻ (mínimo benefício e baixo risco); 20,1% entre 0,85 e 1,14 mgL⁻¹ F⁻ (máximo benefício e risco moderado); e 4,5% acima de 1,14 mgL⁻¹ F⁻, nesse caso, o benefício é questionável e o risco é alto.³²

Em outro estudo de Moimaz *et al* (2018),²² em 13 anos heterocontrole (de 2004 a 2017) foram coletadas e analisadas 34.993 amostras de água; 52,5% continham TcIF no intervalo que confere máximo benefício e risco mínimo, 23,7% não alcançaram o mínimo necessário para proporcionar efeito preventivo e, 4,5% apresentaram valores elevados.

Em nosso estudo, em 13 anos heterocontrole (de 2011 a 2023) analisamos 26.103 amostras coletadas para o Proágua e os resultados foram: 18.120 (69,4%) continham TcIF satisfatórios, ou seja, entre 0,6 e 0,8mgL⁻¹ F⁻; 6.198 (23,8%) apresentaram TcIF abaixo de 0,6 mgL⁻¹ F⁻ e em 1.785 (6,8%) o TcIF estava acima de 0,8mgL⁻¹ F⁻.

Assim, podemos inferir que falha na fluoretação é uma questão recorrente e deixa de proporcionar à população o efeito preventivo da cárie dentária. Tal fato deve ser sanado, para que a população possa ter garantido o direito a um produto de qualidade estabelecido por lei.

No artigo publicado por Ditterich *et al*,³⁶ foi relatado que em 12 meses de heterocontrole e 180 amostras analisadas, 51,1% (92) estavam satisfatórias. Concentrações de flúor acima do ideal foram detectadas em 13,3% (24), e 35,6 % (64) apresentaram concentrações de flúor abaixo do ideal. Os dados foram analisados de acordo com o critério estabelecido pelo Centro Colaborador do Ministério da Saúde em Vigilância da Saúde Bucal.³²

A hipótese de considerarmos, no nosso estudo, o TcIF em uma faixa mais abrangente (entre 0,54 e 0,84mgL⁻¹ F⁻), segundo o CECOL/USP,³² resultou nos seguintes índices: 70,9% (18.502) amostras satisfatórias; 6,8% (1.770) com TcIF>0,84mgL⁻¹ F⁻ e 22,3% (5.831) TcIF<0,54mgL⁻¹ F⁻.

No estudo de Ditterich *et al*,³⁶ os mesmos índices foram menos favoráveis, quando comparados aos nossos dados. A justificativa para tal ocorrência, provavelmente, é o

tamanho amostral, pois trabalhamos com 140 vezes mais amostras, durante um período de tempo 13 vezes maior (156 meses), o que aumentou a probabilidade de que tenhamos lidado com um cenário de FACH muito mais próximo da realidade.

No estudo de Romani *et al* (2018),³⁷ que considerou também o relatório do CECOL,³² 59,4% das amostras apresentaram máximo benefício na prevenção da cárie dentária, tendo sido analisadas 8.887 amostras.

Sob o panorama do presente estudo, é possível constatar que em 13 anos de heterocontrole, recorte temporal do levantamento, foram realizados os ensaios dos TcIF e emitidos os respectivos laudos de 100% (26.103) das amostras viáveis do Proágua,¹ o que resultou em 69,5% (18.120) de laudos classificados como satisfatórios e 30,5% (7.983) insatisfatórios. Os resultados insatisfatórios foram distribuídos como segue: baixos TcIF ($0,2 \leq \text{TcIF} < 0,6 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$), 4.183 (16%); altos TcIF ($> 0,8 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$), 1.785 (6,8%); e TcIF abaixo do LQM ($< 0,2 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$), 2.015 (7,8%).

Os mesmos dados citados acima foram reenquadrados sob a ótica da proposta da faixa ampliada³² dos TcIF (entre 0,54 e $0,84 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$), com o objetivo de visualizar possível melhora nos índices satisfatórios. Assim, 18.502 (70,9%) tiveram os resultados analíticos reclassificados como satisfatórios, 7.601 (29,1%) como insatisfatórios. Os insatisfatórios foram redistribuídos em: baixos TcIF ($0,2 \leq \text{TcIF} < 0,54 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$), 3.816 (14,5%); altos TcIF ($> 0,84 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$), 1.770 (6,8%); e TcIF abaixo do LQM ($< 0,2 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$), 2.015 (7,8%).

Portanto, a faixa ampliada³² dos TcIF, pouco contribuiu para elevar o número de resultados satisfatórios (70,9%). O impacto foi pouco significativo para a saúde bucal da coletividade, quando comparado com a faixa legal (69,5%).¹³

Segundo o estudo de Barros, JZN e Silva, RA (2022),³⁸ na região de Marília e Assis (SP, BR) 66,6% das amostras analisadas estavam de acordo com a legislação vigente e 33,4 % em desacordo, sendo 25,6% abaixo de $0,6 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$ e 7,8% acima de $0,8 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$. Neste caso, o processo de fluoretação mostrou-se ineficiente na manutenção dos níveis de fluoreto em 50% dos municípios avaliados no período de 2016 - 2020. Ainda, neste mesmo período, Fioravante *et al* (2022),³⁹ na região de Campinas, concluiu que $85,8 \pm 2,1\%$ das ACH estavam com a fluoretação satisfatória.

Segundo, ainda, os dados obtidos por Oliveira LM (2023),⁴⁰ em Santa Catarina, onde o TcIF considerado ótimo é $0,8 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$ (variando de 0,7 a $1 \text{ mgL}^{-1} \text{ F}^{-}$), 71,48% do total das amostras analisadas (5.390) resultou em valores legalmente positivos.

Dos 18.120 laudos por nós emitidos, 69,5% foram satisfatórios, tornando a situação da FACH semelhante ao estudo citado acima.

Diante dos casos apresentados, há evidente necessidade de ações de vigilância sanitária, pois falhas na FACH foram identificadas, expondo a população, por longos períodos, ao efeito adverso da fluorose dentária. Também, devido à ausência de fluoretação em níveis adequados, a população não se beneficiou da máxima eficiência do denominado “nível ótimo”,¹³ que deve ser ininterrupto. Baixos e altos níveis de flúor estiveram presentes em todo o recorte temporal analisado neste estudo (de 2011 a 2023).

A estratégia do heterocontrole da FACH deve ser praticada, porém aliada com as ações concretas de vigilância, uma vez que manter o nível ideal do TcIF é uma obrigação legal do produtor e fornecedor da água, sob fiscalização dos órgãos de VISA.^{2-5, 11,17,22-24}

O CLR-X – IAL/SJRP continua, atualmente, a executar com esmero o Proágua,¹ cumprindo a meta estadual.² Tal fato, porém, não terá efeitos benéficos relativos à FACH se ações sanitárias efetivas não forem tomadas, pois a fluoretação ineficiente permanece.

Cabe ressaltar que os resultados das dosagens de flúor são registrados no GAL,²⁰ integrado com o SISAGUA.¹⁵ Assim, os resultados são transparentes e de fácil acesso em todos os níveis, ou seja, municipal, estadual e federal.

Conclusão

É comprovado, empírica e cientificamente, que a fluoretação, desde que mantida em concentrações adequadas, constitui um método efetivo e seguro de prevenção da cárie dentária. A interrupção da fluoretação cessa esse efeito preventivo, por ser uma tecnologia tempo-dependente.

Em nossos estudos, a identificação constante de índices não conformes ressalta a necessidade de medidas rigorosas para assegurar a eficácia desta prática preventiva, ou seja, a FACH.

Recomenda-se vigilância permanente, ação proativa para garantir que a população seja beneficiada segura e eficazmente, minimizando a incidência de cáries dentárias e o risco de fluorose.

Referências

1. Secretaria de Estado da Saúde (SP). Resolução SS 45, de 31 de janeiro de 1992. Institui o Programa de Vigilância da Qualidade da Água para o Consumo Humano – Proágua e aprova diretrizes para a sua implantação, no âmbito da Secretaria da Saúde. Diário Oficial do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, 31 jan 1992. Disponível em: https://cvs.saude.sp.gov.br/legis.asp?p=&pg=4&te_codigo=13&as_codigo=3&nm_codigo=&lg_numero=&lg_data_dia_inicio=&lg_data_mes_inicio=&lg_data_ano_inicio=&al_codigo=&lg_pchave=&origem=gt
2. Secretaria de Estado da Saúde (SP). Resolução SS nº 65, de 12 abril de 2005. Estabelece os procedimentos e responsabilidades relativos ao Controle e Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano no Estado de São Paulo e dá outras providências. Diário Oficial do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, 13 mar 2005. Seção 1:18. Alterada DOE 2016 ago 03. Seção 1 nº 126(144): 41. Disponível em: <https://cvs.saude.sp.gov.br/zip/SS%2065%20-%202016.pdf>
3. Brasil. Lei nº 6.050, de 24 de maio de 1974. Dispõe sobre a fluoretação da água em sistemas de abastecimento quando existir estação de tratamento. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 1974 mai 27. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6050.htm
4. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 635, de 26 de dezembro de 1975. Aprova as Normas e Padrões sobre a fluoretação da água destinada ao consumo humano dos sistemas públicos de abastecimento. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 30 jan 1976. Disponível em: https://cvs.saude.sp.gov.br/legis.asp?p=&pg=5&te_codigo=13&as_codigo=3&nm_codigo=&lg_numero=&lg_data_dia_inicio=&lg_data_mes_inicio=&lg_data_ano_inicio=&al_codigo=&lg_pchave=&origem=gt
5. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 888, de 04 de maio de 2021. Altera o Anexo XX da Portaria de Consolidação GM/MS nº 5, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 07 mai 2021. Seção 1:127-76.
6. Nazaré E. Fake news sobre uso do flúor colocam em risco saúde bucal de brasileiros. Movimento preocupa, pois a fluoretação de água de abastecimento público é responsável por redução de cáries, principalmente entre os mais carentes. Jornal da USP. 2022 ago 01: Atualidades. Disponível em: <https://jornal.usp.br/atualidades/fake-news-sobre-uso-do-fluor-colocam-em-risco-saude-bucal-de-brasileiros/>
7. Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas – APDC. (São Paulo - Brasil). Água e fluoreto - combinação beneficia a saúde bucal há mais de 70 anos. 22.03.2024. Disponível em: <https://www.apcd.org.br/index.php/jornal-da-apcd/odontologia/agua-e-fluoreto-combinacao-beneficia-a-saude-bucal-ha-mais-de-70-anos>
8. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. (Atlanta-USA). About Community Water Fluoridation. Community Water Fluoridation, May 15, 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fluoridation/about/index.html>
9. Farias AKC, Silva LAS, Lima WF. Fluorose dentária: Revisão literária. Centro Universitário Brasileiro (UNIBRA), 2023. Disponível em: <https://www.grupounibra.com/repositorio/ODONT/2023/fluorose-dentaria-revisao-literaria.pdf>

10. Costa LBP, Vilas Boas AM, Porto ECL. Cárie e fluorose dentária: existe relação? Rev. Fac Odontol Univ Fed Bahia. 2021; 51(3): 83-9.
11. Narvai PC. Fluoretação da água: heterocontrole no Município de São Paulo no período 1990-1999. Rev. Bras. de Odont. Saúde Coletiva. 2000;1(2):50-6.
12. Roncalli AG, Noro LRA, Zilbovicius C, Ely HC, Pinheiro HHC, Narvai PC et al. Desafios à ampliação da cobertura da fluoretação da água em municípios brasileiros com mais de 50 mil habitantes na primeira metade do século XXI. TEMPUS [Internet]. 3º de julho de 2020; 14(1):161-73. Disponível em: <https://www.tempus.unb.br/index.php/tempus/article/view/2668>. <http://dx.doi.org/10.18569/tempus.v14i1.2668>
13. Secretaria de Estado da Saúde (SP). Resolução SS-250, de 15 de agosto de 1995. Define teores de concentração do íon fluoreto nas águas para consumo humano, fornecidas por sistemas públicos de abastecimento. Diário Oficial [do] Estado de São Paulo. SP, 16 ago 1995. Disponível em: https://cvs.saude.sp.gov.br/legis.asp?p=&pg=4&te_codigo=13&as_codigo=3&nm_codigo=&lg_numero=&lg_data_dia_inicio=&lg_data_mes_inicio=&lg_data_ano_inicio=&al_codigo=&lg_pchave=&origem=gtt
14. Murchio J, White ND. Maintaining Good Oral Health With Fluoridated Water. Am J Lifestyle Med. 2022 Jan 28;16(2):176-179. doi: <https://doi.org/10.1177/15598276211062175>. PMID: 35370508; PMCID: PMC8971694.
15. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual do Sistema de Informação de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano – SISAGUA: perfil Vigilância em Saúde - VIGIÁGUA. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 2020. 118p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_sisagua_perfil_vigiagua.pdf.
16. Brasil Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições, para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União. 1990 set 20. Disponível em: <https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=LEI&numero=8080&ano=1990&ato=9f7gXSq1keFpWT905>
17. Brasil Lei nº 14.572, de 8 de maio de 2023. Institui a Política Nacional de Saúde Bucal no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para incluir a saúde bucal no campo de atuação do SUS. Diário Oficial da União. 2023 mai 09. Disponível em: <https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=LEI&numero=14572&ano=2023&ato=fe6cXTq10MZpWT62a>
18. Programa Nacional de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano (Vigiagua). 02.dez 2024 [acesso 2024 Set 24]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/dezembro/painel-do-programa-vigiagua-vai-detalhar-condicoes-de-abastecimento-de-agua-no-brasil>
19. Paulino CM, Belotti L, Frazão P. Cobertura da informação e da conformidade do fluoreto na água de abastecimento: diferenciais demográficos e socioeconômicos dos municípios brasileiros. Vigil. Sanit. Debate, 2023;11:e02149. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.02149>
20. Ministério da Saúde (BR). Gerenciador de Ambiente Laboratorial - GAL. 09.08.24. Disponível em: <http://gal.datasus.gov.br/GALL/index.php>.
21. Lima DP, Dall Agnoll ANV, Amadori AL, Sebastiany AKE, Portinho D, Terreri ALM. Heterocontrole da fluoretação das águas de abastecimento público no Município de Cascavel, Paraná. Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social. 2021; 9(3):598-607.

22. Moimaz SAS, Santos LFP, Saliba TA, Saliba NA, Saliba O. Heterocontrole do flúor nas águas de abastecimento público: resultados e experiência de 13 anos de vigilância. Arch Health Invest. 2018; 7(7):262-8.
23. Barbosa BFS, Mauricio HÁ, Sette-de-Souza PH, Lima CA. Vigilância da fluoretação das águas no Brasil: uma revisão de literatura. Arch Health Invest. 2019; 8(10):634-7. doi <https://doi.org/10.21270/archi.v8i10.3640>
24. Secretaria de Estado da Saúde (SP). [Decreto 51.433 de 28 de dezembro de 2006](#). Cria unidade na Coordenadoria de Regiões de Saúde, da Secretaria da Saúde, altera a denominação e dispõe sobre a reorganização das Direções Regionais de Saúde e dá providências correlatas. Diário Oficial [do] Estado de São Paulo, São Paulo, SP, 29 dez 2006. Seção 1,116(246):1.
25. Roncalli AG, Noro LRA, Zilbovicius C, Ely HC, Pinheiro HHC, Narvai PC, Frazão P. Desafios à ampliação da cobertura da fluoretação da água em municípios brasileiros com mais de 50 mil habitantes na primeira metade do século XXI. TEMPUS [Internet]. 3º de julho de 2020 [citado 31º de março de 2025];14(1):161-73. Disponível em: <https://tempusactas.unb.br/index.php/tempus/article/view/2668>
26. Instituto Adolfo Lutz (São Paulo – Brasil). Métodos físico-químicos para análise de alimentos: normas analíticas do Instituto Adolfo Lutz. 4. ed. [1. ed. digital]. São Paulo (SP): Instituto Adolfo Lutz; 2008. Disponível em: http://www.ial.sp.gov.br/resources/editorinplace/ial/2016_3_19/analisedealimentosial_2008.pdf.
27. Bárta RL, Silva JAG, Daronco CR, Pretto C, Stumm EMF, Colet CF. Qualidade da água para consumo humano no Brasil: revisão integrativa da literatura. Vigil. sanit. debate.2021;9(4):74-85. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01822>
28. Rossi TRA, Moreira LGP, Barros SG. Decurso histórico das políticas de fluoretação como estratégia de enfrentamento à cárie dentária no Poder Legislativo brasileiro, de 1963 a 2019. Cadernos de Saúde Pública. 2020;36(4). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00208418>
29. Mota AG, Frazão P. Street-level implementers of population-based oral health policies: the case of water fluoridation supply in Brazil's small towns. Community Dental Health.2021; 38:187-91. https://doi.org/10.1922/CDH_00332Mota05
30. Acquaviva L. Flúor faz mal à saúde? Entenda a polêmica sobre o composto usado para prevenir cárie. site.fo.usp.br/noticias [internet]. 2024 set 18. Disponível em: <https://site.fo.usp.br/noticias/fluor-faz-mal-a-saude-entenda-a-polemica-sobre-o-composto-usado-para-prevenir-carie/>
31. Pan American Health Organization – PAHO. Promoting oral health: the use of salt fluoridation to prevent dental caries. Washington, D.C; 2005. (Scientific and Technical Publication. 615 p.111).
32. Centro Colaborador do Ministério da Saúde em Vigilância da Saúde Bucal – CECOL/UAP. Consenso técnico sobre classificação de águas de abastecimento público segundo o teor de flúor. São Paulo: [Faculdade de Saúde Pública](#), Universidade de São Paulo; 2011. Disponível em: http://www.cecol.fsp.usp.br/dcms/uploads/arquivos/1398177715_CECOL-USP-ClassificacaoAguasSegundoTeorFluor-DocmentoConsensoTecnico-2011.pdf.
33. Moimaz SAS, Santos LFP, Saliba TA, Saliba NA, Saliba O. Vigilância em saúde: fluoretação das águas de abastecimento público em 40 municípios do estado de São Paulo, Brasil. Ciência & Saúde Coletiva.2020; 25(7):2653-62. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020257.03972018>

34. Palmeira AROA, Silva VATH, Dias Júnior FL, Stancari RCA, Nascentes GAN, Anversa L. Physicochemical and microbiological quality of the public water supply in 38 cities from the midwest region of the State of São Paulo, Brazil. Water Environment Research. 2019;1-8. <https://doi.org/10.1002/wer.1124>
35. Araújo RR, Dias LS, Benini SM, organizadores. Água: tratamento, efluentes e lodos. Tupã (SP):ANAP; 2015.
36. Ditterich RG, Buffon MCM, Assaf AV, Gonçalves RN, Piorunneck CMO, Lima MCD et al. Análise do teor de fluoretos nas águas de abastecimento público em um município da região metropolitana de Curitiba/PR: doze meses de heterocontrole. Cad Saúde Colet. 2022; 30(4): 595-605. <https://doi.org/10.1590/1414-462X202230040115>
37. Romani C D, Stancari RCA, Nascentes GAN, Anversal L. Fluoretação das águas de abastecimento público: 10 anos de monitoramento em 38 municípios do Centro-Oeste Paulista, São Paulo, Brasil. Vigil. sanit. debate 2018;6(4):47-55
38. Barros JZN, Silva RA. Avaliação da Fluoretação de Águas de Abastecimento Público em Municípios Pertencentes à Região de Marília e Assis – SP. III Mostra dos Trabalhos de Conclusão de Curso da Especialização em Vigilância Laboratorial em Saúde Pública; julho de 2022; São Paulo: Anais da III Mostra. [resumo expandido]. <https://doi.org/10.53934/101010-2>
39. Fioravanti MIA, Pereira PHL, Camargo LM, Villela G, Mazon EMA. Panorama of the water supply in the Campinas region and a brief comparison with other regions in the Southeast of Brazil. Rev. Ambient. Água. 2022;17(4):e2835. <https://doi.org/10.4136/ambi-agua.2835>
40. Oliveira LM. Análise da Vigilância da Fluoretação das Águas de Abastecimento da Macrorregião de Florianópolis no Período de 2019 a 2022 [trabalho de conclusão de curso]. Florianópolis (SC):Universidade Federal de Santa Catarina; 2023.

Contribuição dos autores

Regina Alexandre Silva; Akysana Luiza Alves Rodrigues; Jaqueline Calça Assis; Cecília Cristina Marques dos Santos autores do artigo intitulado: "Fluoretação da Água Destinada ao Consumo Humano na Região Noroeste do Estado de São Paulo (SP): 13 anos de heterocontrole". Declaramos nossas responsabilidades, contribuições na concepção, planejamento, elaboração do texto, e análise crítica dos dados. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

Preprint

O manuscrito não foi previamente publicado em servidores preprint.

Aprovação dos autores

Os autores participaram efetivamente do trabalho, aprovam a versão final do manuscrito para publicação e assumem total responsabilidade por todos os seus aspectos, garantindo que as informações sejam precisas e confiáveis.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse de natureza política, comercial e financeira no manuscrito.

Financiamento

Os autores declaram que não houve fontes de financiamento.

Artigo original

Elucidação de um surto epidêmico em instituição escolar: detecção de oocistos de *Toxoplasma gondii* em água de retrolavagem de filtro

Elucidation of an epidemic outbreak in a school institution: detection of *Toxoplasma gondii* oocysts in filter backwash water

Laís Fernanda de Pauli-Yamada^[1] , Jessica Penatti^[1] , Páscoa Aparecida Bichiato^[2] , Ricardo Ramos Cabrera^[2] , Jessica Penatti^[1] , Ricardo Gava^[3] , Vera Lucia Pereira-Chiocola^[3] , Maria Aparecida Moraes Marciano^[1] 

^[1]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Adolfo Lutz, Centro de Alimentos, Núcleo de Morfologia e Microscopia, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[2]Secretaria Municipal de Saúde, Divisão de Vigilância em Saúde, Cotia, São Paulo, Brasil

^[3]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Adolfo Lutz, Centro de Parasitologia e Micologia, Laboratório do Biologia Molecular de Parasitas e Fungos, São Paulo, São Paulo, Brasil

Autor para correspondência

Maria Aparecida Moraes Marciano

E-mail: maria.marciano@ial.sp.gov.br

Instituição: Instituto Adolfo Lutz (IAL)

Endereço: Avenida Doutor Arnaldo, 355, CEP: 01246-902. Pacaembú, São Paulo, Brasil

Como citar

Pauli-Yamada LF, Bichiato PA, Cabrera RR, Penatti J, Gava R. Pereira-Chiocola VL, Marciano MAM. Elucidação de um surto epidêmico em uma instituição escolar: detecção de oocistos de *Toxoplasma gondii* em água de retrolavagem de filtro. BEPA, Bol. epidemiol. paul. 2025; 22: e41669. DOI: <https://doi.org/10.57148/bepa.2025.v.22.41669>

Primeira submissão: 02/07/2025 • Aceito para publicação: 17/09/2025 • Publicação: 29/09/2025

Editora-chefe: Regiane Cardoso de Paula

Resumo

Introdução: A toxoplasmose é uma zoonose cosmopolita causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, que acomete humanos, animais domésticos e silvestres, configurando um exemplo paradigmático de Saúde Única por sua presença em múltiplos ecossistemas, incluindo água, solo e alimentos. Sua ocorrência é frequentemente associada a surtos, especialmente em indivíduos suscetíveis, como crianças e idosos. **Objetivo:** Este estudo investigou um surto de toxoplasmose em uma instituição escolar no município de Cotia, São Paulo, por meio de análises microscópicas e moleculares, visando identificar a provável fonte de contaminação e subsidiar ações preventivas. **Métodos:** Foram examinadas amostras de alimentos, solos arenoso e argiloso, vegetais, água filtrada e água de retrolavagem de filtros. **Resultados:** Oocistos e DNA de *T. gondii* foram detectados na água de retrolavagem, indicando contaminação prévia da água consumida na instituição. **Conclusão:** Os achados reforçam a relevância dessa matriz no diagnóstico de surtos com potencial transmissão hídrica e como indicadora da presença de microrganismos patogênicos.

Palavras chave: surto, *Toxoplasma gondii*, veiculação hídrica, vigilância epidemiológica.

Abstract

Introduction: Toxoplasmosis is a cosmopolitan zoonosis caused by the protozoan *Toxoplasma gondii*, affecting humans, domestic animals, and wildlife, and representing a paradigmatic example of the One Health concept due to its occurrence across multiple ecosystems, including water, soil, and food. Its occurrence is frequently associated with outbreaks, particularly among susceptible individuals such as children and the elderly. **Objective:** This study investigated a toxoplasmosis outbreak in a school institution in the municipality of Cotia, São Paulo, through microscopic and molecular analyses aimed at identifying the probable source of contamination and supporting preventive measures. **Methods:** Samples of food, sandy and clay soils, vegetables, filtered water, and backwash water from filters were examined. **Results:** *T. gondii* oocysts and DNA were detected in the filter backwash water, indicating prior contamination of the water consumed at the institution. **Conclusion:** These findings highlight the relevance of this matrix in diagnosing outbreaks with potential waterborne transmission and as an indicator of the presence of pathogenic microorganisms.

Palavras chave: outbreak, *Toxoplasma gondii*, waterborne transmission, epidemiologic surveillance.

Introdução

A toxoplasmose, doença infecciosa causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, constitui importante problema de saúde pública, sobretudo em populações vulneráveis, como crianças e gestantes. Na maioria dos casos a infecção é assintomática ou com sintomas leves, como dores musculares, fadiga, falta de apetite, febre e alterações nos gânglios linfáticos em adultos saudáveis. Em crianças esta infecção pode provocar quadros graves, incluindo encefalite e danos neurológicos permanentes.¹

A infecção ocorre pela ingestão de cistos ou oocistos de *T. gondii*, geralmente presentes em água ou alimentos contaminados, ou por contato com fezes de felinos infectados. No organismo, os parasitos agem de forma sistêmica, atingindo as células nucleadas no hospedeiro. O suco gástrico estimula a liberação dos esporozoítos presentes no interior do oocisto, que se transformam em taquizoítos, capazes de invadir células epiteliais intestinais e, em seguida, outras células nucleadas, onde se multiplicam até romperem a célula hospedeira.^{1,2}

A transmissão congênita pode causar microcefalia, hidrocefalia, lesões musculares, cardíacas, oculares e neurológicas, além de aborto. Em indivíduos imunocomprometidos, a toxoplasmose pode se manifestar com sintomas mais severos, como confusão mental e convulsões.³

O *T. gondii* sobrevive por longos períodos em ambientes com condições adequadas de temperatura e umidade, permanecendo viável por até 54 meses na água e 18 meses no solo.⁴⁻⁶

Em junho de 2024, um surto de toxoplasmose em uma escola no município de Cotia, estado de São Paulo (SP) acometeu 17 estudantes da educação infantil com idades entre três e quatro anos. Todas as crianças apresentaram teste sorológico para *T. gondii* reagente para IgM, indicando infecções recentes. Dada a gravidade do caso, a Vigilância Sanitária estadual acionou o Núcleo de Morfologia e Microscopia do Instituto Adolfo Lutz, uma unidade comumente solicitada para auxiliar o diagnóstico de surtos epidemiológicos de *T. gondii* e outros protozoários veiculados por alimentos e água; o Núcleo realiza análises laboratoriais de amostras ambientais potencialmente associadas a surtos. Diante dos dados supramencionados, o objetivo do presente estudo foi investigar a provável fonte de contaminação da instituição escolar, por meio de análises microscópicas e moleculares de amostras ambientais e de alimentos servidos aos alunos, a fim de subsidiar a implementação de ações preventivas eficazes, determinada pelo serviço de vigilância. Ressalta-se a importância de se ampliar o escopo das amostras analisadas durante surtos, incluindo matrizes não convencionais, como a água de retrolavagem de filtros, as quais podem revelar prováveis contaminantes e contribuir para a elucidação da cadeia de transmissão.

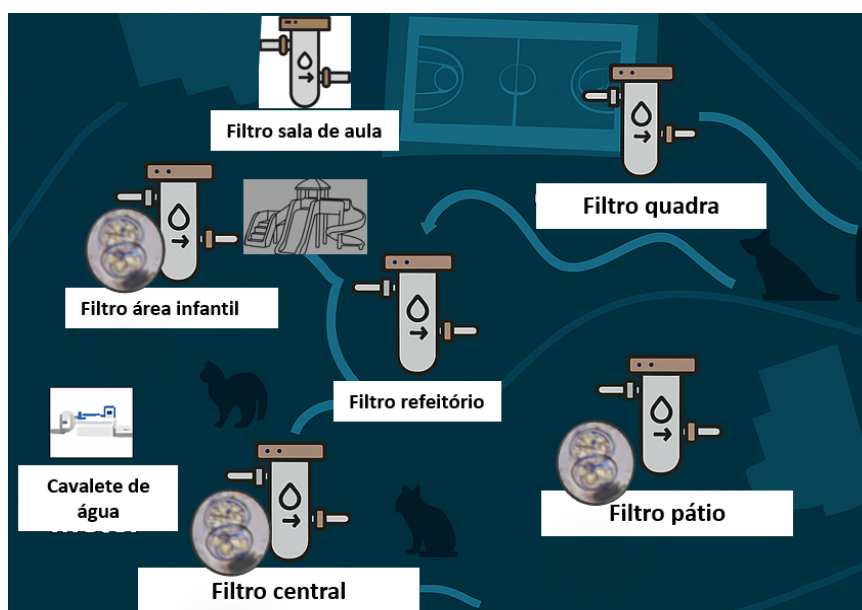
A fim de se determinar a provável via de transmissão de *T. gondii* na instituição escolar, foram realizadas análises microscópicas e moleculares em amostras ambientais. A seguir, destaca-se, para a sociedade, a relevância da atuação conjunta entre as instituições para a implementação de ações preventivas eficazes para a contenção do surto.

Material e métodos

Amostras analisadas

Na primeira etapa, após a detecção do surto, a Vigilância Sanitária Municipal realizou a coleta de 11 amostras potencialmente relacionadas ao ocorrido. Foram elas: três amostras de alimentos coletados na cozinha do fornecedor e que foram servidos aos alunos (salsa, alface e carne bovina); quatro amostras de solo arenoso coletadas na caçamba, no parquinho, rampa fechada e quadra; duas amostras de solo argiloso coletadas no parque e jardim da sala de aula; uma amostra de água de retrolavagem do filtro central, proveniente de abastecimento público e uma amostra de fezes de felino coletada no jardim da escola, visto que foram notados diversos gatos domésticos no interior da unidade escolar. A Figura 1 mostra os locais de coleta das amostras de água. Na segunda etapa, foram realizadas mais sete coletas nos pontos de reabastecimento da água, sendo cinco amostras de água de retrolavagem e duas amostras de água de abastecimento, extraídas do cavalete de entrada e do reservatório interno.

Figura 1. Representação esquemática da unidade escolar, da distribuição dos filtros de água e da presença de oocistos de *Toxoplasma gondii*



Fonte: elaborada pelos autores.

Processamento das amostras

As amostras foram processadas conforme protocolos específicos para cada matriz.^{7,8} As amostras dos vegetais (alface e salsa) foram lavadas com solução de glicina 1 M (pH 5,5) para a liberação de oocistos aderidos à superfície das folhas; os líquidos de lavagem foram centrifugados e concentrados. A amostra de fezes de felino foi diluída e centrifugada e o sobrenadante concentrado e analisado. As amostras de solo arenoso e argiloso foram lavadas com solução de glicina 1 M (pH 5,5), sob agitação, seguidas de centrifugação; o concentrado resultante foi analisado. As amostras de carne foram digeridas com solução de pepsina (0,5% em HCl 1%) a 37°C por 1 hora, com agitação constante; após a digestão o material foi centrifugado e o sedimento utilizado nas análises. As amostras de água de retrolavagem e abastecimento foram filtradas em membranas com poros de 1,2 µm; o material retido foi raspado, concentrado por centrifugação e analisado. As centrifugações foram realizadas a 3450 rpm por 10 min.

Métodos de análise: microscopia ótica e PCR em tempo real (qPCR)

Após as etapas de concentração específicas para cada tipo de matriz, os sedimentos foram examinados por microscopia ótica a 400× para detecção morfológica de oocistos de *T. gondii*, considerando sua forma esférica ou ovoidal, parede dupla e tamanho entre 10 e 12 µm.

As extrações de DNA foram realizadas utilizando-se o kit comercial específico DNeasy PowerSoil Pro – Qiagen®; foram seguidas as instruções do fabricante, que recomendavam maior tempo de agitação para aumento da eficiência e liberação das moléculas de DNA. As concentrações e a pureza do DNA foram determinadas pela razão entre a O.D. a 260 e a 280 nm em um NanoDrop ND1000 (Thermo Scientific®, Waltham, MA, EUA).

As reações de amplificação foram realizadas visando amplificar um fragmento específico (REP-529) do gene B1 de *T. gondii* (GenBank AF487550), altamente conservado.^{9,10} Cada reação foi composta de um volume final de 20 µL, contendo 0,5 µL de cada marcador molecular, 0,25 µL da sonda TaqMan e 10 µL de 2X TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems®).

As reações foram realizadas no equipamento QantuStudio 5 (Applied Biosystems®), em volume final de 20µL por reação. Em todas as reações foram adicionados controle positivo, obtido a partir de DNA extraído de oocistos, e um controle negativo, água ultrapura. As amplificações ocorreram em um ciclo inicial de 50°C por dois minutos e um ciclo a 95°C por dez minutos; em seguida foram realizados 40 ciclos a 95°C por 15 segundos e a 60°C por um minuto.

Resultados

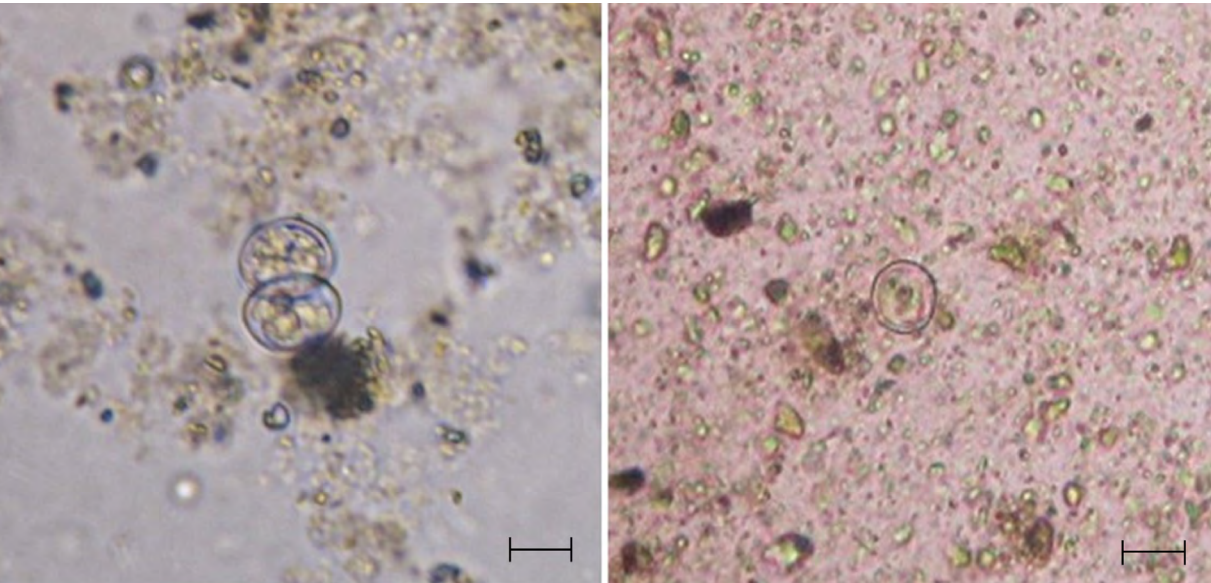
Os resultados descritos no Quadro 1 mostram a detecção de *T. gondii* nas amostras das matrizes ambientais e alimentares realizadas na primeira coleta, analisadas por microscopia óptica e qPCR. Somente a amostra de água oriunda do filtro de retrolavagem apresentou resultado positivo (e segundo ambas as metodologias). A [Figura 2](#) apresenta imagens microscópicas de oocistos de *T. gondii* isolados de amostras de água de retrolavagem dos filtros da instituição escolar.

Quadro 1. Primeira coleta: resultados das análises microscópica e molecular para oocistos de *T. gondii* nas amostras ambientais coletadas na escola

Amostras	Resultados	
	Microscopia	qPCR
Salsa	Negativo	Negativo
Alface	Negativo	Negativo
Carne bovina moída	Negativo	Negativo
Fezes de animal	Negativo	Negativo
Areia da caçamba	Negativo	Negativo
Areia do parquinho	Negativo	Negativo
Areia da rampa fechada	Negativo	Negativo
Areia da quadra	Negativo	Negativo
Solo do parque	Negativo	Negativo
Solo do jardim da sala de aula	Negativo	Negativo
Água do filtro de retrolavagem	Positivo	Positivo

Fonte: elaborada pelos autores.

Figura 2. Oocistos de *T. gondii* isolados da amostra de água de retrolavagem de filtro vistos por microscopia de campo claro (aumento de 40x)



Fonte: elaborada pelos autores.

Na segunda coleta, apenas as amostras de água de retrolavagem, coletadas em diferentes pontos da escola, apresentaram resultados positivos, conforme apresentado no Quadro 2; no entanto, no bebedouro da área infantil, a análise microscópica não identificou a presença de oocistos.

Quadro 2. Segunda coleta: resultados das análises microscópica e molecular para oocistos de *T. gondii* em amostras de água coletadas na escola

Amostras	Resultados	
	Microscopia	qPCR
Água bebedouro salas de aula	Negativo	Negativo
Água de retrolavagem/bebedouro da área infantil	Negativo	Positivo
Água de retrolavagem/bebedouro do refeitório	Negativo	Negativo
Água de retrolavagem/bebedouro da quadra	Negativo	Negativo
Água de retrolavagem/bebedouro do pátio	Positivo	Positivo
Água cavalete (abastecimento municipal)	Negativo	Negativo
Água após passagem filtro central	Negativo	Negativo

Fonte: elaborada pelos autores.

Discussão

Segundo diretrizes brasileiras do Ministério da Saúde,⁷ a investigação de surtos deve contemplar múltiplas fontes e matrizes ambientais, sendo a análise da água utilizada nos sistemas de abastecimento uma etapa fundamental para a identificação das possíveis rotas de transmissão.

No caso de surtos associados a *T. gondii*, a detecção do parasito em amostras ambientais representa um desafio considerável, dada a diversidade de potenciais fontes contaminadas, como água, solo, areia e alimentos, conforme documentado na literatura.¹¹⁻¹³

Durante a investigação, foram analisadas amostras de alimentos, solo e areia, além de amostras de água coletadas em diferentes pontos da instituição escolar. Adicionalmente, a presença de fezes suspeitas de origem felina, o principal hospedeiro definitivo e vetor na disseminação de oocistos de *T. gondii*, justificou a inclusão desse material nas análises. No entanto, os resultados laboratoriais apontaram presença de oocistos apenas nas amostras de água de retrolavagem dos filtros dos bebedouros localizados na área infantil e no pátio; logo, esses são os pontos críticos da dinâmica de contaminação.

A ausência do parasito nas demais amostras de água coletadas indica que a contaminação ocorreu em período anterior à coleta, destacando uma limitação recorrente nas investigações epidemiológicas de surtos: a defasagem temporal entre a ocorrência do evento e a disponibilidade das matrizes contaminadas para análise. Este intervalo muitas vezes compromete a detecção direta do agente etiológico, dificultando a confirmação laboratorial da fonte.⁶

Diante dessas limitações, a elucidação da provável origem de surtos de toxoplasmose depende de uma abordagem integrada, que combine investigações epidemiológicas, dados clínicos e laboratoriais. Os testes sorológicos são amplamente utilizados, sendo a detecção de anticorpos IgM indicativa de infecção recente, enquanto os testes de avidéz para IgG permitem diferenciar infecções agudas de crônicas.¹⁴

Embora diversos estudos enfatizem a importância da avaliação de corpos hídricos como potenciais veículos de transmissão de *T. gondii*,¹⁵ há escassez de relatos que explorem a água de retrolavagem de filtros como matriz diagnóstica.

A detecção de parasitos em amostras ambientais requer metodologias altamente sensíveis e específicas, como a PCR em tempo real (qPCR), que tem demonstrado elevada eficácia na identificação de *Toxoplasma gondii* em diferentes matrizes.⁸ Com o objetivo de implementar e fortalecer a vigilância em saúde pública, torna-se evidente a necessidade de desenvolver, padronizar e aprimorar métodos de detecção sensíveis e específicos, que possam ser aplicados a diferentes tipos de amostras,¹⁶ em contextos variados de

monitoramento e investigação epidemiológica. Aliado ao isolamento e à detecção das formas infectantes do parasito, os estudos voltados à avaliação da viabilidade dos oocistos detectados, por meio de técnicas de coloração ou abordagens baseadas em biologia molecular, constituem um dos principais desafios enfrentados pelos laboratórios de saúde pública.¹⁷

A análise laboratorial, incluindo as técnicas microscópicas e moleculares, foi capaz de identificar oocistos e DNA de *T. gondii* em amostras de água provenientes da retrolavagem de filtros, evidenciando a contaminação ambiental de água de abastecimento da instituição escolar.

Conclusão

Os resultados desta investigação destacaram a relevância da análise da água de retrolavagem dos filtros dos bebedouros como estratégia complementar de detecção de oocistos de *Toxoplasma gondii* e na elucidação da via de transmissão. Essa água, por concentrar os resíduos e contaminantes retidos no sistema de filtração, atua como um indicador eficaz da presença de microrganismos, incluindo protozoários, podendo ser considerada uma matriz sentinela. Embora não existam relatos anteriores na literatura de detecção de oocistos de *T. gondii* nesse tipo de amostra, os achados deste estudo reforçam a necessidade de adoção de medidas preventivas, como a manutenção e a higienização periódicas dos filtros.

A fim de mitigar os surtos de toxoplasmose, recomenda-se o monitoramento contínuo das fontes de água, a manutenção regular dos sistemas de filtração e a inclusão da água de retrolavagem como matriz complementar em protocolos de vigilância sanitária e epidemiológica, especialmente em ambientes frequentados por populações vulneráveis, mais suscetíveis a formas graves da infecção.

Ressalta-se, ainda, o papel estratégico de instituições públicas, como o Instituto Adolfo Lutz, no suporte técnico-científico às ações de vigilância em saúde, visando uma resposta eficaz e oportuna, capaz de colaborar com a proteção da saúde coletiva, em consonância com os princípios da abordagem de Saúde Única (One Health), que reconhece a interdependência entre os ecossistemas humano, animal e ambiental.¹⁸

Agradecimentos

Ao Sr. Antônio Roberto de Souza Ferreira, pelo apoio técnico à execução das análises microscópicas e moleculares.

Referências

1. Barros RAM, Torrecilhas AC, Marciano MAM, Mazuz ML, Pereira-Chioccolla VL, Fux B. Toxoplasmosis in human and animals around the world: diagnosis and perspectives in the One Health approach. *Acta Trop.* 2022 Jul;231:106432. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106432>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X22001309>
2. Rey L. Bases da parasitologia médica. In: Bases da parasitologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992. (1) 349 p.
3. Moraes CFG, Saenz ECT. Toxoplasmose congênita. *Atas Ciênc Saúde.* 2022;10(4). Disponível em: <https://revistaseletronicas.fmu.br/index.php/ACIS/article/view/2670>
4. Lopes-Mori FMR, Mitsuka-Breganó R, Capobiango JD, Inoue IT, Reiche EMV, Morimoto HK, et al. Programas de controle da toxoplasmose congênita. *Rev Assoc Med Bras.* 2011; 57(5):594-99. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302011000500021>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0104423011703943>
5. Dubey JP. Toxoplasmosis of animals and humans. 2ª ed. Boca Raton: CRC Press; 2016. DOI: <https://doi.org/10.1201/9781420092370>
6. Almeria S, Dubey JP. Foodborne transmission of *Toxoplasma gondii* infection in the last decade: an overview. *Res Vet Sci.* 2021;135:371-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.10.019>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33148402/>
7. Ministério da Saúde. Protocolos para investigação de *Toxoplasma gondii* em amostras ambientais e alimentares [Internet]. Brasília (DF):2020 [acesso em 17 maio 2025]. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_toxoplasma_amostras_ambientais_alimentares.pdf
8. Marciano MAM. Pesquisa de *Giardia* spp., *Cryptosporidium* spp., *Toxoplasma gondii* e *Cyclospora cayetanensis* em água para consumo humano [tese de Doutorado]. São Paulo: Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Universidade de São Paulo, 2019. DOI: <https://doi.org/10.11606/T.99.2019.tde-19122019-123455>. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/99/99131/tde-19122019-123455/>
9. Belaz S, Gangneux JP, Dupretz P, Guiguen C, Robert-Gangneux F. A 10 year retrospective comparison of two target sequences, REP529 and B1, for *Toxoplasma gondii* detection by quantitative PCR. *J Clin Microbiol.* 2015;53:1294-300. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.02900-14>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/jcm.02900-14>
10. Camilo LM, Pereira-Chioccolla VL, Gava R, Meira-Strejevitch CDS, Vidal JE, Mattos CCB, et al. Molecular diagnosis of symptomatic toxoplasmosis: a 9 year retrospective and prospective study in a referral laboratory in São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2017; 21(6):638-47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.07.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867017304853>
11. Shapiro K, Bahia-Oliveira L, Dixon B, Dumètre A, de Wit LA, VanWormer E, Villena I. Environmental transmission of *Toxoplasma gondii*: Oocysts in water, soil and food. *Food Waterborne Parasitol.* 2019;15:e00049. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2019.e00049>

12. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. Clin Microbiol Rev. 2012;25(2):264-96. DOI: <https://doi.org/10.1128/cmr.05013-11>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/cmr.05013-11>
13. Ferreira FP, Caldart ET, Freire RL, Mitsuka-Breganó R, Freitas FM, Miura AC et al. The effect of water source and soil supplementation on parasite contamination in organic vegetable gardens. Rev Bras Parasitol Vet. 2018;27:327-37. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1984-296120180050>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpv/a/yRdBsBh8PcpzfyDyrWXPB5g/abstract/?lang=pt&format=html>
14. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Brasília:2024 [acesso em 17 maio 2025]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_6edrev_v1.pdf
15. Isaac-Renton JL, Bowie WR, King A, Irwin GS, Ong CS, Fung CP, et al. Detection of *Toxoplasma gondii* oocysts in drinking water. Appl Environ Microbiol. 1998;64(6):2278-80. DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.64.6.2278-2280.1998>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/aem.64.6.2278-2280.1998>
16. Lass A, Pietkiewicz H, Modzelewska E, Dumètre A, Szostakowska B, Myjak P. Detection of *Toxoplasma gondii* oocysts in environmental soil samples using molecular methods. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28:599-605. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-008-0681-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-008-0681-5>
17. Marciano MAM, Silva RA, Barbosa ML, Ferreira ARS, Pereira-Chioccolla VL. Determination of the viability of *Toxoplasma gondii* oocysts by PCR realtime after treatment with propidium monoazide. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2020 Oct 30;62:e84. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202062084>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rimtsp/a/kHkRpTWxR8ZPJM9PBn9fXNp/?lang=en>
18. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), United Nations Environment Programme (UNEP), World Organisation for Animal Health (WOAH). One Health Joint Plan of Action (2022-2026). Working together for the health of humans, animals, plants and the environment. Rome:2022. DOI: <https://doi.org/10.4060/cc2289>. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240059139>

Contribuição dos autores

Laís Fernanda de Pauli-Yamada: análise e interpretação dos dados; desenvolvimento e redação do manuscrito. Páscoa Aparecida Bichiato: coleta, análise crítica e interpretação dos resultados; Ricardo Ramos Cabrera: coleta, análise crítica e interpretação dos resultados; Jessica Penatti: concepção e delineamento das análises laboratoriais; Ricardo Gava: concepção e delineamento das análises laboratoriais; Vera Lucia Pereira-Chioccola: análise dos dados e revisão crítica do manuscrito. Maria Aparecida Moraes Marciano: concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; redação e revisão crítica do manuscrito. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

Preprint

O manuscrito não foi previamente publicado em servidores preprint.

Aprovação dos autores

Os autores participaram efetivamente do trabalho, aprovam a versão final do manuscrito para publicação e assumem total responsabilidade por todos os seus aspectos, garantindo que as informações sejam precisas e confiáveis.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse de natureza política, comercial e financeira no manuscrito.

Financiamento

Os autores declaram que não houve fontes de financiamento.

Artigo original

Intoxicação coletiva por mercúrio elementar: investigação e ações de controle ambiental e tratamento

Collective elemental mercury intoxication: investigation, environmental control measures and individual treatment

Eduardo Mello De Capitani^[1] , Edson Haddad^[2] , Miriã Tonus Oliveira^[3] , Luisa Sarti^[1] , Carla Fernanda Borrasca-Fernandes^[1] , Denise Piccirillo B da Veiga^[4] , Déborah Fabiana da Rocha^[1] , Camila Carbone Prado^[1] , Wilson Guarda^[5] , Lidiane Raquel Verola Mataveli^[6] , Edna Emy Kumagai Arakaki^[6] , Jerenice Esdras Ferreira^[7] , Janete Alaburda^[6] , Farida Conceição Pereira^[8] , Ailton Catreus de Freitas^[9] , Thiago Salomão de Azevedo^[10] , Cristiane Maria Tranquillini Rezende^[11] 

^[1]Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Centro de Informação e Assistência Toxicológica, Campinas, São Paulo, Brasil

^[2]Companhia Ambiental do Estado de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[3]Secretaria Municipal de Saúde, Vigilância Epidemiológica, Santa Bárbara d'Oeste, São Paulo, Brasil

^[4]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Centro de Vigilância Sanitária, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[5]Secretaria Municipal de Saúde, Departamento de Vigilância em Saúde, Santa Bárbara d'Oeste, São Paulo, Brasil

^[6]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Adolfo Lutz, Núcleo de Contaminantes Inorgânicos, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[7]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Adolfo Lutz, Núcleo de Hematologia e Bioquímica, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[8]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Centro de Vigilância Epidemiológica, Divisão de Doenças Ocasionadas pelo Meio Ambiente, Núcleo de Hematologia e Bioquímica, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[9]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Centro de Vigilância Sanitária, Divisão de Vigilância em Saúde do Trabalhador, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[10]Secretaria Municipal de Saúde, Direção de Políticas Públicas em Saúde, Santa Bárbara d'Oeste, São Paulo, Brasil

^[11]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Centro de Vigilância Sanitária, Serviço de Atendimento Médico Ambulatorial, São Paulo, São Paulo, Brasil

Autor para correspondência

Eduardo Mello De Capitani

E-mail: capitani@fcm.unicamp.br

Instituição: Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Endereço: Rua Vital Brasil 80, CEP: 13083-888. Campinas, São Paulo, Brasil

Como citar

De Capitani EM, Haddad E, Oliveira MT, Sarti L, Borrasca-Fernandes CF, Veiga DPB et al. Intoxicação coletiva por mercúrio elementar: investigação e ações de controle ambiental e tratamento. BEPA, Bol. epidemiol. paul. 2025; 22: e41654. DOI: <https://doi.org/10.57148/bepa.2025.v.22.41654>

Primeira submissão: 25/06/2025 • Aceito para publicação: 25/09/2025 • Publicação: 20/10/2025

Editora-chefe: Regiane Cardoso de Paula

Resumo

Introdução: Avaliação clínica, epidemiológica e ambiental foram realizadas durante episódio de intoxicação coletiva por mercúrio metálico em Santa Bárbara d'Oeste (São Paulo) envolvendo medidas individuais e ambientais de controle da exposição, tratamentos individuais, e mitigação. **Métodos:** Estudo transversal, baseado na definição inicial de grupo de expostos, utilizando critérios de inclusão e exclusão mediante questionário de sintomas e dosagens de mercúrio em urina. **Resultados:** 46 pessoas, entre crianças, adolescentes e adultos sofreram exposição inalatória a mercúrio elementar. O CIATox de Campinas e as Vigilâncias em Saúde do município e do estado foram acionados, e uma equipe multiprofissional e multi-institucional foi formada para que se tomassem medidas de diagnóstico e controle ambiental da contaminação. Dos 46 expostos, 13% tinham entre zero e cinco anos, com cinco crianças apresentando sinais e sintomas moderados e graves de intoxicação e quatro com concentrações elevadas de Hg na urina (3.291,1; 186,8; 330,3; 85,9 µg/gC). Do total de expostos, 28 (60,8%) realizaram tratamento quelante com bons resultados. Quatro residências foram interditadas devido à elevada contaminação, com liberação para reocupação após um ano. **Discussão:** As orientações clínicas e ações de vigilância e controle ambiental desenvolvidas de imediato e de forma coordenada a partir do diagnóstico do caso índice minimizaram os efeitos deletérios do acidente. **Conclusão:** Os CIATox, as Vigilâncias em Saúde e as Agências Ambientais Estaduais devem estar preparados para articular respostas coordenadas e imediatas a esse tipo de acidente, como ocorreu na situação descrita, visando minimizar os efeitos deletérios do acidente, garantir o seguimento clínico das vítimas e supervisionar as medidas de remediação ambientais.

Palavras-chave: mercúrio, intoxicação, monitoramento biológico, monitoramento ambiental, tratamento.

Abstract

introduction: Clinical, epidemiological, and environmental assessment were developed during an episode of collective metallic mercury poisoning in Santa Bárbara d'Oeste (São Paulo), including individual and environmental measures for exposure control, individual treatments, and mitigation. **Methods:** Cross-sectional study based on the initial definition of the exposed group, using inclusion and exclusion criteria based on a symptom questionnaire and urine mercury levels. **Results:** Forty-six people, including children, adolescents, and adults, suffered inhalation of elemental mercury. The CIATox in Campinas and the municipal and state health surveillance agencies were activated, and a multidisciplinary and multi-institutional team was formed to diagnose cases and control environmental contamination. Of the 46 exposed individuals, 13% were between 0 and 5 years of age, with five children presenting moderate to severe signs and symptoms of poisoning, and four, high concentrations of Hg in their urine (3,291.1; 186.8; 330.3; and 85.9 µg/gC). Of the exposed people, 28 (60.8%) underwent chelation treatment with good results. Four homes were closed due to high indoor contamination, with residents allowed to return after one year. **Discussion:** Clinical advice, surveillance and environmental control actions developed immediately based on the diagnosis of the index case minimized the harmful effects of the accident. **Conclusion:** CIATox, Health Surveillance and State Environmental Agencies must be prepared to articulate coordinated and immediate responses to this type of accident, as occurred in this situation, aiming to minimize the harmful effects of the accident, guarantee the clinical follow-up of the victims and supervise environmental remediation measures.

Keywords: mercury, poisoning, biological monitoring, environmental monitoring, treatment.

Introdução

Em julho de 2020, o Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) de Campinas foi acionado para o atendimento de uma criança de dois anos com febre, exantema, sonolência e elevação de creatinina sanguínea, que havia sido exposta a mercúrio metálico no domicílio uma semana antes em Santa Bárbara d'Oeste, na Região Metropolitana de Campinas, São Paulo. A partir desse momento, outros casos sintomáticos foram identificados pela Vigilância Epidemiológica (VE) municipal, que acionou a Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (Cetesb) e o Centro de Vigilância Sanitária (CVS) para avaliação intradomiciliar e ambiental e medições de mercúrio no ar. Cerca de 600 mL do metal, recolhidos por um adulto em uma empresa inativa de tecelagem de poliéster em Americana, São Paulo, haviam sido distribuídos entre familiares e vizinhos.

O mercúrio é uma das dez substâncias ou elementos químicos de maior preocupação para a saúde pública;^{1,2} em suas várias formas químicas, apresenta toxicidade para os sistemas nervoso central (SNC) e periférico (SNP), digestivo, respiratório, renal, cutâneo, imunológico e ocular. Mesmo em baixas doses, a exposição aos compostos orgânicos de mercúrio pode alterar o desenvolvimento neurológico da criança no útero e nos primeiros anos de vida.¹

O mercúrio apresenta três formas químicas:¹⁻⁴ mercúrio elementar (Hg^0); compostos de mercúrio orgânico (metil-mercúrio e etil-mercúrio); e sais inorgânicos de Hg, como o cloreto de mercúrio ($HgCl_2$). O Hg^0 , apesar de estar na forma líquida, volatiliza em temperatura ambiente, promovendo altas concentrações na atmosfera, as quais podem ser inaladas.

A concentração de um grama de Hg líquido volatilizado no ar ambiente a 20°C é de 14,06 mg/m³; a 30°C ela sobe para 31,4 mg/m³.⁵ A concentração máxima permitida em ambientes residenciais é de 0,1 mg/m³,⁶ e a concentração de referência (RfC) da EPA (Environmental Protection Agency) é 0,3 mg/m³.⁷ A absorção por via inalatória é muito alta, por volta de 70 a 85%.^{4,8,9}

Após ser absorvido, o Hg^0 se distribui para os tecidos, atravessando as membranas celulares e as barreiras, tanto hematoencefálica (BHE) quanto placentária. Em seguida é oxidado a Hg^{2+} pela catalase, favorecendo sua retenção no cérebro e nos rins.³ É excretado pelos rins por filtração glomerular e por secreção tubular. A meia-vida de eliminação da carga corpórea é estimada em 30 a 60 dias.³

Os sintomas podem aparecer em poucas horas após a exposição, destacando-se febre, mal estar, anorexia, mialgia, cefaleia, tonturas, desequilíbrio, tremores de extremidades, distúrbios visuais, prurido, sonolência, insônia, irritabilidade e ansiedade anormais, diminuição do número de micções e volume urinário, diarreia, vômitos, dispneia, tosse seca, dor de garganta, gengivite, sialorreia e disfagia.³ Em crianças destacam-se a ocorrência

de exantema, enantema, e eritrodermia, com acometimento doloroso das mãos e pés, que se apresentam com eritema palmar e plantar associados.^{10,11} Este trabalho apresenta os resultados da avaliação clínica, epidemiológica e ambiental envolvidos no estudo do acidente de intoxicação coletiva por mercúrio metálico em Santa Bárbara d'Oeste, e as medidas de controle da exposição, tratamentos individuais e de mitigação ambiental.

Métodos

Desenho do estudo

Estudo observacional, de tipo transversal, com definição de grupo de expostos baseada em critérios de inclusão e exclusão, segundo questionário padronizado de sintomas e dosagens de mercúrio em urina.

Contexto

Os dados foram coletados basicamente das fichas de atendimento do CIATox (Sistema DatatoxTM)¹² e secundariamente dos prontuários dos hospitais, Unidades de Pronto-Atendimento (UPA), e Unidades Básicas de Saúde (UBS) envolvidos no atendimento dos indivíduos com sinais e sintomas. Os parâmetros clínicos e laboratoriais foram incluídos em planilha Excel, caso a caso. Avaliaram-se o número e o percentual de diagnósticos de intoxicação, de expostos com carga corpórea excessiva e sem sinais nem sintomas, e a cura e o decréscimo de carga corpórea ao longo do tempo, após afastamento completo da exposição e tratamento quelante, quando necessário.

O estudo foi aprovado e registrado pelo CEP-Unicamp sob o número CAAE 37564620.6.0000.5404, em 14/10/2020.

Participantes

Foram considerados expostos todos os moradores das residências onde houve manipulação de qualquer quantidade de mercúrio metálico, por qualquer período de tempo e que apresentaram $HgU \geq 5 \mu g/gC$ (dosagem de mercúrio urinário corrigido pela creatinina urinária). O diagnóstico de intoxicação clínica pelo mercúrio elementar foi realizado pelos serviços de saúde de SBO sob orientação e assessoria do CIATox-Campinas, segundo os seguintes critérios:

- a) História de exposição/contato dérmico e inalatório ao/com o mercúrio metálico na forma líquida elementar no ambiente doméstico por qualquer período de tempo.

- b) Presença de ao menos um dos seguintes sintomas, questionados utilizando-se questionário padronizado: febre, mal-estar, fadiga, anorexia, mialgia, cefaleia, tonturas, desequilíbrio, tremores ou dor nas extremidades, distúrbios visuais, prurido, sonolência, insônia, irritabilidade anormal, ansiedade anormal, diminuição do número de micções e do volume urinário, diarreia, vômitos, dor abdominal, dispneia, tosse seca, dor de garganta, gengivite, sialorreia e disfagia.
- c) Presença de ao menos um dos seguintes sinais clínicos e/ou alterações laboratoriais: exantema de mãos e pés, exantema em outras partes do corpo, enantema, eritrodermia, gengivite, febre aferida, taquicardia, arritmias, qualquer alteração no exame neurológico desarmado (SNC e SNP), oligúria, plaquetopenia, linfopenia, elevação de ureia ou creatinina, presença de proteinúria.
- d) A concentração alterada de mercúrio na urina (HgU) foi considerada como corroborativa do diagnóstico para fins de indicação de tratamento quelante, não sendo critério absoluto de definição diagnóstica. HgU dentro dos valores de referência, em amostras colhidas mesmo que na vigência de algum dos sintomas elencados acima, descartaram o diagnóstico de intoxicação.

Foram excluídos da análise aqueles que, apesar de preencherem o critério de provável exposição, apresentaram resultado de dosagem de mercúrio na urina (marcador biológico de exposição) menor que 5 µg/gC. Na ausência de valores de referência de HgU para a população brasileira, foram utilizados os valores norte-americanos publicados em 2016 da NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey).¹¹

Tratamentos quelantes

Os tratamentos, quando necessários, foram feitos com DMSA (ácido 2,3-dimercaptosuccínico) por via oral em ciclos de 19 dias. Inicialmente foram administrados 30 mg/kg por dia, em três doses diárias, por cinco dias, seguidos de 20 mg/kg por dia, em duas doses diárias, por mais 14 dias.^{3,12,13} Foram adotados os seguintes critérios laboratoriais para indicação de tratamento:

- Adultos: HgU ≥ 35 µg/gC.
- Crianças: HgU ≥ 20 µg/gC. Esses valores constam atualmente no Quadro 1 como IBE (índice biológico de exposição), em situação ocupacional, ao mercúrio metálico.¹⁴

Dosagem de mercúrio e controle ambiental

A Cetesb e o CVS (Centro de Vigilância em Saúde) utilizaram dois analisadores portáteis de vapor de mercúrio, modelo EMP-2 da empresa NIC – Nippon Instrument, cuja faixa de medição é de 1 a 999,9 µg/m³, com limite de detecção de 0,1 µg/m³.⁷ A ATSDR

(Agency for Toxic Substances and Disease Registry) sugere como nível aceitável, para exposição humana residencial após um derramamento de Hg metálico, o valor de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ medido após quatro horas da limpeza e neutralização do Hg, e considera concentrações entre 1 e $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ como definidoras de áreas restritas à circulação de pessoas.²⁷

Variáveis laboratoriais

Foram colhidas amostras de urina da manhã e enviadas para o Núcleo de Contaminantes Inorgânicos do Centro de Contaminantes do Instituto Adolfo Lutz (IAL), Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de São Paulo, que possui Sistema de Gestão da Qualidade implantado com o objetivo de atender a norma ABNT NBR/ISO/IEC 17025. O mercúrio total foi quantificado utilizando-se a técnica de Análise Direta de Mercúrio (DMA-80 Tricell, Milestone, Bergamo, Itália), com limite de detecção de $0,2 \mu\text{g}/\text{L}$ e limite de quantificação de $1 \mu\text{g}/\text{L}$.

Dependendo do valor de Hg urinário, foram colhidas novas amostras com intervalo de tempo de ao menos 15 dias entre si, visando avaliar a curva de evolução de decréscimo da carga corpórea de Hg.

Análises estatísticas

As variáveis contínuas foram apresentadas por média, desvio padrão, mediana, valores mínimos e máximos, e valores interquartis. As frequências foram apresentadas nas formas absolutas e relativas. Os dados foram analisados usando SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) em conjunto com o teste de amostras pareadas de Wilcoxon para dados de distribuição não normal.

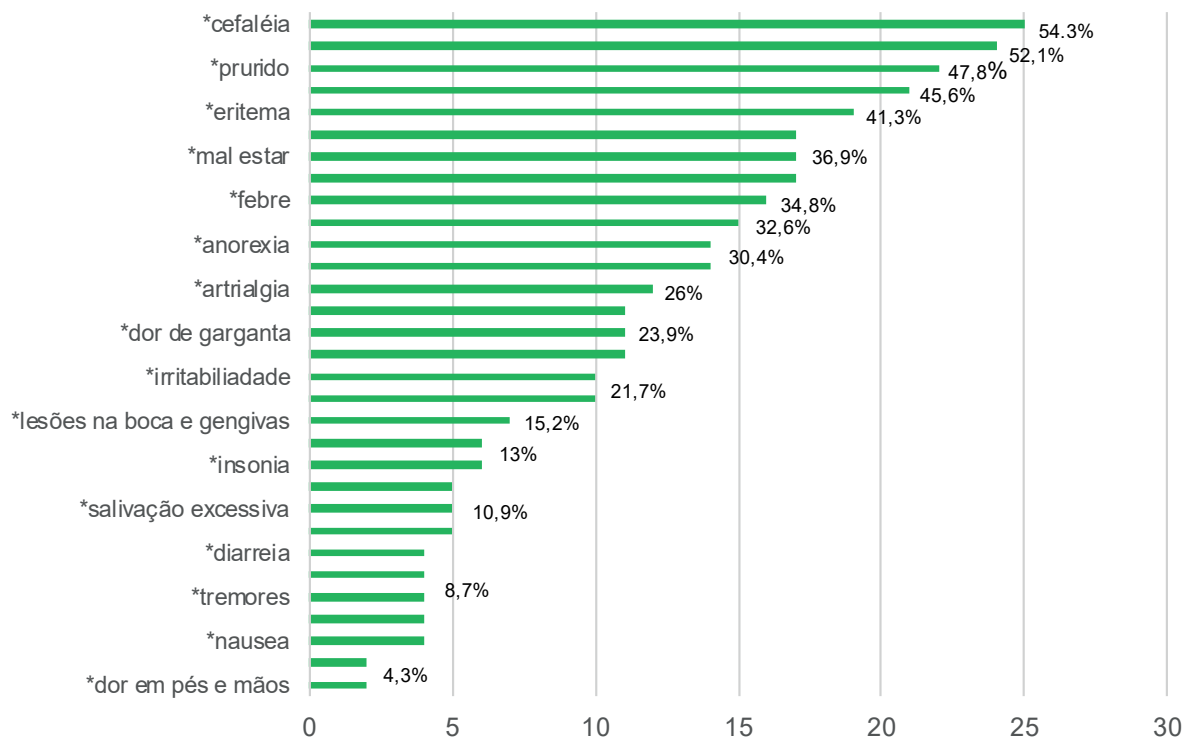
Resultados

Do total das 63 pessoas investigadas, 46 (73%) foram consideradas expostas pelos critérios definidos, 35% tinham acima de 20 anos, 23% entre 16-20 anos, 19% entre 11-15 anos, 9% entre 6-10 anos e (13%) entre 0-5 anos, com cinco delas, nesta última faixa etária, apresentando sinais e sintomas moderados e graves de intoxicação, e quatro com concentrações elevadas de Hg na urina (em $\mu\text{g}/\text{gC}$: 3.291,1; 186,8; 330,3; 85,9).

Dos 46 casos considerados expostos, os pacientes referiram como sintomas mais frequentes cefaleia (54,3%), sonolência (52,1%), prurido (47,8%), fraqueza (45,6%), eritema/exantema (41,3%), fadiga, mal-estar e mialgia (36,9%), febre (34,8%), irritabilidade e oligúria (21,7%). Os sintomas mais característicos de intoxicação aguda por Hg elementar, como estomatites, insônia, sialorreia, tremores, gosto metálico na boca, disartria e dor em mãos

e pés foram referidos em menos de 16% dos expostos, sem correlação direta com níveis de Hg na urina (Gráfico 1).

Gráfico 1. Frequência de sintomas em expostos (N=46 ; HgU >= 5)



Fonte: elaborado pelos autores.

As concentrações de Hg da urina coletada nos primeiros dias da investigação (7 a 10 dias pós-exposição) mostram média e mediana altas, com *outliers* elevados, dependendo das condições de exposição domiciliar a que estiveram submetidos os pacientes ([Tabela 1](#)).

Do total de expostos, 28 (60,8%) necessitaram de tratamento quelante com DMSA via oral. Destes, 4 (14,3%) necessitaram de quatro ciclos sequenciais, três (10,7%) de três ciclos, quatro (14,3%) de dois ciclos, dependendo dos valores das concentrações de HgU obtidas após cada ciclo, e 17 (60,7%) realizaram apenas um ciclo. Seis dos pacientes tratados tinham até cinco anos de idade (17 dias, 30 dias, 4 meses, 1 ano, 2 anos e 5 anos). Nesse subgrupo as concentrações de HgU variaram muito, com média de 689,7 µg/gC, mediana de 136,3 µg/gC [IIQ: 22,9-1.120,5] e concentração máxima de 3.491,1 µg/gC na criança de dois anos. Durante o período entre os primeiros tratamentos quelantes e os últimos (cinco meses), as médias de HgU decresceram de 594,2 µg/gC para 19,5 µg/gC. Os valores outliers pré-tratamento (3.491,1; 2.705,5; 2.297; 1.272,7; 1.058,1; e 870,8 µg/gC) correspondem a seis crianças de dois a 13 anos de idade.

Tabela 1. Concentrações iniciais de Hg na urina da população investigada (n=63)

Medidas de distribuição dos valores de Hg na urina (µg/gC)	Exposição ao Hg (n)	
	Sim (46)	Não (17)
Média	371,0	2,05
Desvio Padrão	733,8	1,5
Mediana	55,1	2,3
IIQ	22,5 – 354,3	1,4-3,2
Limite superior	821,0	4,2
Limite inferior	5,6	0,1

Fonte: elaborado pelos autores.

A Tabela 2 mostra os resultados de quelação de apenas 17 pacientes que apresentavam todos os resultados necessários ao cálculo de eficácia, compreendendo 27 ciclos de tratamento (quatro pacientes com mais de um ciclo realizado), estratificados por subgrupos de pacientes de acordo com intervalos de HgU inicial (pré-tratamento), medianas de HgU pré-tratamento, estimativa de HgU sem tratamento, HgU pós-tratamento e percentual de decréscimo da meia-vida em função do tratamento.

Tabela 2. Resultados de HgU pré e pós-tratamento com DMSA (27 ciclos de quelação, 17 pacientes) e percentuais de redução de meias-vidas pós-tratamento, de acordo com intervalos pré-fixados de HgU (µg/gC) inicial

N	Intervalos de HgU	Medianas de HgU inicial, pré-DMSA	Medianas de HgU pós-DMSA	Medianas (%) de decréscimos de meias-vidas pós-DMSA	p*
6	1.000-3.500	1.784,8	372,5	64,5%	<0,028
5	501-1.000	754,9	132,9	66,8%	<0,043
12	101-500	271,3	96,9	60,0%	<0,003
4	0-100	50,8	18,2	36,4%	<0,003
Total de ciclos: 27	0-3.500	427,7	108,9	56,1%	<0,068

Fonte: elaborado pelos autores.

*Wilcoxon signed rank test.

Na rua da residência do caso índice, foi identificada a presença de mercúrio metálico espalhado pelo pavimento asfáltico, sarjetas, calçadas e boca de lobo da galeria de águas pluviais. Posteriormente foram monitoradas cinco residências. Os técnicos da Cetesb e da Vigilância Epidemiológica municipal utilizaram nível C de proteção, com filtro específico para mercúrio durante as avaliações. O monitoramento foi efetuado no nível do solo, e cerca de 1,50 m de altura do solo. O Quadro 1 apresenta os resultados das medições de mercúrio no ar dos ambientes domiciliares contaminados.

Quatro residências foram interditadas, sendo a última liberação ocorrida um ano após a identificação do caso índice. Foi realizada a estabilização do mercúrio metálico em superfícies utilizando enxofre por reação química, que produz sulfetos de mercúrio insolúveis.¹⁵ Houve remoção e descarte de móveis, eletrodomésticos, pisos, paredes, cortinas, cadeiras, almofadas, travesseiros, sapatos, roupas, roupas de cama, lençóis, cobertores, pias e superfícies metálicas em diversas residências, que resultou em 50 toneladas de resíduos que foram recolhidos por empresa licenciada pela Cetesb para destinação adequada.

Quadro 1. Concentrações de mercúrio no ar dos domicílios avaliados e procedimentos de descontaminação e controle da exposição executados

Residências		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nº de moradores		7	6	2	6	3	3	5	6	7
Coleções visíveis de Hg metálico		Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não
Concentração máxima de Hg encontrada no ambiente (mg/m³)	13 - 07 - 20	0,789	0,502	0,403	0,318	ND	NR	NR	NR	NR
	14 - 07 - 20	NR	NR	NR	NR	NR	0,999	0,9	0,601	NR
	30 - 07 - 20	0,3	0,046	0,135	ND	0,061	0,061	0,999	0,999	NR
	19-10-20	NR	0,7	0,613	0,13	ND	NR	0,3	0,254	ND
Evacuação/Interdição do imóvel		Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
Descarte definitivo de utensílios pessoais, eletrodoméstico, móveis		Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não
Espalhamento de enxofre em pó		Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não
Reforma total do imóvel		Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não

Fonte: elaborado pelos autores.

ND: não detectado; NR: não realizada.

Quanto aos recursos hídricos, embora diversas famílias tenham realizado o descarte do mercúrio em redes de esgoto e de águas pluviais, não houve monitoramento dos mananciais receptores. Das 207 análises realizadas pela empresa de abastecimento público e pelas Soluções Alternativas Coletivas (SAC) registradas no Sisagua (Sistema de Informação da Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano) de 2020, 2021 e primeiro semestre 2022, nenhuma apresentou resultado acima do estabelecido pela Portaria MS 888/2021, 197 (94,71%) estiveram menores que o Limite de Quantificação e dez (4,80%) análises apresentaram resultado quantificado abaixo dos Valores Máximos Permitidos.

Discussão

A Vigilância Epidemiológica municipal fez a comunicação entre o CIATox e a Atenção Primária à Saúde, executou assessoria às UBS, busca ativa de todos os expostos, orientação à população, articulação com a vigilância farmacológica, controle de amostras enviadas e resultados obtidos pelo IAL, preenchimento das fichas de notificações T65.9 (Intoxicação Exógena) e envio da notificação ao Ministério da Saúde via Sinan (Sistema de Informação de Agravos de Notificação). Os profissionais de saúde do município receberam orientações quanto aos sinais e sintomas decorrentes da exposição a fim de identificarem novos expostos e entrarem em contato prontamente com o CIATox e com o Grupo de Vigilância Epidemiológica de Campinas (GVE).

Foram estabelecidas reuniões semanais e posteriormente mensais com representantes do Estado (CIATox; GVS-Campinas; CVS; IAL; e Cetesb Central e de Americana) e do município de SOB, da Atenção Primária à Saúde, das Vigilâncias Sanitária, Epidemiológica e Ambiental, da Assistência Social e do Serviço de Farmácia para discussão da evolução dos casos, ajustes das ações e direcionamento do desenvolvimento da assistência aos expostos.

O caso índice, diagnosticado em uma menina de dois anos devido à exposição uma semana antes ao mercúrio elementar, recebeu tratamento quelante com DMSA via oral em regime de internação, sem o resultado de HgU, com boa evolução. O exantema suscitou a hipótese de sarampo por parte da VE, que se confirmou com sorologia positiva recebida dois meses depois da coleta. Apesar da sobreposição de diagnósticos, a literatura sobre intoxicação por mercúrio em crianças mostra essa semelhança dos exantemas, reforçando a necessidade de alta suspeição de intoxicação por mercúrio.¹² Os outros sintomas e a elevada concentração de Hg na urina (3.491,1 µg/gC) reforçaram o diagnóstico de intoxicação e justificaram o tratamento quelante.

Os tratamentos quelantes se mostraram eficazes na maioria dos casos. A eficácia foi baseada no cálculo de diminuição do tempo da meia vida de eliminação urinária do

mercúrio a partir da meia-vida estimada de 60 dias.^{16,17} Os percentuais medianos de redução das meias-vidas após os 27 tratamentos não se mostraram significativos ($p < 0,068$), porém, quando os resultados de eficácia foram analisados por subgrupo de magnitude de HgU pré-quelação, os quatro subgrupos mostraram resultados medianos significativos de redução de tempo de meia-vida ([Tabela 2](#)).

Apesar de não haver consenso científico sobre o uso de quelantes nos quadros de intoxicação por mercúrio elementar devido à ausência de ensaios clínicos controlados, a literatura tem mostrado, em relatos de casos e de série de casos, a eficácia clínica e laboratorial do uso de quelantes em casos moderados e graves de intoxicação.¹⁸ Estudos experimentais, no entanto, sustentam a necessidade de ensaios clínicos com DMSA e DMPS (ácido 2,3-dimercaptopropanil-1-sulfônico), por via oral ou injetável, em casos sintomáticos de intoxicação por mercúrio.¹⁹

Com relação ao enfrentamento imediato da situação de contaminação coletiva, foram acionadas diversas instituições para atuarem nas questões ambiental, laboratorial, social e de assistência à saúde, e as atividades descritas ocorreram de forma concomitante, especialmente durante o primeiro mês de acompanhamento. O estado de São Paulo já havia registrado e manejado episódio semelhante, em Rosana, no extremo oeste, em 2010, porém com número menor de expostos e intoxicados.²⁰

Do ponto de vista ambiental, ocorreu severa contaminação do ar intradomiciliar, devido à facilidade de volatilização do produto. Todas as ações ambientais de avaliação e mitigação seguiram as recomendações da literatura internacional para esse tipo de contaminação.¹⁸

O episódio de exposição a curto prazo a mercúrio elementar inalatório descrito mostrou elevada frequência de sinais e sintomas entre os expostos, além de concentrações de mercúrio urinário extremamente elevadas em vários indivíduos, incluindo crianças abaixo de seis anos de idade, com necessidade de tratamento quelante.

As orientações e ações de vigilância desenvolvidas de imediato e de forma coordenada, a partir do diagnóstico do caso índice, seguramente minimizaram os efeitos deletérios do acidente. A partir da articulação e coordenação do CIATox de Campinas, conseguiu-se diagnosticar rapidamente os casos de intoxicação e indicar o tratamento quelante segundo critérios estabelecidos previamente, diminuindo o risco de efeitos tardios, principalmente neurológicos, nas crianças.

As avaliações ambientais de mercúrio no ar intradomiciliar das residências de alguns dos expostos mostraram concentrações elevadas, levando à interdição de quatro casas e remoção definitiva, com encaminhamento para aterro especial credenciado, de objetos pessoais, eletrodomésticos, roupas, e móveis contaminados. O passivo ambiental resultou

em mais de 50 toneladas de resíduos, os quais foram recolhidos por empresa licenciada pela Cetesb para destinação adequada. Esta ação onerou o município em mais de R\$ 70.000 Reais. As ações de controle ambiental desenvolvidas pela Cetesb junto às Vigilâncias Sanitária e Ambiental, municipal e estadual mostraram-se essenciais no controle da exposição ocorrida nos ambientes internos e na redução da exposição a praticamente zero no período de um ano. Devido à complexidade do evento, o trabalho intersetorial ao longo do processo de identificação dos expostos, tratamento, controle e mitigação proporcionou uma resposta rápida e articulada do controle do risco. Toda essa agilidade foi primordial para mitigar o desastre ambiental ocorrido.

Mesmo considerando a gravidade dos episódios anteriores, como o descobrimento da síndrome de Minamata no Japão, em 1.956,²¹ e o evento ocorrido em Rosana – SP, em 2010,²⁰ o episódio registrado em Santa Bárbara d'Oeste – SP pode ser considerado o de maior magnitude já documentado em território nacional em relação à intoxicação por mercúrio.

Esse caso evidencia de forma contundente a relevância do controle do comércio e do descarte de mercúrio metálico no Brasil, uma vez que esse elemento foi amplamente utilizado na indústria têxtil, principalmente como catalisador e fixador no processo de tingimento e tratamento de fibras, resultando em um passivo ambiental associado à presença de resíduos e estoques antigos.²²

Apesar de o Brasil ter um arcabouço jurídico bem estruturado para regulamentar o tema,²³⁻²⁶ a efetividade da regulação depende de ações capazes de conciliar segurança operacional, competitividade industrial e proteção ambiental. No setor têxtil, especificamente, ainda persistem riscos ocupacionais relacionados a resíduos históricos e há uma notável ausência de protocolos específicos para descontaminação de efluentes.²⁷ Além disso, a gestão de resíduos industriais contendo mercúrio exige tecnologias complexas e de alto custo, o que pode favorecer o descarte irregular na ausência de fiscalização eficiente ou de incentivos econômicos adequados.²⁸

Esse contexto reforça a necessidade de políticas públicas robustas voltadas à mitigação dos impactos do mercúrio. Tais políticas devem contemplar um conjunto amplo e articulado de eixos estratégicos, que vão desde o monitoramento contínuo e a adoção de protocolos de segurança para a saúde ocupacional de trabalhadores expostos até a implementação de sistemas de rastreabilidade do insumo, capazes de integrar o controle de importação, circulação e destinação final de forma transparente e eficaz.

Assim, embora o marco regulatório brasileiro esteja alinhado às diretrizes globais, a eficácia de sua aplicação ainda requer fortalecimento da fiscalização, incentivos econômicos à inovação tecnológica e investimentos em tecnologias de tratamento de resíduos. O alinhamento da política industrial e ambiental a padrões internacionais mais restritivos

pode reduzir riscos socioambientais e posicionar o Brasil como referência regional em gestão segura do mercúrio.

Limitações do estudo

Trata-se de estudo desenhado em função de se obter informações durante um episódio de ocorrências agudas em andamento durante o pleno desenvolvimento da pandemia de COVID-19, informações estas, clínicas de diagnóstico e de seguimento, baseadas em sua maioria em atendimento telefônico pelo CIATox, com suporte, em alguns casos de atendimento, das unidades básicas do município. Nesse sentido foram tomadas todas as medidas necessárias para a padronização dos questionamentos e coleta dos dados em ficha padronizada do Datatox. Apesar de ter havido seguimento e avaliação de resultados de tratamentos quelantes em um subgrupo dos pacientes, os dados obtidos não foram suficientes para caracterizar o estudo como prospectivo, sendo analisados como estudo de corte transversal, com todas as limitações de inferência deste tipo de estudo.

O seguimento a longo prazo dos indivíduos acometidos não foi incluído no estudo, pois depende de ações locais das unidades de saúde e farão parte de estudo complementar futuro. O uso de grupo controle não foi possível por tratar-se de enfrentamento de surto agudo de intoxicações em situação da pandemia de COVID-19, sem que houvesse, portanto, à época, os recursos necessários para se constituir um grupo controle com algum tipo de pareamento.

Assim, os parâmetros relacionados a sintomas e os resultados de HgU só puderam ser analisados frente a valores de referência em populações historicamente não expostas. Apesar dessas limitações, o estudo tem importância quanto a mostrar dados clínicos e laboratoriais diagnósticos e de seguimento, com e sem tratamento quelante, de uma população exposta agudamente ao mercúrio elementar inalatório, mostrando a sequência de ações tomadas no controle do episódio do ponto de vista da atenção médica e do controle ambiental da exposição, com as medidas de avaliação ambiental iniciais e ao longo do tempo.

Conclusão

Episódios como o descrito podem ocorrer em outras localidades do país, uma vez que o comércio e o transporte de mercúrio metálico elementar na forma líquida não são suficientemente fiscalizados, e a demanda por esse material nas áreas de garimpo legal e ilegal, principalmente nas regiões Centro-Oeste e Norte do país, ainda é bastante significativa.²⁹ Os CIATox, as Vigilâncias em Saúde e as Agências Ambientais Estaduais

devem estar preparados para articular respostas coordenadas e imediatas a esse tipo de acidente, como ocorreu na situação descrita, visando minimizar os efeitos deletérios do acidente, garantir o seguimento clínico das vítimas e supervisionar as medidas de remediação ambientais.

Agradecimentos

Agradecemos a todos os que participaram desta investigação nos diversos trabalhos de campo desenvolvidos para avaliação em tempo real das concentrações de mercúrio no ar e em materiais contaminados, no recolhimento de material contaminado; aos médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem e agentes de saúde em geral, pelo atendimento e seguimento dos pacientes no nível local municipal; e agentes da Defesa Civil e da Secretaria de Assistência Social. Agradecemos em especial aos expostos e pacientes que concordaram livre e esclarecidamente em ceder seus dados demográficos e clínicos para a realização do estudo.

Referências

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for mercury. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 1999.
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Children's Exposure to Elemental Mercury: A National Review of Exposure Events. Atlanta, Georgia: Agency for Toxic Substances and Disease Registry and Centers for Disease Control and Prevention, Mercury Workgroup 2009.
3. Sue Y-J. Mercury. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson L, Goldfrank LR, Flomenbaum N, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 1250-8.
4. Syversen T, Kaur P. The toxicology of mercury and its compounds. J Trace Elem Med Biol. 2012; 26(4):215-26.
5. Habashi F. Mercury, Physical and Chemical Properties. In: Kretsinger RH, Uversky VN, Permyakov EA, editors. Encyclopedia of Metalloproteins. New York: Springer; 2013. p. 1375-7.
6. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Action Levels for Elemental Mercury Spills. Atlanta, Georgia 2012.
7. Environmental Protection Agency. National Elemental Mercury Response Guidebook. 2019.
8. Bose-O'Reilly S, McCarty KM, Steckling N, Lettmeier B. Mercury exposure and children's health. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2010; 40(8):186-215.

9. World Health Organization. Mercury and health. 2017 [atualizado em 31/03/2017; acessado em 18/07/2020]; Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mercury-and-health>.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Updated Tables, March 2021. Washington, DC: Centers for Disease Control and Prevention; 2021; Disponível em: https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume2_Mar2021-508.pdf.
11. Forman J, Moline J, Cernichiari E, Sayegh S, Torres JC, Landrigan MM, et al. A cluster of pediatric metallic mercury exposure cases treated with meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA). *Environ Health Perspect.* 2000; 108(6):575-7.
12. Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica. Sistema Datatox. ABRACIT; 2022 [acessado em agosto 2022]; Disponível em: <https://abracit.org.br/datatox/>
13. Howland MA. Succimer (2,3-dimercaptosuccinic acid). In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson L, Goldfrank LR, Flomenbaum N, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 1235-40.
14. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria SEPRT 6.734, de 09 de março de 2020. NR 7 - Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional PCMSO. Brasília: Ministério do Trabalho e Emprego. Diário Oficial da União. 13 mar. 2020.; 2020; Disponível em: <https://www.normaslegais.com.br/legislacao/portaria-seprt-6734-2020.htm>
15. Vaudey C-E, Bardy M, Huc C. Stabilization process of metallic mercury by sulphur. *International Conference on Environmental Remediation and Radioactive Waste Management 2013; Brussels (Belgium), 8-12 Sep 2013: American Society of Mechanical Engineers; New York, NY, USA; 2013.* Disponível em: <https://www.osti.gov/biblio/22535177>.
16. Barregard L, Sallsten G, Schutz A, Attewell R, Skerfving S, Jarvholm B. Kinetics of mercury in blood and urine after brief occupational exposure. *Arch Environ Health.* 1992; 47(3):176-84.
17. Hursh JB, Cherian MG, Clarkson TW, Vostal JJ, Mallie RV. Clearance of mercury (HG-197, HG-203) vapor inhaled by human subjects. *Arch Environ Health.* 1976; 31(6):302-9.
18. Caravati EM, Erdman AR, Christianson G, Nelson LS, Woolf AD, Booze LL, et al. Elemental mercury exposure: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol.* 2008; 46(1):1-21.
19. Andersen O. Chelation treatment during acute and chronic metal overexposure - experimental and clinical studies. In: Aaseth J, Cripioni G, Andersen O, editors. *Chelation therapy in the treatment of metal intoxication*. London, UK; San Diego, CA, USA: Academic Press is an imprint of Elsevier; 2016. p. 85-252.
20. Nery TCS, Pereira F, Leite AP. Epidemiological evaluation of notifications of environmental events in the State of São Paulo, Brazil. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11(7):7508-23.
21. Yokoyama H. *Mercury pollution in Minamata*. Singapore: Springer Open; 2018.
22. Kant R. Textile dyeing industry an environmental hazard. *Natural Science.* 2012; 4(1):22-6.
23. ANVISA B. Resolução RDC nº 222, de 28 de março de 2018. Dispõe sobre o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. Diário Oficial da União. 29 mar 2018b. 2019.

24. BRASIL. Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010. Institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos. Diário Oficial da União. 3 ago 2010. 2010.
25. BRASIL. Decreto nº 9.470, de 14 de agosto de 2018. Promulga a Convenção de Minamata sobre Mercúrio. Diário Oficial da União. 15 ago 2018. 2018.
26. BRASIL. Instrução Normativa nº 26, de 9 de outubro de 2024. Dispõe sobre procedimentos de controle de operações com mercúrio metálico. Diário Oficial da União. 10 out 2024. 2024.
27. Yusuff RO, Sonibare JA. Characterization of Textile Industries' Effluents in Kaduna, Nigeria and Pollution Implications. Global Nest Journal. 2004; 6:211-20.
28. Pirrone N, Cinnirella S, Feng X, Finkelman R, Friedli HR, Leaner J, et al. Global mercury emissions to the atmosphere from anthropogenic and natural sources. Atmospheric Chemistry and Physics Discussions. 2010; 10.
29. Rodrigues L, Giovanelli R. De onde vem tanto mercúrio? São Paulo: Instituto Escolha; 2024 [acessado em: 09 de junho de 2025]; Disponível em: https://escolhas.org/wp-content/uploads/2024/06/SUMARIO_MERCURIO_Final.pdf

Contribuição dos autores

Eduardo Mello De Capitani, Lidiane Raquel Verola Mataveli, Edna Kumagai Arakaki, Edson Haddad, Cristiane Maria Tranquillini Rezende e Denise Piccirillo B. da Veiga participaram da concepção, planejamento, análise e interpretação dos dados, bem como da elaboração do rascunho inicial, divisão dos itens, revisão crítica do conteúdo e redação final do manuscrito. Miriã Oliveira contribuiu para a concepção, planejamento, análise e interpretação dos dados, além de participar da elaboração do rascunho inicial e da divisão dos itens. Carla Fernanda Borrasca-Fernandes, Camila Carbone Prado e Farida Conceição Pereira participaram do planejamento, coleta, análise e interpretação dos dados, colaborando na revisão crítica do conteúdo e na redação final. Luísa Sarti e Déborah Fabiana da Rocha contribuíram para o planejamento, coleta, análise e interpretação dos dados, bem como na elaboração do rascunho inicial. Wilson Guarda participou da concepção, planejamento, análise e interpretação dos dados e da revisão crítica do conteúdo. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

Preprint

O manuscrito não foi previamente publicado em servidores preprint.

Aprovação dos autores

Os autores participaram efetivamente do trabalho, aprovam a versão final do manuscrito para publicação e assumem total responsabilidade por todos os seus aspectos, garantindo que as informações sejam precisas e confiáveis.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse de natureza política, comercial e financeira no manuscrito.

Financiamento

Os autores declaram que não houve fontes de financiamento.

Artigo original

Elucidação de um surto de histoplasmose: A importância dos ensaios sorológicos na ausência de evidências micológicas

Elucidation of a histoplasmosis outbreak: The importance of serological assays in the absence of mycological evidence

Camila Mika Kamikawa Boldo^[1] , Plínio Trabasso^[2] , Rose Clélia Grion Trevisane^[3] , Josefa Maria da Hora Silva Lima^[4] , Maria Helena Postal Pavan^[5] , Edite Kazue Taninaga^[3] , Hamilton Bertan^[3] , Inajara de Cassia Guerreiro^[3] , Mayara de Freitas Pereira^[3] , Adriana Pardini Vicentini^[1] 

^[1]Instituto Adolfo Lutz, Centro de Imunologia, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[2]Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, São Paulo, Brasil

^[3]Universidade Estadual de Campinas, Centro de Saúde da Comunidade, Campinas, São Paulo, Brasil

^[4]Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Instituto do Coração, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[5]Universidade Estadual de Campinas, Hospital das Clínicas, Campinas, São Paulo, Brasil

Autor para correspondência

Adriana Pardini Vicentini

E-mail: adriana.vicentini@ial.sp.gov.br

Instituição: instituto Adolfo Lutz

Endereço: Av. Dr. Arnaldo, 355, 11º andar, CEP: 01242-902. São Paulo, São Paulo, Brasil

Como citar

Boldo CMK, Trabasso P, Trevisane RCG, Lima JMHS, Pavan MHP, Taninaga EK et al. Elucidação de um surto de histoplasmose: A importância dos ensaios sorológicos na ausência de evidências micológicas. BEPA, Bol. epidemiol. paul. 2025; 22: e41601. DOI: <https://doi.org/10.57148/bepa.2025.v.22.41601>

Primeira submissão: 06/06/2025 • Aceito para publicação: 25/09/2025 • Publicação: 29/10/2025

Editora-chefe: Regiane Cardoso de Paula

Resumo

Introdução: Surtos de histoplasmose ocorrem devido à exposição a uma fonte comum com altas concentrações de conídios. Em geral, estão associadas a atividades de trabalho ou recreativas. A internação de dois indivíduos com sinais clínicos sugestivos de histoplasmose pulmonar aguda levou à investigação sorológica dos demais participantes da visita à mina abandonada e à caverna. **Métodos e Resultados:** Por imunodifusão dupla (ID) observamos, na primeira coleta, reatividade contra o antígeno de *H. capsulatum* em 88,4%. Entre as amostras reagentes, observou-se que o título de anticorpos variou de puro (não diluído) a 128. Por outro lado, a avaliação da imunoreatividade das amostras por *immunoblotting* revelou 100% de reatividade frente às frações H e M, marcadores sorológicos da micose e indicadores de infecção pulmonar aguda. **Conclusões:** Este estudo destaca a importância dos ensaios sorológicos, em especial o *immunoblotting*, no diagnóstico precoce da histoplasmose pulmonar aguda, especialmente nos casos em que há ausência de reatividade sorológica por imunodifusão dupla e ausência de confirmação micológica.

Palavras-Chaves: histoplasmose, *H. capsulatum*, surtos de doença, diagnóstico.

Abstract

Introduction: Outbreaks of histoplasmosis occur due to exposure to a common source with high concentrations of conidia. In general, they are associated with occupational or recreational activities. The hospitalization of two individuals with clinical signs suggestive of acute pulmonary histoplasmosis prompted serological investigation of the other individuals who participated in the visit to the abandoned mine and cave. **Methods and Results:** Using double immunodiffusion (ID), we observed reactivity to *H. capsulatum* antigen in 88,4% of cases at the first collection. Among the reactive samples, antibody titers ranged from neat (undiluted) to 128. On the other hand, evaluation of the samples by *immunoblotting* revealed 100% reactivity to both H and M fractions, serological markers of histoplasmosis and indicators of acute pulmonary infection. **Conclusions:** This study highlights the importance of serological assays, particularly *immunoblotting*, in the early diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis, especially in cases lacking reactivity by double immunodiffusion and in the absence of mycological confirmation.

Keywords: histoplasmosis, *H. capsulatum*, disease outbreaks, diagnosis.

Introdução

A histoplasmose clássica (HP) é uma micose sistêmica e endêmica causada pelo fungo termodimórfico *Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum*). A enfermidade apresenta ampla distribuição geográfica, com casos descritos nos seis continentes do globo terrestre.¹⁻³

No Brasil, apresenta alta prevalência entre as micoses endêmicas; entretanto, assim como as demais infecções causadas por outras espécies fúngicas patogênicas, o fato de não ser doença de notificação compulsória torna extremamente difícil o mapeamento de sua real magnitude no território nacional.^{4,5} Sua incidência tem sido demonstrada pela observação de casos autóctones tanto isolados quanto em surtos localizados e, com menor frequência, por meio da realização de inquéritos epidemiológicos empregando-se o teste cutâneo de histoplasmina.⁶ Segundo Guimarães et al.,⁷ as regiões Sudeste, Centro-Oeste e Norte do país apresentaram, em inquéritos epidemiológicos, as maiores taxas de positividade em teste cutâneo: de 3,0 a 93,2%, de 4,4 a 63,1% e de 12,8 a 43,4% respectivamente. Posteriormente, Almeida et al.,⁸ em revisão sistemática, relataram que os estados do Amapá, Ceará, Mato Grosso e Pará apresentaram a maior média de positividade no teste cutâneo de histoplasmina. Surtos ou microepidemias de HP têm sido relatados desde 1958, com casos registrados nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Mato Grosso, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Minas Gerais e Distrito Federal, entre outros, sendo a maioria deles relacionada a visitas a locais habitados por morcegos.^{4,8-15}

A instalação do processo infeccioso ocorre como consequência da inalação de microconídios aerossolizados presentes nos ambientes, especialmente naqueles com quantidade abundante de excretas de morcegos e aves, como os encontrados em cavernas, grutas, galinheiros, celeiros, sótãos, porões, casas, minas e construções abandonadas.^{1-3,14} A micose apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas, que variam de infecção pulmonar assintomática a infecção disseminada grave com envolvimento do sistema nervoso central.^{1,16} Para a maioria das pessoas, o processo infeccioso por *H. capsulatum* não resulta em doença clínica. A doença sintomática ocorre em uma proporção muito pequena de pessoas infectadas, segundo os dados derivados de testes cutâneos realizados em grandes populações de pessoas saudáveis.¹⁶

O diagnóstico definitivo da doença baseia-se na identificação do agente etiológico por processos histológicos, pelo exame a fresco e/ou pelo isolamento do fungo em cultura.^{1,2,16} Apesar de tais métodos encontrarem-se bem estabelecidos, eles apresentam algumas desvantagens, dentre as quais o tempo necessário para o crescimento do patógeno, o desempenho analítico variável e a necessidade de treinamento e infraestrutura laboratorial especializada para a contenção biológica do *H. capsulatum*.^{1,2,17,18}

Diante do exposto, a pesquisa de anticorpos circulantes anti-*H. capsulatum* atua como ferramenta fundamental no diagnóstico presuntivo desta patologia.¹⁹ A imunodifusão dupla em gel de agarose (ID) é a técnica sorológica mais utilizada para o diagnóstico da HP pulmonar aguda,¹ por ser de fácil execução e oferecer baixo custo operacional, apresentar alta especificidade (90-100%) e valores preditivos próximos de 100%, enquanto sua sensibilidade fica em torno de 70 a 100%.^{19,23} Outro ensaio sorológico que pode ser utilizado é o *immunoblotting*, com sensibilidade de 95% e especificidade de 94%.¹⁹⁻²³

Este trabalho teve como objetivo principal a comprovação de um surto de histoplasmose em um grupo de 22 universitários, dois pós-graduandos e dois professores, por meio da pesquisa de anticorpos circulantes anti-*H. capsulatum*, na ausência de evidências micológicas.

Métodos

Amostras de soro

Foram avaliadas amostras de soro de 22 graduandos, dois pós-graduandos e dois professores, dias após participarem de atividade de campo na Mina de Canoas, localidade de João Pessoa, nas proximidades de Adrianópolis, estado do Paraná, no dia 09 de maio de 2024, e na Caverna do Petar, cidade de Itaoca, Vale do Ribeira, estado de São Paulo, no dia 10 de maio de 2024.

Intervalo entre coletas de amostras

Foram analisadas 56 amostras de soro, distribuídas conforme o tempo de coleta, a saber: 1ª coleta: aproximadamente 30 dias pós-exposição (25/26, 96% participantes); 2ª coleta: aproximadamente 60 dias pós-exposição (19/26; 73%); 3ª coleta: aproximadamente 90 dias pós-exposição (11/26, 42%); e 4ª coleta: aproximadamente 120 dias pós-exposição (1/26, 4%).

Definição de caso provável de histoplasmose

Considerou-se caso provável de histoplasmose o indivíduo que, após exposição comum documentada (visita à mina e à caverna em 09 e 10/05/2024, respectivamente) apresentou: a) sintomas clínicos compatíveis com histoplasmose pulmonar aguda e/ou b) reatividade sorológica, por imunodifusão dupla e/ou *immunoblotting*, para *H. capsulatum* verificada em amostras coletadas até 90 dias após a exposição.

Pesquisa de anticorpos circulantes anti-*H. capsulatum*

Ensaio de imunodifusão dupla em gel de agarose (ID)

O ensaio de imunodifusão dupla foi realizado de acordo com o método de Ouchterlony²⁴ modificado. Lâminas de vidro foram cobertas primeiramente com 1,0mL de ágar a 1% (p/v) e levadas à estufa a 60°C para secarem por 24 horas. Na sequência, foram recobertas com 3,0mL de agarose tipo II a 1% (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, EUA) diluídos em uma solução salina tamponada de pH 6,9, contendo 0,4% de citrato de sódio e 7,5% de glicina. Antígenos de *H. capsulatum* (10µL) foram colocados no poço central, enquanto os soros controle positivo e dos pacientes (10µL) foram adicionados nos poços circundantes. As lâminas foram incubadas em uma câmara úmida à temperatura ambiente por 48 horas. Em seguida, foram lavadas com solução salina, com várias trocas ao longo de um período de 24 horas. As lâminas foram secas e coradas com 0,4% de azul brilhante de Coomassie R-250® (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, EUA) em uma mistura de etanol-ácido acético e água como solvente.

O padrão de reatividade foi determinado de acordo com a presença ou não de linhas de precipitação. A intensidade dos níveis séricos de anticorpos foi adaptada de Moreto,²⁵ a saber: a) baixo: soro não diluído (puro) a soro diluído a 1:4, b) moderado: soro diluído 1:8 a soro diluído a 1:16 e c) elevado: soro com diluição maior ou igual a 1:32.

Ensaio de *immunoblotting*

O ensaio de *immunoblotting* foi realizado segundo Passos et al.²¹ Após a eletrotransferência do antígeno de *H. capsulatum* do gel de poliacrilamida para a membrana de nitrocelulose (0,22µm, Bio-Rad Laboratories, Inc, Germany), as membranas foram bloqueadas com PBS-T-BSA 1%, à temperatura ambiente, por 60 minutos. As membranas de nitrocelulose contendo antígeno de *H. capsulatum* imobilizado foram cortadas verticalmente, colocadas em canaletas e incubadas com 2,0mL de amostra de soro teste e soro controle-positivo, ambos diluídos na proporção de 1:100 em tampão PBS-T-BSA 1%, à temperatura ambiente e sob agitação constante por duas horas. Finalizado o período de incubação, as fitas de nitrocelulose foram lavadas seis vezes, por dez minutos cada, em solução PBS-T 0,1%. Posteriormente, as membranas foram incubadas com 2,0mL de anti-IgG humana conjugada à peroxidase (Sigma-Aldrich Co. St. Louis, Mo, USA), diluídos a 1:2.000 em solução PBS-T-BSA 1%, sendo mantidas por uma hora e 30 minutos sob agitação constante, à temperatura ambiente, protegidas da luz e em seguida novamente lavadas como descrito anteriormente. A reação foi revelada empregando-se solução de 4-cloro-1-naftol (Sigma-Aldrich Co. St. Louis, Mo, USA) e o bloqueio foi feito por lavagens sucessivas em água destilada.

Antígeno de *H. capsulatum*

Para a produção de antígenos, seguimos o protocolo proposto por Freitas et al.²⁶ Resumidamente, células miceliais do isolado 200 de *H. capsulatum* foram cultivadas em meio sólido Sabouraud-dextrose (Difco Laboratories, Detroit, MI, EUA) a 27°C durante 33 dias. Após o período de incubação, as culturas foram tratadas com uma solução aquosa de timerosal-borato 1:5.000 (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO, EUA) e incubadas à temperatura ambiente por 24h. Ao fim desta etapa, os sobrenadantes foram filtrados através de papel Whatman® nº 1 (Whatman, Brentford, Reino Unido). As soluções de antígeno foram concentradas dez vezes por meio de liofilização. Após a dosagem de proteína usando-se o método de Bradford, as preparações antigênicas foram armazenadas a -20°C até o uso.

Análise estatística

A análise estatística dos títulos de anticorpos anti-*H. capsulatum* obtidos nas diferentes coletas foi realizada utilizando-se o software GraphPad Prism 10.4.x (GraphPad Prism® Software, San Diego, CA, EUA).

O teste Qui-quadrado de Pearson foi aplicado em dois contextos distintos: i) para avaliar a associação entre a presença de sintomas e a reatividade sorológica, e ii) para comparar as proporções de indivíduos reagentes nas diferentes coletas sorológicas (aproximadamente 30, 60, 90 e 120 dias após a exposição).

Embora os testes sejam metodologicamente iguais, os objetivos analíticos foram distintos: no primeiro buscou-se verificar uma possível associação entre variáveis clínicas e laboratoriais; no segundo, avaliar alterações na frequência de positividade ao longo do tempo.

Para se comparar os títulos sorológicos entre a primeira e segunda coletas, empregou-se o Teste de Wilcoxon para amostras pareadas, adequado a dados não paramétricos e amostras relacionadas. Já a comparação dos títulos entre as três coletas foi realizada pelo Teste de Friedman, indicado para medidas repetidas com distribuição não paramétrica.

O nível de significância adotado para todas as análises foi de 5% ($p < 0,05$).

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Adolfo Lutz (CAAE no 91110625.7.0000.0059/2025; Parecer no. 7.786.237/2025 de 2025).

Resultados

Cinquenta e quatro por cento (14/26) dos pacientes eram do sexo masculino e 46% (12/26), do feminino. A faixa etária variou de 20 a 62 anos, com mediana de 26 anos. Em relação à cor da pele, 84,6% (22/26) declararam-se brancos, 11,5% (3/26), pardos e 4% (1/26), pretos (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas dos indivíduos que visitaram a Mina de Canoas (PR) e a Caverna do Petar (SP) em maio de 2024

Variáveis	N
Sexo	
Masculino	14
Feminino	12
Raça/cor	
Branca	22
Parda	3
Preta	1
Escolaridade	
Ensino superior completo	4
Graduando	22
Idade	Mediana (min-máx)
Anos	26 (20-62)

Fonte: elaborada pelos autores.

Do total de pacientes avaliados, 27% (7/26) afirmaram ser assintomáticos enquanto 73% (19/26) relataram múltiplos sintomas, sendo os mais citados: cefaleia (50%), dor torácica (34,6%), febre (30,7%), mialgia (26,9%), e náusea e tosse seca (11,5%) ([Tabela 2](#)).

Tabela 2. Sintomas relatados pelos pacientes compatíveis com as manifestações clínicas de histoplasmose pulmonar aguda

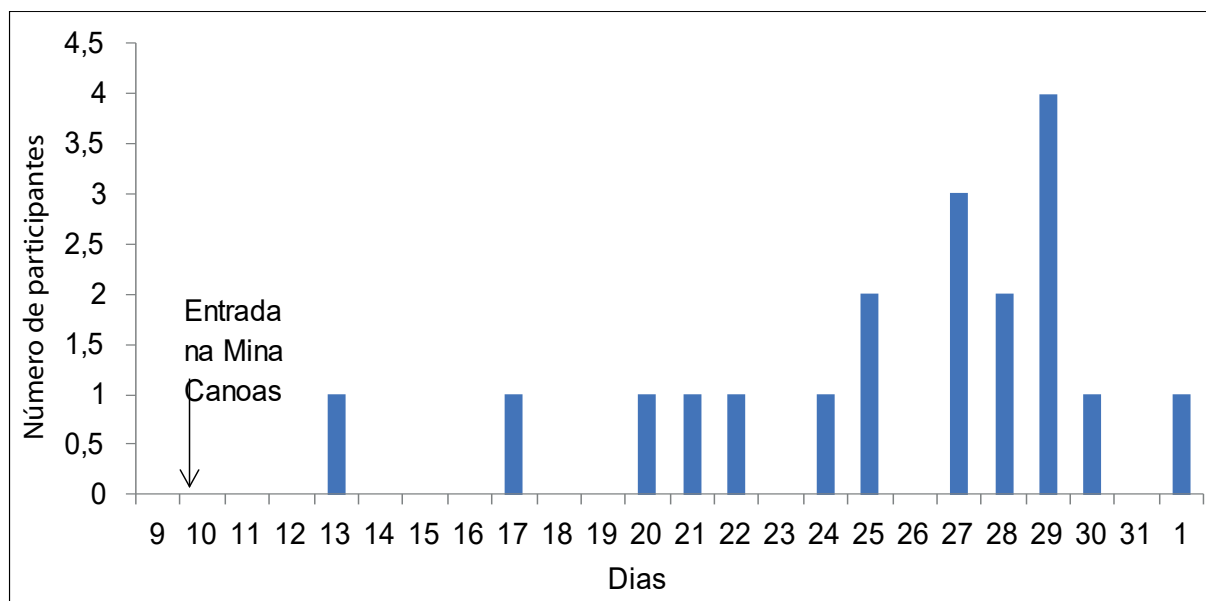
Sintoma (n=26)	n	%
Cefaleia	13	50
Dor Torácica	9	34,6
Febre	8	30,7
Mialgia	7	26,9
Cansaço	5	19,2
Dispneia	3	11,5
Tosse Seca	3	11,5
Náusea	3	11,5
Diarreia	2	7,7
Dor ao Respirar	2	7,7
Dor Abdominal	1	3,8
Vômito	1	3,8
Coriza	1	3,8
Desconforto Torácico	1	3,8
Sudorese Noturna	1	3,8
Tontura	1	3,8
Dor de Estômago	1	3,8
Fraqueza	1	3,8
Assintomáticos	7	27

Fonte: elaborada pelos autores.

Oito por cento (2/26) dos indivíduos foram hospitalizados e 92% (24/26) foram acompanhados ambulatorialmente; sessenta e nove por cento (18/26) dos indivíduos fizeram uso de itraconazol como medicação antifúngica.

Considerando o dia 09 de maio de 2024 como a data de primeira exposição do grupo ao *H. capsulatum*, pôde-se observar que um paciente relatou sintomas quatro dias após a entrada na Mina Canoas. Por outro lado, a maioria dos pacientes relatou início dos sintomas a partir do 25º dia de exposição ([Gráfico 1](#)).

Gráfico 1. Curva epidêmica, considerando-se a primeira exposição dos pacientes ao *H. capsulatum* no dia 09/05/2024 após visita a Mina Canoas, Paraná, Brasil



Fonte: elaborada pelos autores.

Dada a ausência de coleta de material para a realização dos ensaios micológicos (exame direto e/ou cultura), o diagnóstico presuntivo da micose foi realizado por ensaios sorológicos. Observou-se, por imunodifusão dupla, que 88,4% (23/26) dos indivíduos que tiveram suas amostras avaliadas aproximadamente 30 dias pós-exposição apresentaram reatividade e 11,5% (3/26) não apresentaram reatividade sorológica frente à preparação antigênica de *H. capsulatum*.

Na segunda coleta, realizada em 73% (19/26) dos indivíduos, verificou-se que 89,4% (17/19) apresentaram reatividade sorológica.

Na terceira coleta, realizada em 42,3% (11/26) dos indivíduos, observou-se que 82% (9/11) reconheceram a preparação antigênica de *H. capsulatum*.

Apenas um paciente realizou a quarta coleta, apresentando reatividade apenas com a amostra não diluída ([Tabela 3](#)).

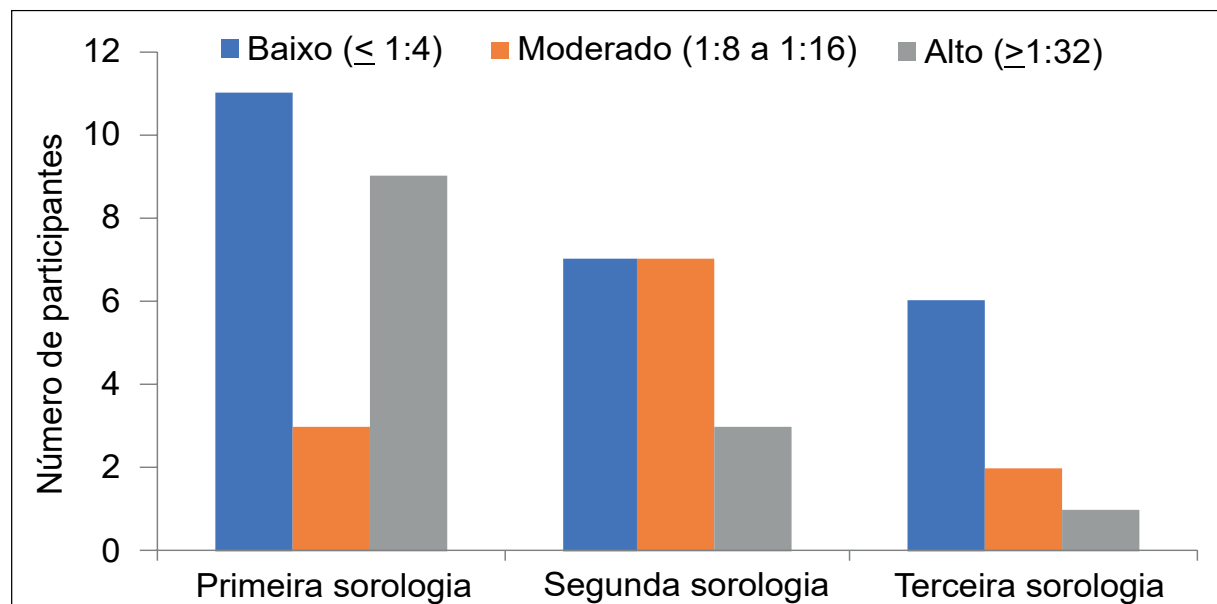
A análise pelo teste Qui-quadrado não revelou associação estatisticamente significativa entre a presença de sintomas e a reatividade sorológica ($p>0,05$).

Entre as amostras reagentes por ID, observou-se que o título de anticorpos circulantes variou de puro (não diluído) a 128 ([Tabela 3](#) e [Gráfico 2](#)). Com base nos critérios adaptados de Moreto²⁵ para a classificação da intensidade de títulos de anticorpos séricos, observou-se que, na primeira coleta, 11 indivíduos apresentaram títulos baixos

($\leq 1:4$); três, títulos moderados ($1:8$ a $1:16$); e nove, títulos elevados ($\geq 1:32$). Na segunda coleta, sete indivíduos mantiveram títulos baixos, sete apresentaram títulos moderados e três, títulos elevados. Já na terceira coleta, houve aumento de indivíduos com títulos baixos ($n=6$), apenas dois com títulos moderados e um com título elevado (Gráfico 2 e [Tabela 3](#)).

A análise estatística não revelou diferenças significativas entre os títulos das primeira e segunda coletas (teste de Wilcoxon, $p=0,374$), tampouco entre as três coletas (teste de Friedman, $p=0,286$; teste Qui-quadrado, $p=0,368$). Esses dados sugerem estabilidade nos títulos de anticorpos ao longo do tempo, sem tendência significativa de aumento ou redução. Tal achado pode refletir resposta imune persistente, variabilidade individual ou limitações amostrais.

Gráfico 2. Distribuição dos níveis de anticorpos circulantes anti-*H. capsulatum* nas três avaliações sorológicas segundo categoria de reatividade (baixa, moderada e alta)



Fonte: elaborada pelos autores.

A fim de confirmarmos a ausência de reatividade sorológica em três indivíduos, empregamos uma metodologia mais sensível (*immunoblotting*), observando que, além destas, 100% (26/26) das amostras avaliadas apresentaram reatividade sorológica para *H. capsulatum* ([Gráfico 3](#)).

Entre os reagentes, 88,4% (23/26) reconheceram as frações H e M, indicando infecção aguda, e 4% (1/26) reconheceram apenas a fração M, comprovando a exposição ao patógeno ([Gráfico 4](#)). Quarenta e seis por cento (12/26) dos pacientes com reatividade sorológica foram acompanhados pelo Laboratório de Imunodiagnóstico das Micoses ([Tabela 3](#)).

Em relação aos três pacientes com ausência de reatividade sorológica por ocasião da avaliação da primeira amostra de soro, um indivíduo apresentou soroconversão, inclusive com um título elevado de anticorpos (128), e os outros dois não tiveram as amostras avaliadas nas coletas subsequentes (Tabela 3).

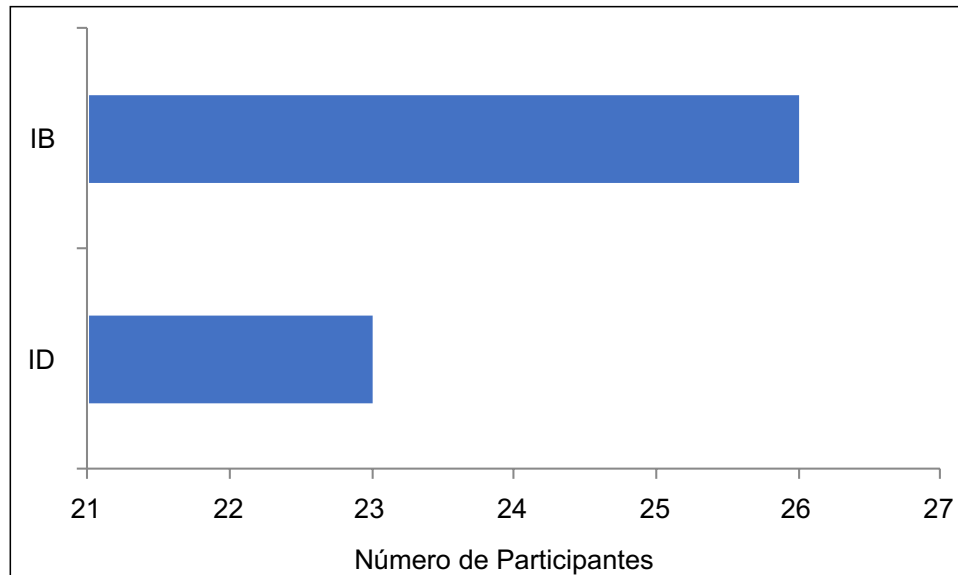
Tabela 3. Seguimento sorológico, por imunodifusão dupla, dos pacientes com suspeita clínica de histoplasmose

Ensaio de Imunodifusão Dupla em Gel de Agarose (título dos anticorpos circulantes)				
Pacientes	1ª Sorologia	2ª Sorologia	3ª Sorologia	4ª Sorologia
1	Não Reagente	**	**	**
2	**	2	**	**
3	16	16	Puro	**
4	2	2	**	**
5	4	8	**	**
6	128	4	2	Puro
7	Puro	8	Não Reagente	**
8	4	16	32	**
9	128	Puro	Puro	**
10	64	16	2	**
11	64	8	16	**
12	64	64	16	**
13	8	**	**	**
14	Não Reagente	128	2	**
15	64	**	**	**
16	2	**	**	**
17	4	2	**	**
18	Não Reagente	**	**	**
19	4	**	**	**
20	4	Não Reagente	**	**
21	4	16	**	**
22	64	**	**	**
23	4	Não Reagente	**	**
24	16	32	2	**
25	2	4	Puro	**
26	64	32	Não Reagente	**

Fonte: elaborada pelos autores.

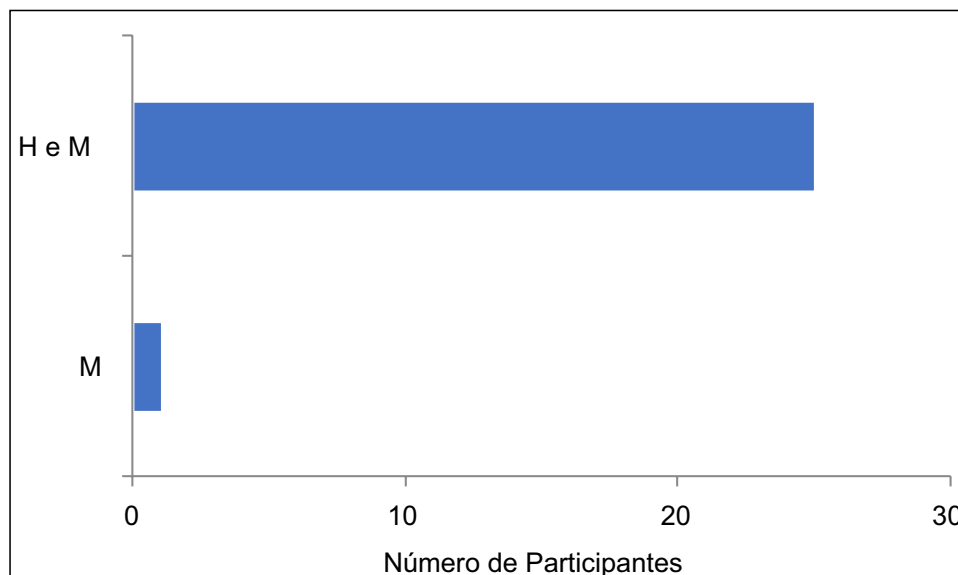
**Não realizado; Puro: soro não diluído.

Gráfico 3. Desempenho dos ensaios de imunodifusão dupla (ID) e *immunoblotting* na detecção de anticorpos circulantes anti-*H. capsulatum* da primeira amostra de soro dos pacientes com suspeita de infecção por *H. capsulatum*



Fonte: elaborada pelos autores.

Gráfico 4. Reconhecimento por *immunoblotting* dos marcadores sorológicos da histoplasmose na pesquisa de anticorpos circulantes da primeira amostra de soro dos pacientes com suspeita de infecção por *H. capsulatum*



Fonte: elaborada pelos autores.

Discussão

H. capsulatum causa micose sistêmica endêmica que depende da suscetibilidade do hospedeiro, da quantidade e frequência das partículas infectantes inaladas e do grau de virulência do agente etiológico.²⁷ O patógeno cresce particularmente bem em matéria orgânica enriquecida com excrementos de pássaros ou morcegos. A perturbação ambiental dos habitats de *Histoplasma* está intimamente relacionada à ocorrência de surtos ou microepidemias de histoplasmose. Esses surtos geralmente estão associados a atividades de trabalho, como construção de estradas, limpeza de parques, galinheiros ou viveiros de aves e demolição de prédios, ou recreativas, como visitas a cavernas ou grutas e outras atividades ligadas ao ecoturismo.²⁸⁻³⁰

No presente estudo, 73% dos participantes relataram múltiplos sintomas, sendo a cefaleia a manifestação clínica apontada com maior frequência, seguida pela febre; esses achados são consistentes com os descritos por Alves et al.¹⁵ ao investigarem um surto de HP ocorrido em 2017, em Brazilândia, Distrito Federal. Por outro lado, 27% dos participantes deste estudo se declararam assintomáticos, refletindo possivelmente estarem com imunidade melhor do que os demais integrantes do grupo.

De acordo com a literatura, as manifestações clínicas da infecção aguda causada por *H. capsulatum* surgem de uma a três semanas após a inalação das formas infectantes, no entanto um dos indivíduos relatou sintomas apenas quatro dias após as visitas à Mina Canoas e à Caverna Petar. Tal antecipação do quadro clínico pode ser explicada por diferentes fatores, como imunossupressão pré-existente, elevada virulência do patógeno, elevada carga de conídio inalado, tempo prolongado de exposição ou, ainda, um episódio de reinfecção, o que poderia reduzir o tempo de incubação para 3 a 7 dias.³¹ É importante destacar que, neste estudo, não foram realizadas coletas de amostras clínicas visando à realização de exames micológicos diretos, histopatológicos ou de culturas, métodos fundamentais para o diagnóstico definitivo desta micose; a única abordagem laboratorial empregada foi a pesquisa de anticorpos circulantes anti-*H. capsulatum*, por imunodifusão dupla (ID), com o objetivo de avaliar o possível contato do grupo com o agente etiológico.

Diferentemente dos estudos de Olivera et al.¹² e Rocha-Silva et al.,¹⁴ que, ao avaliarem sorologicamente indivíduos que tiveram contato com fezes de morcego, não conseguiram detectar a presença de anticorpos circulantes, neste estudo observou-se um alto percentual de reatividade, por imunodifusão dupla, das amostras de soro avaliadas aproximadamente 30 dias pós-exposição ao agente causal da micose. Observou-se que 88,4% dos indivíduos apresentaram reatividade e 11,6% (3/26) ausência de reatividade sorológica frente à preparação antigênica de *H. capsulatum*, sendo que os títulos de anticorpos circulantes entre os reagentes variaram de puro (não diluído) a 128. O percentual de reatividade e os títulos observados neste estudo foram superiores aos registrados em 2008 pelo mesmo

laboratório, quando apenas um indivíduo, dentre 39 expostos durante visita a uma caverna no município de Arapeí (SP), apresentou reatividade sorológica com título de 4.⁹ Cury et al.³² ao investigarem um surto de histoplasmose em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, também observaram títulos baixos de anticorpos (não diluído a 4).

O ensaio de *immunoblotting* confirmou que todos os integrantes do grupo avaliados estavam com a doença em atividade, visto que todos reagiram frente aos marcadores sorológicos, ou seja, frações H e M, indicadores de infecção aguda. Resultados semelhantes foram demonstrados por Passos et al.²¹ ao utilizarem o ensaio de *immunoblotting* na investigação da microepidemia de Arapeí, verificando que 51% dos soros reagiram frente às frações H e M, 11% frente à fração M, 34% apresentaram ausência de reatividade frente às frações H e/ou M e um (3%) indivíduo não foi avaliado por insuficiência de material. Erkens et al.³³ também relataram a presença de anticorpos circulantes da classe IgG anti-*H. capsulatum*, empregando a técnica de *immunoblotting*, em cinco dos oito pesquisadores que realizaram trabalho de campo em Cuba, estudando os hábitos de morcegos.

A combinação dos resultados obtidos por imunodifusão dupla e *immunoblotting* permite afirmar com elevado grau de certeza que os participantes deste estudo estiveram expostos ao patógeno nos ambientes visitados, desenvolvendo quadro compatível com histoplasmose pulmonar aguda. Na ausência de métodos micológicos confirmatórios, os ensaios sorológicos, especialmente quando incluem coletas pareadas (fase aguda e convalescente), são ferramentas valiosas para o diagnóstico presuntivo da histoplasmose, principalmente em casos leves, conforme demonstrado por Huhn et al.³⁴

Esse estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Em primeiro lugar, a ausência de exames micológicos convencionais, como exame direto e cultura, impossibilitou a confirmação definitiva dos casos. Em segundo, não foram realizadas coletas e análises ambientais, o que impediu a identificação da fonte exata de exposição ao patógeno. Também houve perdas no seguimento sorológico, com apenas 46% dos participantes completando a terceira coleta, o que limitou a análise longitudinal dos títulos dos anticorpos. Da mesma forma, o fato de um participante ter realizado a quarta coleta impossibilitou a análise estatística deste ponto adicional. Outros fatores que podem ter influenciado a variabilidade dos títulos sorológicos incluem a ausência de informações detalhadas sobre comorbidades, estado imunológico e intensidade de exposição aos propágulos fúngicos. Apesar das limitações, os achados desse estudo reforçam a importância dos ensaios sorológicos, especialmente do *immunoblotting*, como ferramenta diagnóstica valiosa na elucidação de surtos de histoplasmose, sobretudo quando a informação micológica não é viável.

Do ponto de vista da saúde pública, recomenda-se fortemente a adoção de medidas de prevenção em áreas de risco. Visitantes de cavernas e profissionais envolvidos em atividades associadas devem utilizar equipamentos de proteção individual (EPIs) adequados, como máscaras, luvas, toucas descartáveis, proteção para os sapatos (propés) e vestimentas protetoras, que devem ser corretamente descartados após uso único. Além disso, deve-se evitar levar as mãos à boca, nariz ou olhos, assim como consumir água de minas e nascentes ou se alimentar e acampar no interior das cavernas. A coleta de solo, rochas, plantas ou animais, exceto para fins científicos autorizados, também deve ser evitada, uma vez que esses materiais se constituem em potenciais fontes de infecção. Recomenda-se que as unidades de saúde notifiquem casos confirmados ou suspeitos de histoplasmose à vigilância epidemiológica, a fim de permitir a adoção de ações preventivas, como a interdição temporária dos locais contaminados e o reforço de orientações acerca dos riscos associados à exposição ambiental.

Conclusões

Além das implicações diagnósticas, os achados do estudo evidenciam a necessidade de estabelecer protocolos específicos de vigilância, investigação e resposta rápida a surtos de histoplasmose, sobretudo em regiões turísticas como áreas naturais conhecidas por abrigarem morcegos. Para surtos ou microepidemias semelhantes às descritas neste trabalho, recomenda-se a adoção das seguintes ações coordenadas: notificação obrigatória e comunicação imediata mesmo quando o diagnóstico é presuntivo, investigação epidemiológica ativa, coleta e análise de amostras clínicas, medidas de contenção e controle ambiental, educação em saúde, prevenção e monitoramento clínico e sorológico pós-exposição dos indivíduos expostos por pelo menos 6 a 8 semanas, com coletas seriadas para detecção de soroconversão ou elevação de títulos.

Por fim, a integração entre saúde, meio ambiente e turismo é essencial para mitigar os riscos associados à histoplasmose bem como a outras micoses de origem ambiental. Esse estudo demonstra a relevância de estratégias diagnósticas sorológicas, especialmente o uso de *immunoblotting*, em cenários de surto onde métodos micológicos não são viáveis, e reforça a necessidade de políticas de vigilância específicas para micoses endêmicas negligenciadas no Brasil.

Referências

1. Azar MM, Loyd JL, Relich RF, Wheat LJ, Hage CA. Current Concepts in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Histoplasmosis Syndromes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(1):13-30. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1698429>.
2. Toscanini MA, Nusblat AD, Cuestas ML. Diagnosis of histoplasmosis: current status and perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2021;105(5):1837-59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11170-9>.
3. Galgiani JN, Kauffman CA. Coccidioidomycosis and Histoplasmosis in Immunocompetent Persons. *N Engl J Med*. 2024;390(6):536-47. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2306821>.
4. Giacomazzi J, Baethgen L, Carneiro LC, Millington MA, Denning DW, Colombo AL, Pasqualotto AC; Association With The LIFE Program. The burden of serious human fungal infections in Brazil. *Mycoses*. 2016; 59(3):145-50. DOI: <https://doi.org/10.1111/myc.12427>.
5. Caterino-de-Araujo A, Campos KR, Alves IC, Vicentini AP. HTLV-1 and HTLV-2 infections in patients with endemic mycoses in São Paulo, Brazil: A cross-sectional, observational study. *Lancet Reg Health Am*. 2022 29;15:100339. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100339>.
6. Santos MCP e Pedrosa CMS. Inquérito epidemiológico com histoplasmina e paracoccidioidina em Arapiraca – Alagoas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1990;23(4):213-5. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86821990000400006>.
7. Guimarães AJ, Nosanchuk JD, Zancopé-Oliveira RM. Diagnosis of Histoplasmosis. *Braz J Microbiol*. 2006;37(1):1-13. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1517-83822006000100001>.
8. Almeida MA, Almeida-Silva F, Guimarães AJ, Almeida-Paes R, Zancopé-Oliveira RM. The occurrence of histoplasmosis in Brazil: A systematic review. *Int J Infect Dis*. 2019;86:147-56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.07.009>.
9. Vicentini AP, Kohara VS, Passos AN, Feliciano RS, Barreto LC, Freitas RS, et al. Microepidemia de histoplasmose no município de Arapeí, São Paulo. *BEPA*. 2008;5(58):4.
10. Martins EML, Marchiori E, Damato SD, Pozes AS, Silva ACG, Dalston M. Histoplasmose pulmonar aguda: relato de uma microepidemia. *Radiol Bras*. 2003;36(3):5.
11. Lima HCAV, Barrado JCS, Rocha S, Muniz MV, Braga FF, Millington A et al. Investigação de surto de Histoplasmose após curso de captura de morcegos hematatófagos, Cáceres, Mato Grosso, 2007. *Mostra Nacional de Experiências Bem-sucedidas em Epidemiologia, Prevenção e Controle de Doenças*; Brasília-DF, Brazil 2008.
12. Oliveira FdM, Unis G, Severo LC. Microepidemia de histoplasmose em Blumenau, Santa Catarina. *J Bras Pneumol*. 2006;32:375-8.
13. Unis G, Roesch EW, Severo LC. Histoplasmose pulmonar aguda no Rio Grande do Sul. *J Bras Pneumol*. 2005;31:52-9.

14. Rocha-Silva F, Figueiredo SM, Silveira TT, Assuncao CB, Campolina SS, Pena-Barbosa JP, et al. Histoplasmosis outbreak in Tamboril cave–Minas Gerais state, Brazil. *Med Mycol Case Rep.* 2014;4:1-4.
15. Alves AJS, Figueiredo JA, Millington MA, Segatto TCV, Cardoso AV, Von Glehn M de P, et al. Investigação de surto de Histoplasmose pulmonar aguda entre bombeiros em Brazlândia, Distrito Federal, 2017. *J Health Biol Sci. J Health Biol Sci.* 2021;9(1):1-7.
16. Guerra BT, Almeida-Silva F, Almeida-Paes R, Basso RP, Bernardes JPRA, Almeida MA, Damasceno LS et al. Histoplasmosis Outbreaks in Brazil: Lessons to Learn About Preventing Exposure. *Mycopathologia.* 2020;185(5):881-892. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11046-019-00389-w>.
17. Eichenberger EM Little JS, Baddley JW. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2025;39(1):145-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2024.11.009>.
18. Cáceres DH, Gómez BL, Tobón AM, Chiller TM, Lindsley MD. Evaluation of a Histoplasma antigen lateral flow assay for the rapid diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in Colombian patients with AIDS. *Mycoses.* 2020;63(2):139-44. DOI: <https://doi.org/10.1111/myc.13023>.
19. Alvarado P, Pérez-Rojas Y, Zambrano EA, Gonzatti MI, Roschman-González A. Improved serodiagnosis of histoplasmosis by use of deglycosylated extracellular released antigens of Histoplasma capsulatum. *J Microbiol Methods.* 2020;175:105981. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2020.105981>.
20. Fida M, Misra A, Harring JA, Kubbara A, Theel ES. Histoplasma capsulatum Complement Fixation and Immunodiffusion Assay Sensitivity in Culture-Confirmed Cases of Histoplasmosis: a 10-Year Retrospective Review (2011 to 2020). *J Clin Microbiol.* 2022 19;60(10):e0105722. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.01057-22>.
21. Passos AN, Kohara VS, de Freitas RS, Vicentini AP. Immunological assays employed for the elucidation of an histoplasmosis outbreak in Sao Paulo, SP. *Braz J Microbiol.* 2014;45(4):1357-61. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1517-83822014000400028>.
22. Almeida M de A, Pizzini CV, Damasceno LS, Muniz Mde M, Almeida-Paes R, Peralta RH, Peralta JM et al. Validation of western blot for Histoplasma capsulatum antibody detection assay. *BMC Infect Dis.* 2016 24;16:87. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1427-0>.
23. Almeida-Paes R, Bernardes-Engemann AR, da Silva Motta B, Pizzini CV, de Abreu Almeida M, de Medeiros Muniz M, Dias RAB, Zancopé-Oliveira RM. Immunologic Diagnosis of Endemic Mycoses. *J Fungi (Basel).* 2022 22;8(10):993. DOI: <https://doi.org/10.3390/jof8100993>.
24. Ouchterlony O. Antigen – Antibody reactions in gels. *Acta Path Microbiol Scand.* 1949;26(4):507-15.
25. Moreto TC. Diagnóstico da paracoccidioidomicose em pacientes atendidos em serviços de rotina de hospital universitário [dissertação]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Medicina de Botucatu; 2010.
26. Freitas RS, Kamikawa CM, Vicentini AP. Fast protocol for the production of Histoplasma capsulatum antigens for antibody detection in the immunodiagnosis of histoplasmosis. *Rev Iberoam Micol.* 2018;35(1):27-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.riam.2017.04.004>.

27. Freitas-Xavier RS, Maciel, IAF; Freitas, Teixeira VL, Vicentini AP. Factors interfering with the production of *Histoplasma capsulatum* antigens Rev Inst Adolfo Lutz. 2023;82:e39242. DOI: <https://doi.org/10.53393/rial.2023.v.82.39242>.
28. Benedict K, Mody RK. Epidemiology of Histoplasmosis Outbreaks, United States, 1938-2013. Emerg Infect Dis. 2016;22(3):370-8. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2203.151117>.
29. Calanni LM, Pérez RA, Brasili S, Schmidt NG, Iovannitti CA, Zuiani MF, Negroni R, Finkelievich J, Canteros CE. Brote de histoplasmosis en la provincia de Neuquén, Patagonia Argentina. Rev Iberoam Micol. 2013;30(3):193-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.riam.2012.12.007>.
30. Diaz JH. Environmental and Wilderness-Related Risk Factors for Histoplasmosis: More Than Bats in Caves. Wilderness & Environmental Medicine. 2018;29(4):531-40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wem.2018.06.008>.
31. Rossini TF, Goulart LS. Histoplasmose clássica: Revisão. RBAC. 2006;38(4):275-79. Disponível em: https://lume-re-demonstracao.ufrgs.br/atlasmicologia/files/Link_Caso_16.pdf.
32. Cury GC, Diniz Filho A, Cruz AGdCe, Hobaika ABdS. Surto de histoplasmose em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2001;34:483-6.
33. Erkens K, Lademann M, Tintelnot K, Lafrenz M, Kaben U, Reisinger EC. Histoplasmosis group disease in bat researchers returning from Cuba. Dtsch Med Wochenschr. 2002;127(1-2):21-5. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2002-19428>.
34. Huhn GD, Austin C, Carr M, Heyer D, Boudreau P, Gilbert G, Eimen T, Lindsley MD, Cali S, Conover CS, Dworkin MS. Two outbreaks of occupationally acquired histoplasmosis: more than workers at risk. Environ Health Perspect. 2005;113(5):585-9. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.7484>.

Contribuição dos autores

Todos os autores participaram ativamente da coleta de dados, elaboração e revisão final do manuscrito. Camila Mika Kamikawa Boldo, Plinio Trabasso, Rose Clélia Grion Trevisane, Maria Helena Postal Pavan, Edite Kazue Taninaga e Adriana Pardini Vicentini: concepção e delineamento das análises laboratoriais; análise crítica e interpretação dos resultados obtidos. Camila Mika Kamikawa Boldo, Plinio Trabasso, Rose Clélia Grion Trevisane, Maria Helena Postal Pavan, Edite Kazue Taninaga e Adriana Pardini Vicentini: análise crítica e interpretação dos resultados obtidos e elaboração da redação. Camila Mika Kamikawa Boldo e Josefa Maria da Hora Silva e Lima: realização dos ensaios sorológicos, tabulação dos dados. Hamilton Bertan, Inajara de Cassia Guerreiro, Mayara de Freitas Pereira: responsáveis pelas entrevistas dos indivíduos, coleta de amostras. Todos os autores foram responsáveis pela revisão e aprovação final do texto. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

Preprint

O manuscrito não foi previamente publicado em servidores preprint.

Aprovação dos autores

Os autores participaram efetivamente do trabalho, aprovam a versão final do manuscrito para publicação e assumem total responsabilidade por todos os seus aspectos, garantindo que as informações sejam precisas e confiáveis.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse de natureza política, comercial e financeira no manuscrito.

Financiamento

Os autores declaram que não houve fontes de financiamento.

Artigo original

Análise da efetividade do uso de coleiras impregnadas com inseticida a 4% para o controle da Leishmaniose Visceral em Mariápolis (SP)

Analysis of the effectiveness of using collars impregnated with 4% insecticide to control visceral leishmaniasis in Mariápolis (SP)

Osias Rangel^[2], Keuryn Alessandra Mira Luz Requena^[1], Tania Mara Tomiko Suto^[1], Rosemari Suto^[3], Luciana Teramossi Rodrigues Rocha^[4], Katia Denise Saraiva Bresciani^[1], Susy Mary Perpetuo Sampaio^[2], Lilian Aparecida Colebrusco Rodas^[2]

^[1]Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[2]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Pasteur, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[3]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[4]Secretaria Municipal de Saúde, Mariapolis, São Paulo, Brasil

Autor para correspondência

Osias Rangel

E-mail: orangel@pasteur.saude.sp.gov.br

Instituição: Instituto Pasteur (IP)

Endereço: Rua São Carlos, 546, Vila Industrial CEP: 13035-420. Campinas, São Paulo, Brasil

Como citar

Rangel O, Requena KAML, Oliveira MT, Suto TMT, Suto R, Rocha LTR et al. Análise da efetividade do uso de coleiras impregnadas com inseticida a 4% para o controle da Leishmaniose Visceral em Mariápolis (SP). BEPA, Bol. epidemiol. paul. 2025; 22: e41585. DOI: <https://doi.org/10.57148/bepa.2025.v.22.41585>

Primeira submissão: 30/04/2025 • Aceito para publicação: 08/10/2025 • Publicação: 29/10/2025

Editora-chefe: Regiane Cardoso de Paula

Resumo

Objetivo: Relatar a efetividade da incorporação de coleiras impregnadas com deltametrina a 4% nos cães para o controle da leishmaniose visceral em Mariápolis, São Paulo (SP) Analisar a abundância de *Lutzomyia longipalpis* no ambiente domiciliar no período de encoleiramento neste município. **Métodos:** Estudo de intervenção comunitária entre agosto de 2022 e novembro de 2024 com encoleiramentos semestrais de cães. A efetividade da intervenção foi analisada através da positividade dos cães entre os ciclos de encoleiramento em modelo de regressão; abundância do vetor e frequência de casos humanos também foram avaliadas. As coletas dos vetores foram realizadas manualmente nas residências, com armadilhas de isca luminosa e armadilha de Shannon. **Resultados:** Foram realizados três inquéritos caninos com as respectivas positivities: 13,36% (58/434); 10,62% (48/452); 3,85% (15/ 390). A Razão de Prevalência (RP) revelou média de 71% de efetividade significativa no quinto ciclo e terceiro inquérito. A média geral de *Lu. longipalpis* no peridomicílio foi de 6,1 indivíduos. A RP não revelou mudanças significativas na abundância do vetor no período estudado. **Discussão:** O uso de coleiras com inseticida nos cães em Mariápolis mostrou ser eficaz na redução da infecção por leishmaniose visceral canina, estando de acordo com outros estudos desenvolvidos com coleiras. A não redução da abundância de *Lu. longipalpis* durante o período de encoleiramento requer outras estratégias complementares para o controle do vetor. **Conclusão:** O uso de coleiras com inseticida deltametrina a 4% foi eficaz para o controle da LVC em Mariápolis. A abundância de *Lu. longipalpis* não revelou mudanças significativas no período de encoleiramento.

Palavras-Chave: leishmaniose visceral, cães, coleiras impregnadas, *lutzomyia longipalpis*.

Abstract

Objective: To report the effectiveness of incorporating collars impregnated with 4% deltamethrin in dogs to control visceral leishmaniasis in Mariápolis, Sao Paulo (SP) To analyze the abundance of *Lutzomyia longipalpis* in the home environment during the period fitted dog collars in this municipality. **Methods:** Community intervention study between August 2022 and November 2024, during which time dogs received collars every six months. The effectiveness of the intervention was analyzed through the positivity survey of dogs between the cycles in which collars were put in them. The results were fitted in a regression model, and vector abundance and frequency of human cases were also evaluated. Vector collections were carried out manually in homes, with light traps and Shannon traps. **Results:** Three canine surveys were carried out with respective prevalence: 13.36% (58/434); 10.62% (48/452); 3.85% (15/390). The Prevalence Ratio (PR) revealed an average of 71% of significant effectiveness in the fifth cycle and third survey. The overall average of *Lu. longipalpis* in homes was 6.1 individuals. The PR did not reveal significant changes in vector abundance during the studied period. **Discussion:** The use of collars on dogs in Mariápolis proved to be effective in reducing canine visceral leishmaniasis infection, in agreement with other studies carried out with collars with this objective. Failure to reduce the abundance of *Lu. longipalpis* during the period requires other complementary strategies to control the vector. **Conclusion:** The use of collars with 4% deltamethrin insecticide was effective for controlling CVL in Mariápolis. The abundance of *Lu. longipalpis* did not reveal significant changes during the studied period.

Keywords: visceral leishmaniasis, dogs, impregnated collars, *Lutzomyia longipalpis*.

Introdução

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença parasitária de transmissão vetorial com ampla distribuição geográfica no mundo, tendo no Brasil o protozoário *Leishmania infantum* como agente etiológico, *Lutzomyia longipalpis* (*Lu. longipalpis*) como principal vetor e o cão doméstico (*Canis familiaris*) seu principal reservatório.¹ Em relação ao cão, o Ministério da Saúde (MS), por meio de Nota Técnica 05/2021-CGZV/DEIDT/SVS/MS, estabeleceu diretrizes para a incorporação das coleiras impregnadas com deltametrina a 4% como ferramenta adicional de controle de LV em municípios prioritários.² Estes municípios são selecionados com base em um indicador composto gerado pelas médias e incidências normalizadas de casos do último triênio. Os valores são agregados e estratificados pelo Sistema SisLeish da organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) em baixo, médio, alto, intenso e muito intenso quanto ao risco de transmissão da doença.³ Municípios estratificados como alto, intenso e muito intenso são considerados prioritários para atividades de controle da LV, incluindo a incorporação de coleiras impregnadas com deltametrina a 4%, cujo mecanismo de ação foi demonstrado pela repelência e ação inseticida sobre o vetor.⁴

No estado de (SP), alguns estudos utilizando coleiras impregnadas com deltametrina a 4% foram conduzidos mesmo antes da oficialização dessa estratégia como uma medida de controle coletiva da LV em 2021.^{2,5-8}

Em Andradina (SP), entre outubro de 2002 e outubro de 2004, pesquisas demonstraram a efetividade das coleiras na queda da prevalência canina e na incidência de casos humanos, quando associadas às medidas de controle vigentes.⁵

Em Panorama (SP), o acompanhamento de cães com coleiras impregnadas com deltametrina a 4% e cães vacinados entre agosto de 2012 e janeiro de 2014 revelou que as vacinas não foram suficientes para proteger os cães, enquanto o uso de coleiras apresentou melhor prognóstico para protegê-los.⁶ Entre 2014 e 2015, pesquisas demonstraram, em Votuporanga (SP), correlação positiva entre a diminuição dos casos caninos e os casos humanos analisados entre 2011 e 2016.⁷ Em outra investigação, realizada em Bauru (SP), os resultados revelaram boa efetividade com uso das coleiras impregnadas com deltametrina a 4% para coortes de cães protegidas em relação às coortes de cães-controle.⁸

As análises de interesse nos estudos foram a prevalência da infecção canina e a incidência de casos humanos. Contudo, a abundância do vetor, a adesão da população e as dificuldades operacionais são variáveis importantes para serem analisadas quando há intervenção com coleiras para o controle da LV.^{9,10} Neste sentido, o presente estudo teve como objetivo analisar a efetividade da incorporação das coleiras com deltametrina a 4% por meio da análise da positividade canina, da adesão às coleiras pela população e da abundância do vetor no município de Mariápolis (SP).

Métodos

Estudo de intervenção comunitária desenvolvido no município de Mariápolis no período de agosto de 2022 a novembro de 2024, sendo a intervenção o uso das coleiras impregnadas com deltametrina a 4% nos cães do município.

Mariápolis está localizada a oeste do estado de São Paulo (latitude -21.797988, longitude -51.181636) com população de 4.098 habitantes, sendo 3.137 em área urbana e 779 em área rural, extensão territorial de 186,098 km², densidade demográfica de 21,9 habitantes/km² e 1.694 imóveis na área urbana. Sua altitude é de 410 e dista 602 km da capital do estado.¹¹ O município foi considerado prioritário no triênio 2019 a 2021 pelo Ministério da Saúde (MS) quanto ao uso de coleiras impregnadas com inseticida deltametrina a 4% nos cães. A população de cães no município foi estimada em 400.

Casos humanos

Os casos humanos foram avaliados pela frequência das confirmações pela Vigilância Epidemiológica do município, em acordo com o Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) do estado de São Paulo.

Encoleiramento e inquéritos caninos

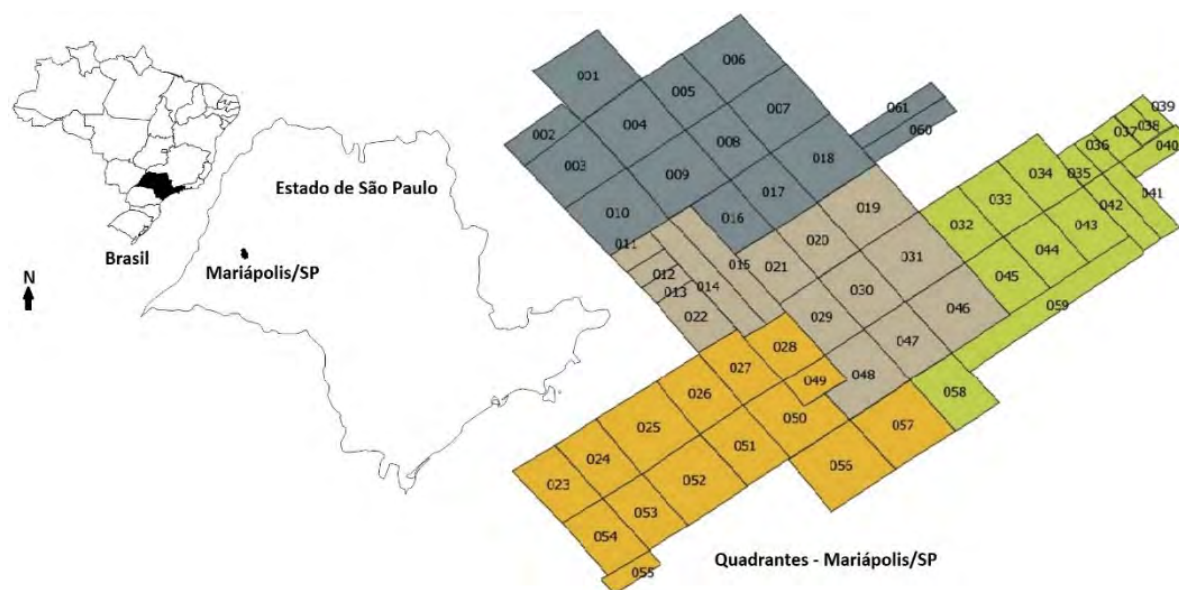
Foram realizados cinco ciclos de encoleiramento canino com periodicidade semestral e três inquéritos sorológicos caninos censitários (da totalidade de cães). Nos ciclos pares houve apenas a substituição das coleiras, não tendo sido realizados exames diagnósticos para Leishmaniose Visceral Canina (LVC). Os inquéritos caninos foram realizados no primeiro, terceiro e quinto ciclos de encoleiramento. Os casos caninos foram confirmados por meio da concordância positiva entre os testes Imunocromatográfico Rápido em Dupla Plataforma (DPP®), realizados pela equipe municipal, e os Ensaios de Imunoabsorção Enzimática (Elisa), realizados pelo laboratório de referência estadual Instituto Adolfo Lutz, conforme preconizados no Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral do estado de São Paulo (PVCLV).

A avaliação desse estudo foi realizada tendo como parâmetros a frequência da positividade dos cães, a frequência das perdas das coleiras entre os encoleiramentos e as análises das prevalências entre os inquéritos por meio da Razão de Prevalência (RP) em dados agrupados. Houve modelamento pela regressão log-binomial, considerando-se erro de 5%. A efetividade foi estimada em $(1-RP) \times 100$.

Dados entomológicos

A área urbana foi dividida em quatro quadrantes e em cada um foram selecionados três imóveis para coleta com Armadilha de Isca Luminosa (AIL) e três para captura manual, totalizando 24 imóveis (Figura 1).

Figura 1. Município de Mariápolis e divisão de quadrantes da Área Urbana



Fonte: elaborada pelos autores.

As coletas entomológicas foram realizadas mensalmente, nos domicílios onde havia cães encoleirados, por três noites consecutivas. A coleta com a AIL durou 12 horas e a com os capturadores manuais durou 20 minutos em cada imóvel até as 22 horas. As coletas tiveram início a partir do crepúsculo, sendo utilizados um capturador no intradomicílio e outro no peridomicílio nas coletas manuais, e uma AIL no intradomicílio e outra no peridomicílio nas coletas com armadilhas. ([Figura 2A, 2B](#)).

Figura 2. Metodologias de captura. (A) - armadilha de isca luminosa (B) - captura manual com aspirador elétrico, (C) - barraca de Shannon-(D) Galinha portando *Lu. longipalpis*, destacados por setas brancas



Fonte: elaborada pelos autores.

O critério para a escolha dos imóveis foi haver condições favoráveis para o desenvolvimento do vetor. Deve-se destacar que em todos os imóveis selecionados havia amplo peridomicílio, vegetação abundante, árvores frondosas ou arbustos adensados, acúmulo de matéria orgânica no solo (folhas, frutas e fezes de animais) e presença obrigatória de cães e outros animais como galinhas, patos etc., que pudessem servir de fonte de alimento para os flebotomíneos. Na área periurbana foi realizada a coleta entomológica com duas Armadilhas de Shannon a partir do crepúsculo vespertino até as 22 horas, com dois capturadores por armadilha (Figura 2C).

Para a análise da sazonalidade foram consideradas as coletas manuais dos Peridomicílios; a sazonalidade foi avaliada por mês através do diagrama de caixas. A abundância foi analisada pela frequência do vetor por ambiente domiciliar. As coletas entomológicas foram realizadas entre novembro de 2022 e maio de 2024. A frequência de *Lu. longipalpis* dos primeiros sete meses (novembro de 2022 a maio de 2023) foi comparada à dos últimos sete meses (novembro de 2023 a maio de 2024). Na comparação, foi utilizada a Razão de Prevalência (RP) em modelos de regressão entre os períodos. A identificação dos flebotomíneos foi realizada segundo Galati (2003).¹²

Resultados

O último registro de caso humano de LV foi em 2020, totalizando sete casos, sendo: dois casos em 2016, um em 2018, um em 2019 e três casos em 2020. Não houve resistência por parte dos proprietários de cães em utilizar a coleira. Pela [Tabela 1](#) foi

possível observar média aproximada de 506 cães encoleirados por ciclo e o registro de 15,9% a 10,03% de perdas de coleiras entre os ciclos.

Tabela 1. Número de cães, perdas de coleiras e positividade por ciclo de encoleiramento

Ciclo	Início	Término	Dias	Número de cães*		Inquérito canino**	
				Encoleirados	Perdas de coleiras %	Positivos/ Examinados	Positividade %
1	02/08/2022	21/10/2022	80	434	Início	58/434	13,36
2	02/02/2023	19/05/2023	106	544	15,44		
3	01/08/2023	23/10/2023	83	452	15,93	48/452	10,62
4	05/02/2024	30/04/2024	85	578	10,03		
5	22/07/2024	30/09/2024	70	521	Sem registro	15/390	3,85

Fonte: elaborada pelos autores.
*Dados de perdas de coleiras a partir do segundo ciclo.
**Nos ciclos pares, prevista apenas a substituição das coleiras sem exames diagnósticos para LVC.

A positividade canina variou de 13,36% no primeiro inquérito a 3,85% no último inquérito. Todos os animais foram examinados no primeiro e terceiro ciclo. No quinto ciclo, a cobertura de cães examinados foi de 75% por conta de recusas dos proprietários dos animais em fazer os exames. A média aproximada de dias trabalhados foi de 85 dias.

A Razão de Prevalência RP do segundo inquérito revelou queda da prevalência da transmissão em 21%, sem contudo demonstrar significância estatística e, no terceiro inquérito, a RP demonstrou redução da transmissão em 71% de forma significativa (Tabela 2).

Tabela 2. Razão de Prevalência RP por inquéritos caninos em Mariápolis

Método de Coleta	Peridomicílio				Intradomicílio				Total	
	Machos		Fêmeas		Machos		Fêmeas			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Captura Manual	3.431	85,0	369	9,1	220	5,5	16	0,4	4.036	100
CDC	107	62,9	30	17,7	24	14,1	9	5,3	170	100

Fonte: elaborada pelos autores.

No período de novembro de 2022 a maio de 2024, foram capturados, no total, 4.206 exemplares da espécie *Lu. longipalpis* em coletas manuais e AIs. O número de exemplares machos foi superior ao das fêmeas nos dois tipos de coletas e também por ambiente domiciliar (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição e frequência de indivíduos de *Lu. longipalpis* machos e fêmeas no ambiente domiciliar de Mariápolis - novembro/2022 a maio/2024

Estimativas dos Parâmetros					
Variável	coeficiente	Erro padrão	RP	IC	
intercepto	-2,0126	0,1222	0,13*	0,11	0,17*
Inquérito 1			1		
Inquérito 2	-0,2299	0,1832	0,79	0,55	1,14
Inquérito 3	-1,2474	0,2811	0,29*	0,17	0,50*

Fonte: elaborada pelos autores.

*p-valor<0,05.

Modelo: Log-binomial: Desvio residual: 9.132855e-12 com 0 graus de liberdade.

Tanto no peridomicílio quanto no intradomicílio não houve mudanças significativas em relação a frequência de indivíduos e período de coletas. No primeiro período (novembro de 2022 a maio de 2023), a RP foi superior no peridomicílio, com aumento de 70%, porém, sem significância estatística, enquanto no intradomicílio o aumento foi de 2,64 vezes, porém sem significância estatística Tabela 4.

Tabela 4. Razão de Prevalência por período de captura de *Lu. longipalpis* em Mariápolis

Peridomicílio**					
Estimativas dos Parâmetros					
Variável	coeficiente	Erro padrão	RP	IC	
Intercepto	1,7191	0,2249	5,58*	3,59	8,67*
Período 1			1		
Período 2	0,5502	0,3429	1,7	0,89	3,4

Intradomicílio***					
Variável	coeficiente	Erro Padrão	RP	IC	
Intercepto	-1,5689	0,9625	0,21	0,03	1,37
Período 1			1		
Período 2	0,9726	0,8719	2,64	0,53	13,10

Fonte: elaborada pelos autores.

IC: Intervalo de Confiança. – p-valor<0.05.

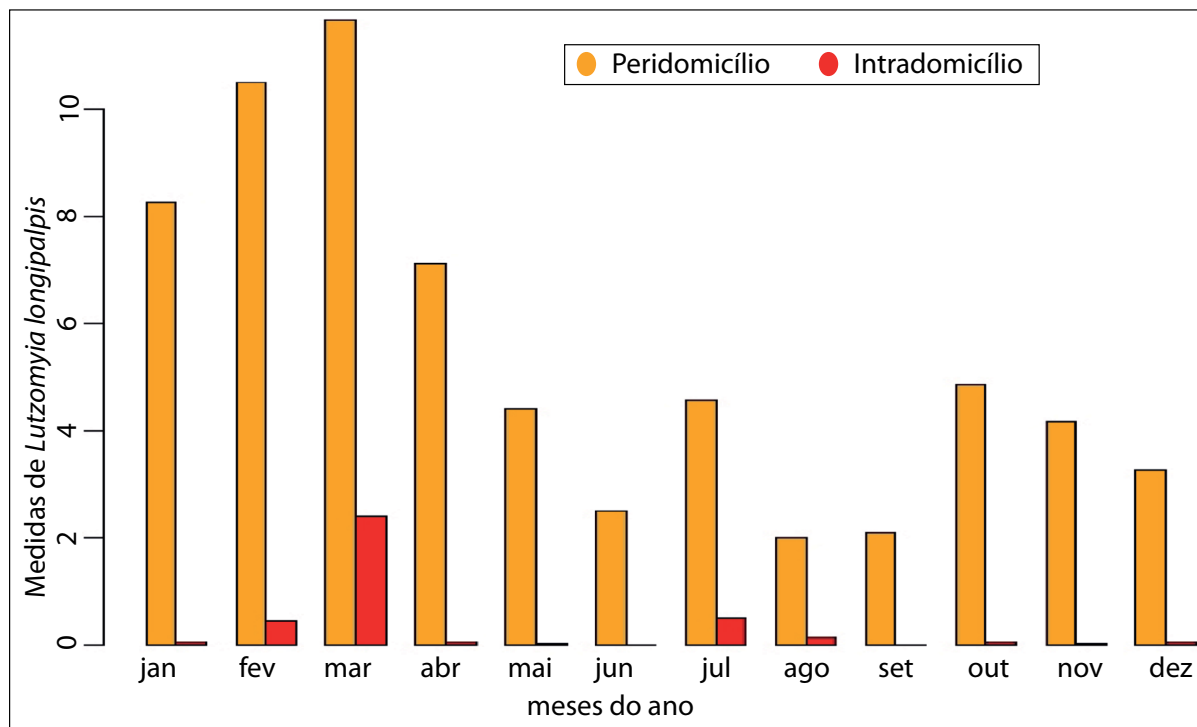
**Modelo: Binomial Negativa - Resíduos: Shapiro-Wilk: p-valor>0,05.

***Modelo: Gaussiana Inversa de Poisson - Resíduos: Shapiro-Wilk: p-valor>0,05.

As coletas por meio de armadilha de Shannon revelaram exemplares de três espécies diferentes: *Migonemyia migonei*, com 3 machos, *Nissomyia whitmani*, com 9 machos e 2 fêmeas, e *Nissomyia neivai*, com 10 machos e 2 fêmeas.

A sazonalidade revelou predomínio das médias de *Lu. longipalpis* nos primeiros meses do ano. O peridomicílio revelou maior predominância de exemplares (Gráfico 1).

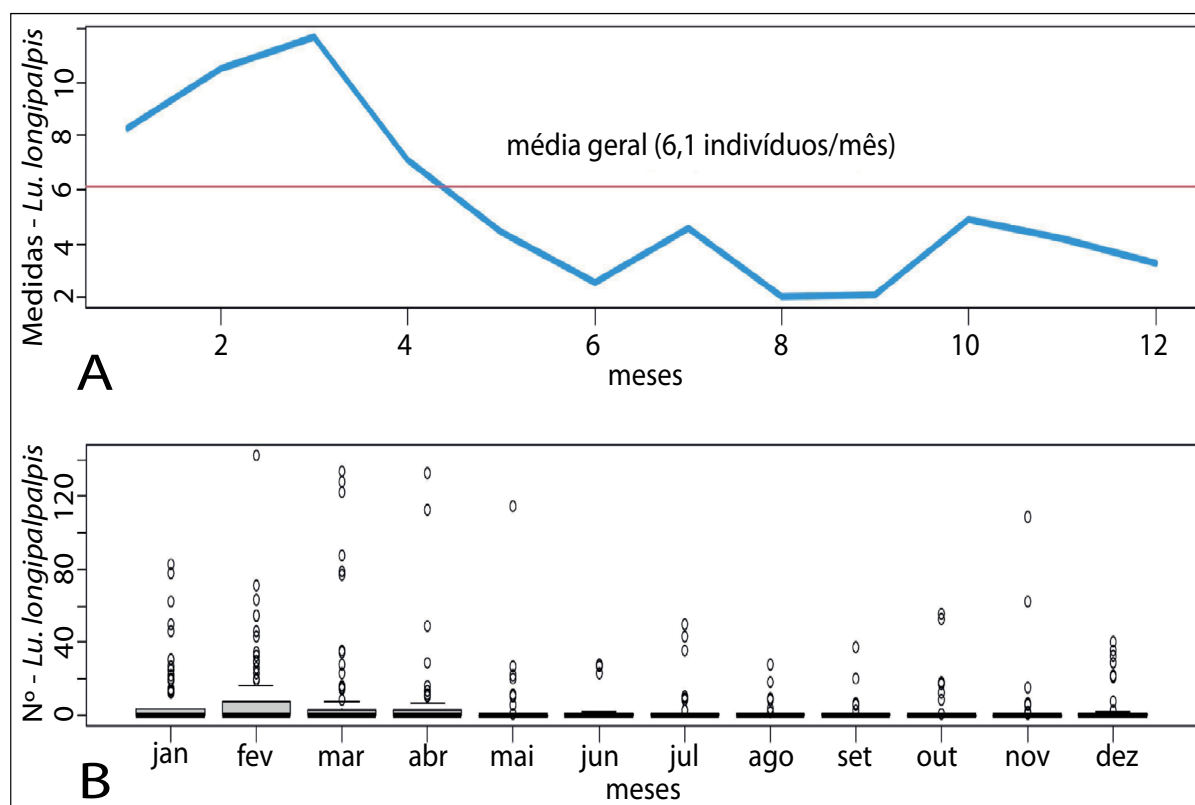
Gráfico 1. Sazonalidade de *Lu. longipalpis* no intradomicílio e peridomicílio em Mariápolis



Fonte: elaborada pelos autores.

A média geral no peridomicílio foi de 6,1 indivíduos no período todo ([Gráfico 2A](#)), embora nos meses de menor média tenha sido possível observar pontos discrepantes, com número de indivíduos de *Lu. longipalpis* superior à média do período ([Gráfico 2B](#)).

Gráfico 2. Médias por mês e geral, número e valores discrepantes por mês de coleta de *Lu. longipalpis* no período de novembro de 2022 a maio de 2025



Fonte: elaborada pelos autores.

Discussão

Vários estudos têm demonstrado, mesmo com metodologias distintas, redução da infecção por leishmaniose visceral canina (LVC) quando incorporadas coleiras impregnadas com inseticida deltametrina a 4%, associadas a outras atividades previstas no PVCLV no estado de São Paulo, [2,5-8](#)

Neste estudo, a redução da infecção por LVC foi significativa (71%) no quinto ciclo de encoleiramento, quando foi realizado o terceiro inquérito para avaliar a prevalência da doença, embora somente 75% dos cães tenham sido examinados no terceiro inquérito canino, por conta de recusas de proprietários dos cães em realizar os exames. Este dado revelou em Mariápolis a necessidade da continuidade dos trabalhos de encoleiramento dos cães por um período mínimo de dois anos para que se obtenham resultados favoráveis significativos.

Mesmo não tendo uma área controle de comparação, estes resultados foram relevantes e estão de acordo com outros estudos realizados no estado de São Paulo em relação ao uso de coleiras.^{2,5-8}

Não houve ocorrência de casos humanos durante o período de encoleiramento dos cães. Estudos realizados em Araguaína Tocantins (TO) e Montes Claros Minas Geraí (MG) demonstraram redução de 27% de casos humanos durante intervenção com as coleiras impregnadas com deltametrina 4%.¹³ Em Mariápolis só houve casos de LV anteriores ao período estudado. Por outro lado, o monitoramento do vetor demonstrou aumento não significativo da população de *Lu. longipalpis* no período estudado, resultado diferente da redução encontrada em Fortaleza e Montes Claros por Silva et al.⁹

Em Mariápolis tanto no intradomicílio quanto no peridomicílio, não foi observado impacto significativo do uso das coleiras para redução da população de *Lu. longipalpis*, possivelmente por conta de outros animais, como as galinhas (Figura 2D), que são fontes de alimentação para o vetor.

A sazonalidade da população de *Lu. longipalpis*, observada mensalmente, revelou que nos primeiros meses do ano havia uma maior população do vetor, o que oferece maior risco de transmissão da doença. Mesmo em meses em que a média foi inferior a média geral do ano, algumas capturas revelaram quantidades bem acima do esperado. Dessa forma, o combate ao vetor deverá ser realizado durante o ano todo, combinando recursos, em especial educação em saúde e manejo ambiental, independentemente do uso da coleira, e principalmente no intradomicílio, que é o ambiente domiciliar mais vulnerável para contato homem-vetor.

A presença de *Migonemyia migonei*, *Nyssomyia whitmani* e *Nyssomyia neivai*, capturados em Armadilha de Shannon, é relevante para a vigilância entomológica do município e da região, em razão do reconhecido envolvimento destas espécies na transmissão de Leishmaniose Tegumentar (LT). Além disto, estudos demonstraram recentemente competência e capacidade vetorial de *Migonemyia migonei* e *Nyssomyia neivai* como vetores secundários na transmissão de LV no Brasil e no estado de São Paulo,¹⁴⁻¹⁶ embora a participação destas espécies neste estado como vetor secundário para transmissão de LV estejam restritas às regiões intermediárias de São Paulo e São José dos Campos.¹⁷

Conclusões

Durante o período de encoleiramento dos cães, não houve alterações significativas da população de *Lu. longipalpis* no ambiente domiciliar no município de Mariápolis, demonstrando que a presença de outros animais pode favorecer a proliferação do vetor.

Isso requer que o manejo de condições favoráveis ao vetor seja implementado continuamente neste município.

Embora no último inquérito apenas 75% dos animais encoleirados foram examinados, a incorporação de coleiras impregnadas com inseticida deltrametrina a 4% demonstrou efetividade de 71% na redução da infecção por LVC a partir de dois anos de implantação do encoleiramento. Isso reforça a importância dessa estratégia como ferramenta adicional ao conjunto de atividades preconizadas no PVCLV no município.

Agradecimento

Aos desinsetizadores do Controle de Vetores do Núcleo de Apoio de Operações Regionais de Araçatuba SP: Wilson Antônio de Souza, João Luís Consolaro, Aguinaldo Semolin, Sidnei Francisco, Jander Marcelo Panegossi pelas coletas de flebotômíneos em armadilha de Shannon e ao oficial operacional Gilberto Carreira pela condução da equipe. Ao desinsetizador do controle de Vetores do Núcleo de Apoio de Operações Regionais de Marília SP pelas coletas de flebotômíneos em armadilhas de Isca luminosa e ao oficial operacional Reinaldo Teixeira pela condução da equipe.

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO) - Americas Region. Pan American Health Organization (PAHO). Visceral Leishmaniasis. [Internet] 2025 [Citado em fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.paho.org/en/topics/leishmaniasis/visceral-leishmaniasis>
2. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde SVS). Nota Técnica Nº 5/2021-CGVZ/DEIDT/SVS/MS. Trata-se da proposta de incorporação das coleiras impregnadas com inseticida (deltametrina a 4%) para o controle da leishmaniose visceral em municípios prioritários. [Internet] 2021 [Citado em janeiro de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2021/nota-tecnica-no-5-2021-cgvz-deidt-svs-ms.pdf/view>
3. Maia-Elkhoury ANS, Valadas SYOB, Puppim-Buzanovsky L, Rocha F, Sanchez-Vazquez MJ. (2017) SisLeish: A multi-country standardized information system to monitor the status of Leishmaniasis in the Americas. PLoS Negl Trop Dis [Internet] 2017 [Citado em outubro de 2025] 11(9): e0005868. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005868>.
4. David JR, Stamm LM, Bezerra HS, Souza RN, Killick-Kendrick R, Lima JW. Deltamethrin-impregnated Dog Collars Have a Potent Anti-feeding and Insecticidal Effect on Lutzomyia longipalpis and Lutzomyia migonei. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 96: 839-47, 2001.
5. Camargo-Neves VLF, Rodas LAC, Pauuliquéis Junior C. Avaliação de Coleiras impregnadas com Deltametrina a 4% para o Controle da Leishmaniose Visceral Americana no Estado de São Paulo: Resultados Preliminares. Boletim Epidemiol Paulista. 2004; 1(12): 7-14.
6. Lopes EG et al (2018). Vaccine effectiveness and use of collar impregnated with insecticide for reducing incidence of Leishmania infection in dogs in an endemic region for visceral leishmaniasis, in Brazil. Epidemiology and Infection. [internet] 2018 [Citado em outubro de 2025]. 146, 401-6. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268817003053>.
7. Tolezano JE, Matsumoto PSS, Taniguchi HH, Bertollo DMB, Pierre MK, Barbosa JER. Evaluation of the effectiveness of using deltamethrin-impregnated collars to control visceral leishmaniasis in the municipality of Votuporanga, State of São Paulo, Brazil, 2014–2016. Rev. Inst. Adolfo Lutz. 2018, 1-10.
8. Matsumoto PSS, Taniguchi HH, Pereira VBR, Hiramoto RM, Rampazzi KLS, Barbosa JER, et al. Efficacies of insecticide dog collars against visceral leishmaniasis in low and high-income areas and the effects for non-collared neighbor dogs. Acta Trop. 2022; 235:106626.
9. Silva RA, Andrade AJ, Quint BB, Raffoul GES, Werneck GL, Ragnel EF, et al. Effectiveness of dog collars impregnated with 4% deltamethrin in controlling visceral leishmaniasis in Lutzomyia longipalpis (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) populations. Mem Inst Oswaldo Cruz 2018; 113:e170377.
10. Alves EB, Figueiredo FB, Rocha MF, Werneck GL. Dificuldades operacionais no uso de coleiras caninas impregnadas com inseticida para o controle da leishmaniose visceral, Montes Claros, MG, 2012. Epidemiol Serv Saúde 2018; 27:e217469.

11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades. Mariápolis. [Internet] 2025 [Acesso em abril de 2025]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/mariapolis/panorama>
12. Galati EAB. 2003. Classificação de Phlebotominae. In Flebotomíneos do Brasil (E.F. Rangel & R. Lainson, eds.). Editora Fiocruz, Rio de Janeiro, p.23-52.
13. Werneck GL; Figueiredo FB; Cruz MdSPe. Impact of 4% Deltamethrin-Impregnated Dog Collars on the Incidence of Human Visceral Leishmaniasis: A Community Intervention Trial in Brazil. Pathogens [Internet] 2024 [Citado em outubro de 2025]. 13, 135. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens13020135>.
14. Galvis-Ovallos F, Silva MD, Bispo GBS, Oliveira AG, Gonçalo Neto JR, Malafronte RS, et al. Canine visceral leishmaniasis in the metropolitan area of São Paulo: *Pintomyia fischeri* as potential vector of *Leishmania infantum*. Parasite. [Internet] 2017 [Citado em outubro de 2025]. 24:2. DOI: <https://doi.org/10.1051/parasite/2017002>.
15. Carvalho MR, Valença HF, Silva FJ, Pita-Pereira D, Araújo Pereira T, Britto C, Brazil RP, Brandão Filho SP. Natural *Leishmania infantum* infection in *Migonemyia migonei* (França, 1920) (Diptera:Psychodidae:Phlebotominae) the putative vector of visceral leishmaniasis in Pernambuco State, Brazil. Acta Trop. [Internet] 2010 [Citado em outubro de 2025] 116(1):108-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2010.03.009>.
16. Silva RA, Santos FKM, Sousa LC, Rangel EF, Bevilacqua CML. Ecology of *Lutzomyia longipalpis* and *Lutzomyia migonei* in an endemic area for visceral leishmaniasis. Rev Bras Parasitol Vet. 2014; 23(3): 320-7.
17. Rangel O, Oliveira SS, Hiramoto RM, Henriques LF, Viviani Junior A, Taniguchi HH, et al. Classificação epidemiológica dos municípios do Estado de São Paulo segundo o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, 2019. Bepa [Internet]. 31º de dezembro de 2020 [citado em outubro de 2025];17(204):13-34. Disponível em: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/BEPA182/article/view/34428>

Contribuição dos autores

Keuryn Alessandra Mira Luz Requena: Concepção do projeto de pesquisa, Investigação dos dados, Redação do rascunho e do texto original, Validação dos dados. Tania Mara Tomiko Suto: Conceituação e metodologia do projeto, Revisão e redação, Validação dos dados, Redação do rascunho e texto final. Rosemari Suto: Conceituação e metodologia do projeto, Discussão das informações dos dados, Redação do rascunho e texto final. Luciana Teramossi Rodrigues Rocha: Concepção do projeto de pesquisa, Confecção e organização dos dados, Redação do rascunho e texto final. Osias Rangel: Conceituação e metodologia do projeto, Confecção e organização dos dados, Análise estatística, Redação do rascunho e texto final. Katia Denise Saraiva Bresciani: Conceituação e metodologia do projeto, Discussão das informações dos dados, Validação dos Dados, Redação do texto final. Susy Mary Perpetuo Sampaio: Concepção do projeto de pesquisa, organização dos dados, Redação do rascunho e do texto original, Validação dos dados, Redação do rascunho e texto final. Lilian Aparecida Colebrusco Rodas: Concepção do projeto de pesquisa, Conceituação e metodologia do projeto, análise dos dados, Redação do rascunho e texto final. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

Preprint

O manuscrito não foi previamente publicado em servidores preprint.

Aprovação dos autores

Os autores participaram efetivamente do trabalho, aprovam a versão final do manuscrito para publicação e assumem total responsabilidade por todos os seus aspectos, garantindo que as informações sejam precisas e confiáveis.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse de natureza política, comercial e financeira no manuscrito.

Financiamento

FESIMA - Processo nº: 024.00011117/2023-36 CA 063/2023.

Artigo original

Perfil epidemiológico dos casos de sífilis congênita em um município de São Paulo, São Paulo, Brasil

Epidemiological profile of congenital syphilis cases in a county of São Paulo, São Paulo, Brazil

Júlia Vieira Vitório^{ID}, Julia Matera Zinneck^{ID}, Carolina de Oliveira Lessa^{ID}, Ana Beatriz Mazei Chaves^{ID}, Alexandre Prado Scherma^{ID}, José Mára de Brito^{ID}

Universidade de Taubaté, Taubaté, São Paulo, Brasil

Autor para correspondência

Júlia Vieira Vitório

E-mail: juliavitorio@gmail.com

Instituição: Universidade de Taubaté (Unitau)

Endereço: Av. Tiradentes, 500, Bom Conselho, CEP. 12030-180. Taubaté, São Paulo, Brasil

Como citar

Vitório JV, Zinneck JM, Lessa CO, Chaves ABM, Scherma AP, Brito JM. Perfil epidemiológico dos casos de sífilis congênita em um município de São Paulo, São Paulo, Brasil. BEPA, Bol. epidemiol. paul. 2025; 22: e41578. DOI: <https://doi.org/10.57148/bepa.2025.v.22.41578>

Primeira submissão: 30/04/2025 • Aceito para publicação: 08/10/2025 • Publicação: 05/11/2025

Editora-chefe: Regiane Cardoso de Paula

Resumo

Introdução: A sífilis congênita (SC) é uma doença infectocontagiosa sistêmica, de transmissão placentária e de evolução crônica. Seu agente etiológico é a bactéria espiroqueta denominada *Treponema pallidum*. A infecção é grave, podendo gerar consequências irreversíveis ou letais, como abortamento e natimortalidade. Em caso de sucesso gestacional, a criança pode desenvolver pneumonia, feridas na pele, cegueira, distúrbios na dentição, problemas ósseos, surdez e deficiência mental. **Objetivo:** Este trabalho objetivou analisar o perfil epidemiológico dos casos de SC da cidade de Taubaté, São Paulo (SP). **Método:** Para isso, foram coletados dados referentes à SC e à sífilis em gestantes (SG) e, a partir disso, foram feitas análises dos dados. **Resultados:** Os resultados apontaram para um aumento de 92,65% dos casos de SG e de 72,49% nos casos de SC no período de 2019 a 2023. Destaca-se a alta taxa de pré-natal realizado, totalizando 96,56%. **Conclusão:** Esses contraditórios resultados evidenciam a necessidade da condução deste estudo, a fim de ressaltar a gravidade da moléstia e de servir de fundamento para o desenvolvimento de medidas que minimizem tais números.

Palavras-chave: sífilis congênita, perfil epidemiológico, município, gestantes.

Abstract

Introduction: Congenital syphilis (CS) is a systemic infectious disease transmitted via the placenta and with a chronic course. Its etiological agent is a spirochete bacterium called *Treponema pallidum*. The infection is serious and can lead to irreversible or lethal consequences, such as miscarriage and stillbirth. In case of successful pregnancy, the child may develop pneumonia, skin sores, blindness, dentition disorders, bone problems, deafness and mental retardation. **Objective:** This study aimed to analyze the epidemiological profile of CS cases in the city of Taubaté, São Paulo (SP). **Methods:** For this purpose, data related to CS and gestational syphilis (GS) were collected and, from this, data analyses were performed. **Results:** The results indicated an increase of 92.65% in GS cases and 72.49% in CS cases from 2019 to 2023. Furthermore, the high rate of prenatal care performed stands out, totaling 96.56%. **Conclusion:** These contradictory results highlight the urgent need to conduct this study in order to emphasize the severity of the disease and serve as a basis for the development of measures to minimize such numbers.

Keywords: congenital syphilis, epidemiological profile, county, pregnant women.

Introdução

A sífilis, segundo Motta,¹ é uma doença infectocontagiosa, sistêmica, de evolução crônica e de notificação compulsória no Brasil. Causada pela bactéria *Treponema pallidum*, apresenta abrangência mundial e, embora seja uma enfermidade passível de prevenção, com tratamento eficaz e de baixo custo, mantém-se como importante problema de saúde pública até os dias atuais, com elevado índice de morbimortalidade. Prova disto é que, de acordo com publicação no site do governo federal,² de 22 de fevereiro de 2023, entre os meses de janeiro e junho de 2022, foi notificada a ocorrência de mais de 122 mil novos casos de sífilis no Brasil e, desses, 12 mil correspondem à sífilis congênita (SC). Ainda, segundo dados do Boletim Epidemiológico da Sífilis 2022,² o número de casos de sífilis registrados no período de 2011 a 2021 apresentou-se em uma crescente, exceto pelo ano de 2020. No entanto, em 2021 os números já voltaram a crescer, seguindo a tendência de aumento observada no período anterior a 2020.

A SC ocorre mediante disseminação hematogênica do agente etiológico por via transplacentária da gestante infectada, inadequadamente tratada ou não tratada, para o feto. Além da transmissão vertical, também pode haver contágio via relação sexual ou transfusão sanguínea, sendo essa uma rara forma de propagação atualmente. Ademais, a doença apresenta diferentes estágios e, se não houver tratamento, resulta em graves manifestações decorrentes do acometimento dos sistemas nervoso e cardiovascular.³

No país, embora se conte com políticas públicas que garantem a assistência integral à saúde da gestante, ainda é notável uma significativa parcela de casos preveníveis de SC. De acordo com o Boletim Epidemiológico da Sífilis 2022,² publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde, entre 2020 e 2021 houve um aumento de 14,6% na ocorrência do mencionado diagnóstico e, em 2021, somente na Região Sudeste, a taxa foi de 11,² a cada 1.000 nascidos vivos.

No que tange às gestantes contaminadas, há uma preocupação adicional, devida à possibilidade de transmissão ao feto, o qual manifestará o quadro de SC. Para Almeida Brito e Kimura,⁴ a negligência terapêutica no caso destas mulheres pode levar a aborto espontâneo, filhos prematuros de baixo peso, hidrocefalia fetal e morte perinatal. Em caso de sucesso gestacional, o bebê pode apresentar hepatoesplenomegalia, lesões de pele e manifestações tardias, tais como lesões ósseas e alterações na dentição.

De acordo com dados do Boletim Epidemiológico da Sífilis 2022,² foram mais de 200 mil casos de SC no país de 2011 a 2021 e, segundo Feitosa, Rocha e Costa,⁵ a Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2005 estabeleceu quatro fundamentos para a erradicação da SC, quais sejam: garantir uma política governamental com programa bem estabelecido, aumentar o acesso e a qualidade dos serviços de saúde materno-infantil, identificar e tratar todas as gestantes portadoras de sífilis e seus parceiros, e estabelecer vigilância,

monitoração e avaliação do sistema de saúde. Ainda, segundo os objetivos da estratégia Rede Cegonha,⁶ criada pelo Ministério da Saúde para melhorar o atendimento a mulheres, recém-nascidos e crianças de até dois anos de idade no Sistema Único de Saúde (SUS), a alta incidência de casos de SC é um importante indicador do estado da saúde perinatal, portanto um aumento expressivo no número desses casos indica necessidade de melhoria do pré-natal. Com tais dados em vista, é possível inferir que no Brasil existem lacunas que separam as diretrizes da OMS de sua efetiva aplicação pelo sistema de saúde nacional.⁷

Destaca-se que o Sudeste apresenta o maior número de casos de sífilis gestacional e congênita,⁸ fato que pode ser justificado por esta ser a região mais populosa do país, ou por manter uma vigilância eficiente, bem como por possível subnotificação nas demais regiões.

Depreende-se, portanto, que, devido não somente à gravidade das manifestações clínicas da SC, mas também à elevação do número de casos no Brasil e, de forma mais evidente, na Região Sudeste, o presente trabalho teve como objetivo avaliar, por meio de dados coletados junto ao Grupo de Vigilância Epidemiológica (GVE) de Taubaté (SP), o perfil epidemiológico relacionado à SC, a fim de melhor compreender as possíveis causas do aumento de sua taxa e assim alertar a sociedade para que sejam tomadas medidas profiláticas apropriadas e eficientes, de caráter informativo e educativo.

Método

O trabalho, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Taubaté (CEP/Unitau) sob n. 6.123.412, fundamenta-se em uma investigação epidemiológica transversal realizada por meio de coleta de dados, tanto de SC quanto de SG, e visa levantar o perfil epidemiológico dos casos de SC do município de Taubaté (SP) procedentes do período de 2019 a 2023.

A coleta foi realizada em julho de 2024, junto ao Grupo de Vigilância Epidemiológica (GVE) de Taubaté, serviço ligado à Secretaria de Saúde da cidade, que forneceu informações obtidas na base de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). No que se refere aos dados coletados, foram obtidas duas amostras distintas, sendo uma correspondente à ficha de sífilis em gestantes e a outra, à de SC. Para se calcular a taxa de incidência de SG, foram utilizados os números de casos correspondentes a cada ano, divididos pelo número de nascidos vivos na cidade no mesmo ano, dado este obtido no Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (Sinasc); por último, foi realizada a multiplicação por mil. Quanto à incidência da SC, os números de casos notificados a cada ano também foram divididos pelos respectivos nascidos vivos e, finalmente, multiplicados por mil.

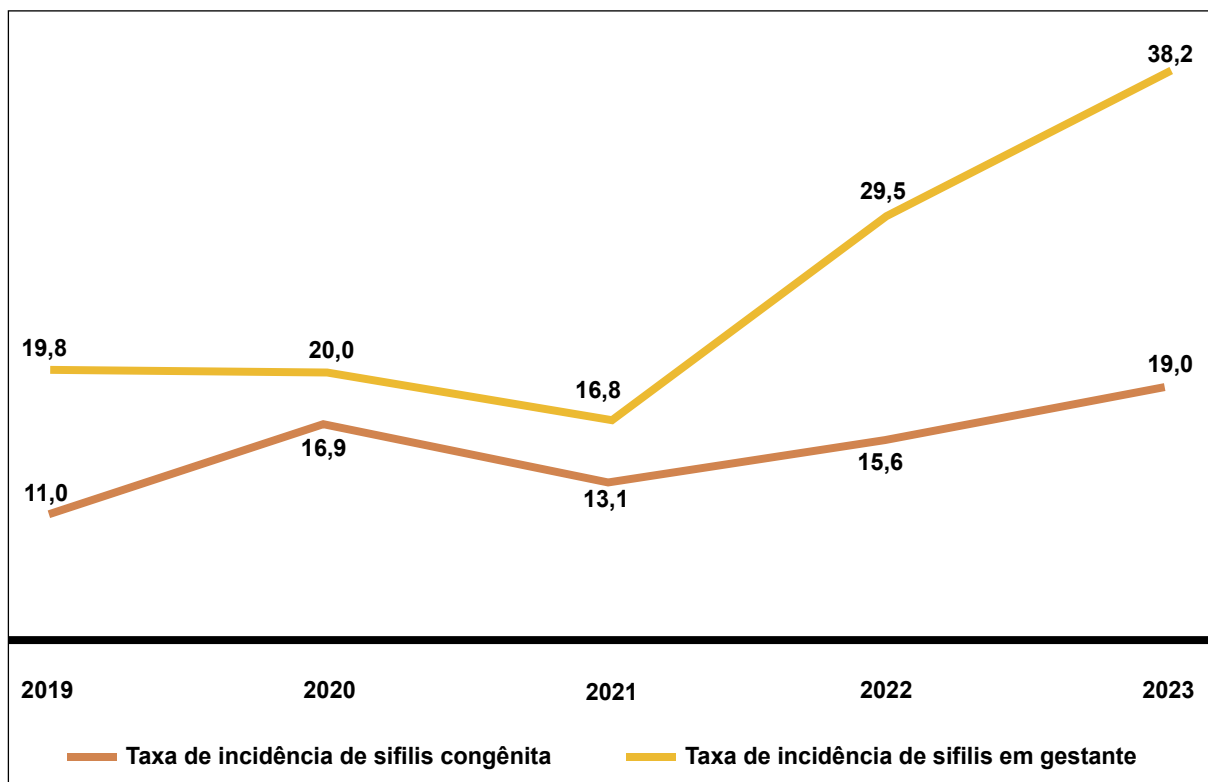
Já os cálculos das diferenças percentuais das taxas de incidência de ambas as amostras foram feitos a partir da diferença entre os valores iniciais e finais, dividindo-se o resultado pelo valor inicial correspondente e, por fim, multiplicando-o por 100.

Os resultados da coleta foram tabulados e apresentados percentualmente, por meio de gráficos e de tabelas.

Resultados

Verificou-se que, de 2019 a julho de 2024, foram notificados 429 casos de SG e 262 casos de SC, sendo 2023 o ano com o maior número de notificações. Foi possível observar um crescimento de 92,65% nos casos de SG, enquanto os números referentes à SC cresceram em 72,49%. Dentro do período analisado, destaca-se o ano de 2019 como o ano de menor incidência de SC e 2021 como o ano de menor incidência de SG (Gráfico 1).

Gráfico 1. Taxa de incidência de sífilis gestacional e congênita (por mil nascidos vivos) no município de Taubaté (SP), 2019-2023. Base de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan)



Fonte: elaborada pelos autores.

Nota-se que, dos 429 casos de SG no município de Taubaté entre os anos de 2019 a 2023, houve 262 casos de SC, dado que evidencia a transmissão vertical em 61,07% dos casos.

No que concerne à raça, o maior percentual é referente à raça branca (72,03%). Quanto à escolaridade, os números mais expressivos estão contidos entre ensino médio incompleto (20,75%) e ensino médio completo (47,32%), o que evidencia a não limitação da doença aos níveis mais baixos de escolaridade. Já no que tange à faixa etária das mulheres, nota-se um aumento na população adulta, principalmente entre as idades de 20 a 34 anos (72,26%), seguida pela faixa de 15 a 19 anos (18,18%).

Do agrupamento de 429 mulheres grávidas diagnosticadas com sífilis, fez-se um levantamento referente à classificação clínica da doença, que pode se manifestar de forma primária, secundária, terciária ou latente. Deste total, 57,58%, ou seja, 247 casos, apresentaram a forma primária. Os remanescentes se dividiram entre fases secundária (n=32), terciária (n=8), latente (n=137) ou, ainda, não foram registrados com tal informação (n=5). Destaca-se que 92% das mulheres realizaram o esquema de tratamento com 7.200.000 unidades internacionais (UI) de penicilina ([Tabela 1](#)).

Com uma cobertura de pré-natal registrada em 96,56% entre as gestantes, observa-se alto índice de acompanhamento pré-natal na cidade. Além disso, entre os 262 casos de SC, 89,31% das mulheres foram diagnosticadas durante o pré-natal ([Tabela 2](#)). Apesar dos percentuais elevados, a ocorrência de infecções congênitas persiste, o que sugere possíveis falhas nos processos de diagnóstico, tratamento ou seguimento clínico.

Tabela 1. Distribuição dos casos de sífilis gestacional de acordo com raça/cor, escolaridade, faixa etária, classificação clínica e esquema de tratamento no município de Taubaté (SP), 2019-2023

Variáveis (n=429)	n*	%
Raça/cor		
Branca	309	72,03
Preta	30	6,99
Amarela	2	0,47
Parda	87	20,28
Indígena	1	0,23
Total	429	100
Escolaridade		
Ignorado/branco	3	0,7
1ª a 4ª série fundamental incompleta	12	2,8
4ª série fundamental completa	2	0,47
5ª a 8ª série fundamental incompleta	63	14,69
Ensino fundamental completo	43	10,02
Ensino médio incompleto	89	20,75
Ensino médio completo	203	47,32
Educação superior incompleta	10	2,33
Educação superior completa	4	0,93
Total	429	100
Faixa etária		
10 a 14	1	0,23
15 a 19	78	18,18
20 a 34	310	72,26
35 a 49	40	9,32
Total	429	100
Classificação clínica		
Ignorado/branco	5	1,17
Primária	247	57,58
Secundária	32	7,46
Terciária	8	1,86
Latente	137	31,93
Total	429	100
Esquema de tratamento		
Ignorado/Branco	1	0,23
2.400.000 UI	16	3,73
4.800.000 UI	7	1,63
7.200.000 UI	396	92,31
Outro esquema	6	1,4
Não realizado	3	0,7
Total	429	100

Fonte: Sinan (Base de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação).

Alguns desses problemas tornam-se evidentes ao se observar que os números de tratamentos inadequados (n=120) e não realizados (n=49) superam o de tratamentos conduzidos de forma adequada (n=93) nas gestantes atendidas ([Tabela 2](#)).

Vale salientar que se considera tratamento inadequado aquele no qual, mesmo após o diagnóstico de sífilis na gestação, a mulher não segue corretamente o protocolo clínico estabelecido, seja por interrupção do tratamento, seja por uso incorreto da medicação, seja por não adesão às orientações médicas.

Segundo nota técnica do Ministério da Saúde⁹ acerca de recomendações sobre o intervalo entre doses do fármaco de primeira linha, a benzilpenicilina benzatina, no tratamento de sífilis em gestantes, os esquemas terapêuticos voltados para cada um dos estadiamentos são: 2.400.000 UI de penicilina benzatina em dose única para sífilis recente, que compreende sífilis primária, sífilis secundária e sífilis latente com até um ano de duração; já para a sífilis tardia, isto é, sífilis latente com mais de um ano de duração, sífilis latente de duração ignorada e sífilis terciária, aplicam-se 2.400.000 UI semanalmente, por três semanas, com dose total de 7.200.000 UI; por fim, para a neurosífilis, ressalta-se, são administradas de 18.000.000 a 24.000.000 UI de benzilpenicilina potássica/cristalina por dia, durante 14 dias. Ainda, como seguimento terapêutico, realizam-se: para sífilis recente e sífilis tardia, mensalmente, um teste não treponêmico e, no caso de neurosífilis, exame do líquido cefalorraquidiano a cada seis meses, até a normalização.

Outra medida fundamental é a abordagem da parceria sexual da gestante, a qual também deve se submeter a testes e tratamento com penicilina benzatina, caso realize-se o diagnóstico, pois o sucesso de tal tratamento impacta não apenas o próprio paciente, como também evita possíveis reinfecções da mulher e ocorrências de SC. Contudo, o cenário ideal ainda não foi atingido já que, de acordo com os dados coletados, no período de 2019 a 2023, 28,63% das referidas parcerias não realizaram o tratamento adequado, 70,99% submeteram-se ao tratamento e de 0,38% não foi possível verificar a informação ([Tabela 2](#)).

Sobre o período gestacional em que foi realizado o diagnóstico de sífilis nas gestantes, nota-se distribuição praticamente uniforme entre os trimestres da gestação; entretanto, o segundo mostra-se ligeiramente mais expressivo, com 28,24% dos casos ([Tabela 2](#)). Com relação à ocupação da mãe, observa-se o predomínio de donas de casa ([Tabela 2](#)).

Tabela 2. Distribuição dos casos de sífilis congênita de acordo com a frequência do pré-natal, esquema de tratamento da gestante, tratamento do parceiro, período de realização do teste, ocupação da mãe e momento do diagnóstico da sífilis materna no município de Taubaté (SP), 2019–2023

Variáveis (n=262)	n*	%
Frequência do pré-natal		
Sim	253	96,56
Não	9	3,44
Esquema de tratamento da gestante		
Adequado	93	35,5
Inadequado	120	45,8
Não realizado	49	18,7
Tratamento do parceiro		
Ignorado/branco	1	0,38
Sim	186	70,99
Não	75	28,63
Trimestre de realização do teste		
Ignorado	1	0,38
1° trimestre	61	23,28
2° trimestre	74	28,24
3° trimestre	67	25,57
4° trimestre	59	22,52
Ocupação da mãe		
Branco	18	6,87
Estudante	27	10,31
Dona de casa	206	78,63
Professor de nível médio e ensino fundamental	1	0,38
Manicure	1	0,38
Administrador	2	0,76
Atendente de lanchonete	1	0,38
Esteticista	1	0,38
Pedicure	1	0,38
Vendedor em comércio atacadista	2	0,76
Atendente de farmácia - balconista	1	0,38
Vendedor em comércio varejista	1	0,38
Momento do diagnóstico de sífilis materna		
Ignorado/branco	0	0
Durante o pré-natal	234	89,31
No momento do parto/curetagem	22	8,4
Após o parto	5	1,91
Não realizado	1	0,38

Fonte: Sinan (Base de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação).

Por fim, foram analisadas as informações que se referem aos desdobramentos, evoluções e complicações dos casos de SC notificados (Tabela 3). A avaliação de alterações líquóricas e em ossos é importante na realização do diagnóstico e pode ditar o prognóstico e o tratamento a serem realizados.

Tabela 3. Evolução e complicações fetais dos casos de sífilis congênita no município de Taubaté (SP), 2019-2023

Variáveis (n=262)	n*	%
Alteração líquórica		
Ignorado/branco	0	0
Sim	188	71,76
Não	46	17,56
Não realizado	28	10,69
Alteração nos ossos longos		
Ignorado/branco	0	0
Sim	5	1,91
Não	212	80,92
Não realizado	45	17,18
Evolução		
Ignorado/branco	2	0,76
Vivo	259	98,85
Óbito pelo agravo notificado	1	0,38
Óbito por outra causa	0	0

Fonte: Sinan (Base de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação).

Discussão

A sífilis, em distintos momentos históricos, foi o centro de debates e estratégias globais de saúde, em função tanto de suas danosas manifestações, quanto de seus significados, uma vez que, para muitos, o contágio por meio de relações sexuais suscita medo e estigmas.¹⁰

Para Arruda e Santos Ramos,¹¹ a doença já foi percebida como uma punição; seu acometimento, explicado como produto de excesso ou perversão sexual, de forma que o receio referente ao contágio alcançou o patamar de pânico moral.

Pressupõe-se que a sífilis é uma doença que ainda está fortemente ligada a fatores econômicos, sociais e culturais, segundo Silva, Souza e Fernandes.¹² No decorrer da

obtenção das informações, porém, foi possível descortinar as concepções e, então, compreender os dados obtidos nesta pesquisa, apesar de possíveis subnotificações e erros nas notificações.

Inicialmente, notou-se que a maioria dos casos corresponde a mulheres da raça branca, enquanto imaginava-se que minorias políticas seriam mais atingidas. Em relação à ocupação das gestantes, observa-se um predomínio de mulheres donas de casa, seguidas por estudantes, o que mostra a predominância da ocupação relacionada à atividade doméstica.

A SC é reconhecida como um indicador sensível da qualidade da assistência pré-natal. Dessa forma, diante dos elevados índices de realização do acompanhamento gestacional observados, seria esperado que sua ocorrência estivesse em declínio. Todavia, a persistência de casos sugere que a atenção pré-natal, bem como as ações voltadas à saúde sexual das mulheres, têm se mostrado insuficientes. Embora o pré-natal não impeça, por si só, a disseminação da infecção, sua adequada condução possibilita o diagnóstico precoce e o início oportuno do tratamento, elementos essenciais à prevenção da transmissão vertical. Nesse contexto, torna-se necessário refletir criticamente sobre o aumento dos casos de sífilis, analisando não apenas a efetividade da atenção materno-infantil prestada, como também os impactos e limitações das políticas públicas de saúde implementadas no País.¹²

A maioria dos casos de SG em Taubaté foi identificada durante o pré-natal (89,31%). Entre os casos em que houve transmissão vertical, o momento do diagnóstico da sífilis materna esteve uniformemente distribuído entre os três trimestres da gestação – o que sugere que, mesmo com detecção em tempo oportuno, o tratamento pode não ter sido efetivo. Vale mencionar que há contrastes. Segundo estudo¹³ realizado em Caxias, Maranhão (MA), houve maior incidência de diagnósticos no momento do parto ou da curetagem, com predomínio de exames positivos no terceiro trimestre.

Outro dado preocupante deste estudo mostra que a maior parte das gestantes infectadas (57,58%) encontrava-se na fase primária da doença e, para Feitosa, Rocha e Costa,¹⁴ esse é o tipo de manifestação clínica mais grave dado o contexto, uma vez que apresenta elevado número de espiroquetas na corrente sanguínea, elevando o risco de transmissão vertical, que, nesses casos, chega a atingir de 70 a 100%. Ademais, a segunda maior porcentagem, relativa à fase latente, também causa preocupação, pois, de acordo com a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo),¹⁴ apesar de assintomática e de perdurar por anos, esta fase também permite a transmissão vertical do agente etiológico.

O fármaco de primeira linha utilizado no tratamento da SG, isto é, a benzilpenicilina, benzatina ou penicilina G benzatina, cujo nome comercial é Benzetacil, é um antibiótico

que pertence à classe dos betalactâmicos, por isso impede a multiplicação bacteriana, pois inibe a síntese de peptidoglicanos e, consequentemente, da parede celular.¹⁶ Há diversos tipos de penicilina disponíveis no mercado, sendo a penicilina G a mais utilizada no tratamento da sífilis. O medicamento, disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), é a única droga de eficácia documentada durante o período gestacional. Sua administração ocorre exclusivamente via intramuscular e sua liberação caracteriza-se por ser lenta e duradoura, o que ocasiona a circulação do fármaco em baixos níveis séricos por tempo prolongado; dessa forma, a medicação torna-se efetiva, uma vez que *T. pallidum* cresce demoradamente, sendo necessária a presença da penicilina em concentração bactericida durante semanas.¹⁷

Na condução do tratamento, observou-se que a maioria de mulheres, 92,31%, foi tratada com a dose de 7.200.000 UI do fármaco, isto é, a dose considerada garantidamente eficaz, segundo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs),¹⁸ uma vez que, como as doses de penicilina variam de acordo com a fase da doença, quanto mais recente é a infecção, menor é a dose necessária de medicação. Ademais, para casos nos quais a gestante desconhece a própria condição, ou para aquelas sem diagnóstico prévio, a dose utilizada é a mais alta, 7.200.000 UI, a fim de se assegurar a eficácia terapêutica.

Em contraposição, os dados revelaram que, embora a dosagem do medicamento tenha sido, na maioria dos casos, administrada corretamente, muitas mulheres relataram não ter recebido tratamento adequado ou sequer tê-lo iniciado.

O abandono e a não realização do tratamento configuram importantes obstáculos à efetividade da atenção pré-natal.¹⁹ Nesse contexto, é fundamental que as gestantes diagnosticadas com sífilis recebam orientações claras e consistentes quanto à gravidade da infecção, com o objetivo de promover sua adesão ao tratamento.

Em relação aos parceiros sexuais, observou-se situação ainda distante do ideal, visto que 28,63% não realizaram o tratamento adequado. Tal medida é considerada essencial pela Febrasgo,¹⁵ uma vez que a não abordagem das parcerias eleva o risco de reinfecção materna e, consequentemente, de SC.

A SC, como previamente mencionado, é uma condição que pode acarretar consequências graves ao feto, especialmente quando há comprometimento do sistema nervoso central, podendo ser necessária a realização de exames de análise líquórica. Segundo a plataforma Telecondutas,²⁰ desenvolvida pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), a neurosífilis pode ser assintomática, sobretudo nos estágios iniciais. Quando sintomática, suas manifestações precoces incluem alterações em nervos cranianos, meningite sífilítica, sífilis meningovascular, acidente vascular cerebral e alterações agudas do estado mental, geralmente nos primeiros meses ou anos após a infecção. De acordo com os PCDTs,¹⁸ publicados em 2019, caso o teste *Venereal Disease*

Research Laboratory (VDRL) do recém-nascido apresente título igual, inferior ou até duas diluições acima do título materno e o neonato esteja clinicamente assintomático, não há indicação de exames complementares, como punção lombar, hemograma e radiografia de ossos longos. No entanto, em casos em que a mãe não foi tratada ou recebeu tratamento inadequado, esses exames adicionais são recomendados. Assim, o diagnóstico da SC fundamenta-se principalmente na avaliação da sorologia e da história do tratamento materno.

No município de Taubaté, 71,76% dos casos apresentaram alterações no líquido cefalorraquidiano — um achado preocupante, sobretudo quando comparado aos dados reportados em estudo ecológico com enfoque epidemiológico²¹ realizado em São José do Rio Preto (SP), que analisou pacientes diagnosticados com SC e SG entre 2007 e 2016, e identificou alterações no líquido cefalorraquidiano em apenas 8,97% dos casos.

Historicamente associada a grupos marginalizados ou a contextos de vulnerabilidade social, a sífilis carrega um estigma que reforça a equivocada ideia de que seu acometimento estaria restrito a determinadas classes sociais ou perfis comportamentais. No entanto, os dados obtidos neste estudo revelam que essa concepção não se sustenta diante da realidade epidemiológica atual. A constatação da ampla e transversal disseminação da doença, independentemente de classe, raça ou profissão, reforça a necessidade de se superarem estigmas morais e sociais, fundamental à promoção de ações de saúde pública mais inclusivas, informativas e acessíveis a todas as camadas da população.

Além disso, não obstante a expressiva cobertura de pré-natal em Taubaté, com 89,31% dos casos de SG diagnosticados durante esse acompanhamento, os números de SC permanecem elevados, num descompasso entre diagnóstico e interrupção da cadeia de transmissão. Tal cenário indica que a simples realização do pré-natal não tem sido suficiente para impedir a transmissão vertical, o que aponta para possíveis fragilidades estruturais e/ou operacionais e levanta questionamentos sobre a qualidade e a efetividade das ações realizadas ao longo da gestação. Ressalta-se que fatores como falhas no diagnóstico precoce, na adesão ao tratamento, na abordagem dos parceiros sexuais e no seguimento clínico das gestantes infectadas podem comprometer os resultados esperados. Ademais, questões sociais e estruturais, como vulnerabilidade socioeconômica, estigmas relacionados à infecção e barreiras de comunicação entre os diferentes níveis de atenção, também contribuem para a manutenção do problema. Assim, torna-se imprescindível o fortalecimento das estratégias de educação em saúde, vigilância epidemiológica e monitoramento terapêutico, além da capacitação das equipes multiprofissionais e a ampliação das ações voltadas à inclusão dos parceiros sexuais no tratamento, a fim de que o pré-natal cumpra de forma plena seu papel na prevenção da SC.

O diagnóstico precoce, embora essencial, não garante por si só a prevenção da SC. A efetividade do pré-natal depende de uma cadeia contínua e integrada de ações, que

inclui testagem com metodologias sensíveis, notificação adequada, acesso imediato ao tratamento medicamentoso, seguimento clínico rigoroso, adesão ao tratamento completo por parte da gestante, além do tratamento simultâneo do parceiro sexual ou dos parceiros sexuais. A ruptura ou deficiência em qualquer uma dessas etapas compromete o desfecho gestacional. Paralelamente, há indícios de falhas na comunicação entre os níveis de atenção e na educação em saúde oferecida às gestantes, o que pode limitar sua compreensão sobre a gravidade da infecção e reduzir sua adesão ao tratamento. Portanto, mesmo com alta taxa de detecção, a persistência de casos de SC denuncia um modelo de cuidado que, embora acessível, não tem sido suficientemente resolutivo.

Conclusão

A análise realizada permitiu compreender que, além de se manter como uma infecção sexualmente transmissível de alta prevalência, a sífilis persiste como um agravo relevante à saúde materno-infantil, ao manifestar-se também na forma congênita e exigir vigilância constante durante a gestação. Trata-se de uma condição que pode evoluir de maneira crônica ou inespecífica, mas que, quando diagnosticada precocemente e tratada de forma adequada, é amplamente evitável e passível de controle.

Embora haja métodos diagnósticos eficazes e terapias acessíveis, simples e de baixo custo, a doença tem apresentado crescimento preocupante, reafirmando sua relevância como problema de saúde pública. Nesse contexto, a persistência da sífilis, especialmente na forma congênita, configura-se como marcador de fragilidades do sistema de saúde, refletindo limitações nas ações de prevenção, rastreamento, tratamento e educação em saúde.

Os dados obtidos com esta pesquisa também contribuíram para desconstruir concepções ainda presentes na literatura e na prática clínica, ao evidenciar que a sífilis não acomete exclusivamente populações de baixa renda ou grupos socialmente vulneráveis, mas pode afetar indivíduos de diferentes faixas etárias, ocupações e perfis socioeconômicos.

Diante disso, reforça-se a importância de estratégias educativas contínuas, baseadas em informações acessíveis e embasadas cientificamente, bem como da formulação e da efetivação de políticas públicas consistentes, que estejam alinhadas à realidade epidemiológica local e às especificidades dos diferentes grupos populacionais.

Referências

1. Motta IA, Delfino IRS, Santos LV, Morita MO, Gomes RGD, Martins TPS, et al. Congenital syphilis: why is its prevalence still so high? Revista Médica de Minas Gerais [Internet]. 2018 [cited 2024 Sep 5];28(2238-3182). Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/dec8/76d93caff85aa61329137aff2d6d22b2cf63.pdf>.
2. Boletim Epidemiológico de Sífilis - Número Especial | Out. 2022 – Português (Brasil) [Internet]. www.gov.br. 2022. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-sifilis-numero-especial-out-2022/view>
3. Santiago ISD, Lima CVC, Cândido EL, Pires RC. Distribuição espaço-temporal de sífilis na região sudeste do Brasil. RDI [Internet]. 11º de abril de 2023 [cited 2024 Sep 5];12(1):266-78. Available from: <https://revistas.brazcubas.br/index.php/dialogos/article/view/1024>
4. Brito APA, Kimura AF. Transmissão vertical da sífilis: vivência materna durante a hospitalização para diagnóstico e tratamento de seu filho recém-nascido. Rev Paul Enferm (Online) [Internet]. 2018 Nov 14 [cited 2024 Sep 5];29(1/3):68-76. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-970762>
5. Feitosa JA, Rocha CH, Costa FS. Artigo de Revisão: Sífilis congênita. Revista de Medicina e Saúde de Brasília [Internet]. 2016 Oct 10 [cited 2024 Sep 5];5(2). Available from: <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/view/6749>
6. Sífilis congênita no Brasil e indicadores propostos pela rede cegonha no âmbito do cuidado pré-natal Natal/RN 2021 [Internet]. Available from: https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/52361/1/SifiliscongenitaBrasil_Costa_2022.pdf.
7. Rodrigues GM, Rosa Filho AM, Queiroz AP. Sífilis congênita e recusa terapêutica da gestante: análise jurídica e bioética. Revista Bioética. 2023 Jan 1;31.
8. Oliveira BC, Pasqualotto E, Couto Barbosa JS, Daltro VN, Cruz IL, Lopes NA, et al. Sífilis congênita e sífilis gestacional na região sudeste do Brasil: um estudo ecológico/Congenital syphilis and gestational syphilis in the southeast region of Brazil: an ecological study. Brazilian Journal of Health Review. 2021 Dec 13;4(6):27642-58.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Nota técnica Nº 14/2023-DATHI/SVSA/MS. Brasília: Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. 2023.
10. Zanella ED. Mas afinal, por que a sífilis cresce? Etnografia de uma epidemia reemergente no Brasil [Internet]. 2022 [cited 2024 Sep 5]. Available from: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/257984/001168353.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
11. Arruda LR, Santos Ramos AR. Importância do diagnóstico laboratorial para a sífilis congênita no pré-natal. JMPHC | Journal of Management & Primary Health Care | ISSN 2179-6750 [Internet]. 2020 Apr 13;12(21796750):1-18. Available from: <https://jmphc.com.br/jmphc/article/view/511/884>

12. Silva, JN, Souza LG, Fernandes MA. A atual epidemia de sífilis e suas causas - pesquisa por amostragem no município de Contagem-MG [Internet]. [cited 2024 Sep 8]. Available from: <https://even3.blob.core.windows.net/processos/0aa9b7e0164749128d47.pdf>.
13. Conceição HN, Câmara JT, Pereira BM. Análise epidemiológica e espacial dos casos de sífilis gestacional e congênita. Saúde debate [Internet]. 30 de junho de 2022 [cited 2024 Sep 5];43(123 out-dez):1145-58. Available from: <https://saudeemdebate.org.br/sed/article/view/2488https://saudeemdebate.org.br/sed/article/view/2488>
14. Feitosa JA, Rocha CH, Costa FS. Artigo de Revisão: Sífilis congênita. Revista de Medicina e Saúde de Brasília [Internet]. 2016 Oct 10 [cited 2024 Sep 5];5(2). Available from: <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/view/6749>
15. Febrasgo. Sífilis na gravidez [Internet]. www.febrasgo.org.br. 2018 [cited 2024 Sep 5]. Available from: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/700-sifilis-na-gravidez>
16. Katzung BG, Vanderah TW, orgs. Farmacologia básica e clínica. (15th edição). Porto Alegre: Grupo A; 2023.
17. Levinson W, Chin-Hong P, Joyce EA, Nussbaum J, Schwartz B. Microbiologia Médica e Imunologia: um manual clínico para doenças infecciosas. (15th edição). Porto Alegre: Grupo A; 2021.
18. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDTs) [Internet]. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts>
19. Floss J, Webber VC, Habermann MA, Somesi LB. Diagnóstico e adesão do tratamento da sífilis gestacional em uma uba do município de Caçador Sc. Arq ciências saúde UNIPAR [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 5];27(5):3219-29. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1435160>
20. TeleCondutas: Sífilis [Internet]. ufrgs.br. Universidade Federal do Rio Grande do Sul ; [Internet] 2023 [cited 2024 Sep 5]. Available from: https://www.ufrgs.br/telessaunders/documentos/telecondutas/tc_sifilis.pdf
21. Maschio-Lima T, Machado IL, Zen Siqueira JP, Almeida MT. Epidemiological profile of patients with congenital and gestational syphilis in a city in the State of São Paulo, Brazil. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil. 2019 Dec;19(4):865-72.

Contribuição dos autores

Júlia Vieira Vitório, Julia Matera Zinneck, Carolina de Oliveira Lessa e Ana Beatriz Mazei Chaves: redação, coleta dos dados junto à Vigilância Epidemiológica de Taubaté e a correspondente análise e elaboração de tabelas e gráficos. Alexandre Prado Scherma e Jôse Mára de Brito: orientadores, responsáveis pela aprovação da versão final a ser publicada. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

Preprint

O manuscrito não foi previamente publicado em servidores preprint.

Aprovação dos autores

Os autores participaram efetivamente do trabalho, aprovam a versão final do manuscrito para publicação e assumem total responsabilidade por todos os seus aspectos, garantindo que as informações sejam precisas e confiáveis.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse de natureza política, comercial e financeira no manuscrito.

Financiamento

Os autores declaram que não houve fontes de financiamento.

Artigo original

Perfil epidemiológico das intoxicações por medicamentos na região da Baixada Mogiana: análise de dados do Sinan (2013-2022)

Epidemiological profile of drug poisonings in the Baixada Mogiana Region: analysis of Sinan (2013-2022)

Denner Aparecido de Melo Boró^[1] , Rafael Furtado de Paiva^[1] , Lucas Coraça Germano^[1] , Herling Gregorio Aguilar Alonzo^[2] 

^[1]Faculdade Municipal Professor Franco Montoro, Mogi Guaçu, São Paulo, Brasil

^[2]Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil

Autor para correspondência

Lucas Coraça Germano

E-mail: lucascgermano@gmail.com

Instituição: Faculdade Municipal Professor Franco Montoro

Endereço: Rua dos estudantes, s/n, Cachoeira de Cima, CEP: 13840-000. Mogi Guaçu, São Paulo, Brasil

Como citar

Boró DAM, Paiva RF, Germano LC, Alonzo HGA. Perfil epidemiológico das intoxicações por medicamentos na Região da Baixada Mogiana: Análise de dados do SINAN (2013-2022). BEPA, Bol. epidemiol. paul. 2025; 22: e41862. Doi: <https://doi.org/10.57148/bepa.2025.v.22.41862>

Primeira submissão: 24/11/2025 • Aceito para publicação: 25/11/2025 • Publicação: 20/01/2026

Editora-chefe: Regiane Cardoso de Paula

Resumo

Introdução: as intoxicações por medicamentos representam um relevante problema de saúde pública, com crescente magnitude e impacto na morbimortalidade populacional. **Objetivo:** descrever o perfil epidemiológico das intoxicações medicamentosas notificadas na região da Baixada Mogiana, interior de São Paulo, entre 2013 e 2022. **Métodos:** estudo descritivo, retrospectivo, com base em dados secundários do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Foram incluídos todos os casos de intoxicação exógena por medicamentos notificados nos municípios de Mogi Guaçu, Mogi Mirim, Itapira e Estiva Gerbi. **Resultados:** foram registradas 1.181 intoxicações medicamentosas no período, com predomínio do sexo feminino (75%), faixa etária de 20 a 39 anos (46,1%), raça/cor branca (76,5%), e exposição aguda (83,6%). A principal circunstância foi tentativa de suicídio (67,7%), e os principais grupos terapêuticos envolvidos foram antiepiléticos, ansiolíticos e antidepressivos. O município de Itapira apresentou a maior taxa de incidência. **Conclusão:** as intoxicações medicamentosas acometem majoritariamente mulheres jovens, em exposições intencionais. Diferenças observadas entre os municípios sugerem que perfis populacionais e características territoriais influenciam de forma significativa o comportamento epidemiológico do agravo, indicando a necessidade de estratégias de prevenção e vigilância adaptadas às realidades locais.

Palavras-chave: intoxicação medicamentosa, epidemiologia, saúde pública, tentativa de suicídio, notificação.

Abstract

Introduction: drug poisonings represent a significant public health problem, with increasing magnitude and impact on population morbidity and mortality. **Objective:** to describe the epidemiological profile of drug poisonings reported in the Baixada Mogiana region, in the state of São Paulo, Brazil, between 2013 and 2022. **Methods:** this was a descriptive, retrospective study based on secondary data from the Notifiable Diseases Information System (Sinan). All cases of exogenous drug poisonings reported in the municipalities of Mogi Guaçu, Mogi Mirim, Itapira, and Estiva Gerbi were included. **Results:** a total of 1,181 drug poisonings were recorded during the period, with predominance among females (75%), individuals aged 20-39 years (46.1%), those self-reported as White (76.5%), and acute exposures (83.6%). Suicide attempts were the main circumstance (67.7%), and the most frequent therapeutic groups involved were antiepileptics, anxiolytics, and antidepressants. The municipality of Itapira showed the highest incidence rate. **Conclusion:** drug poisonings predominantly affect young women, mostly in intentional exposures. Differences observed among municipalities suggest that population profiles and territorial characteristics significantly influence the epidemiological behavior of this condition, underscoring the need for prevention and surveillance strategies adapted to local realities.

Keywords: drugs. poisoning, health surveillance, epidemiology.

Introdução

As intoxicações exógenas constituem um importante motivo de atendimento nos serviços de saúde em escala global, acometendo indivíduos de todas as idades e podendo resultar em quadros clínicos graves e elevada morbidade. Apesar de sua relevância, esses eventos ainda são frequentemente subestimados, tanto na prática clínica quanto nos sistemas de vigilância em saúde.¹ Nesse contexto, as intoxicações por medicamentos se destacam como um relevante problema de saúde pública, de modo que a incidência desses eventos varia entre países, influenciada por fatores demográficos, padrões culturais e socioeconômicos, acesso a medicamentos e diferenças estruturais nos sistemas de informação em saúde.² Ademais, limitações nos registros e subnotificação contribuem para que a carga global dessas intoxicações permaneça parcialmente oculta.³

No cenário internacional, observa-se que as intoxicações medicamentosas acometem principalmente adultos jovens.⁴ Nos Estados Unidos, por exemplo, Centros de Controle de Intoxicações registraram uma média anual de 1.663 novos casos entre 2012 e 2021, além de 4.497 óbitos apenas no ano de 2021,⁵ evidenciando a gravidade dessa condição quando não há intervenção oportuna.

No Brasil, o perfil epidemiológico das intoxicações exógenas revela predomínio de casos relacionados a medicamentos, seguidos por drogas de abuso e agrotóxicos.^{3,6} Entre 2018 e 2022, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) registrou 445.527 intoxicações e 10.247 óbitos por medicamentos, com letalidade de 2,3%. Mulheres representaram 73,6% dos casos e a tentativa de suicídio configurou a principal circunstância (71,3%).⁷ Embora tenha havido tendência crescente até 2019, observou-se redução nos dois primeiros anos da pandemia de Covid-19, possivelmente relacionada à diminuição da procura por serviços de saúde e ao sub-registro, fenômeno também identificado em outros agravos de notificação.⁸

Informações oriundas dos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Ciatox) reforçam a magnitude do problema. Entre 2013 e 2017, 63,3% dos registros envolveram mulheres e 38,2% estavam associados a tentativas de suicídio.⁹ No entanto, esses dados devem ser analisados com cautela, uma vez que os Ciatox tendem a receber notificações de casos mais graves e enfrentam reconhecidos desafios de subnotificação.¹⁰

As intoxicações medicamentosas também refletem o cenário de ampla disponibilidade terapêutica no país. O mercado farmacêutico brasileiro apresenta crescimento contínuo e é um dos maiores da América Latina. Em 2019, foram comercializadas mais de 5,3 bilhões de unidades de medicamentos; atualmente, 64 empresas dominam esse setor, que movimentou R\$ 142,43 bilhões em 2023 e conta com mais de 14 mil apresentações distintas de fármacos.¹¹ Essa oferta abundante, somada à automedicação, ao uso inadequado, às tentativas de suicídio e aos acidentes domiciliares, contribui para o aumento do risco de intoxicações medicamentosas.¹²

Embora o Brasil tenha um perfil epidemiológico nacional relativamente delineado, as macrorregiões apresentam diferenças importantes. Nas regiões Norte e Nordeste, são frequentes intoxicações em crianças menores de nove anos, exposições acidentais e casos relacionados a agrotóxicos e alimentos contaminados. Já nas regiões Sul e Sudeste, predominam casos em mulheres, especialmente envolvendo medicamentos no contexto de tentativa de suicídio.² Essas singularidades reforçam a necessidade de estudos regionais e microrregionais que permitam compreender particularidades locais e orientar intervenções mais eficazes.

Diante da elevada incidência das intoxicações exógenas por medicamentos, da diversidade de determinantes envolvidos e da escassez de estudos com recorte loco-microrregional, torna-se essencial aprofundar a análise desse agravo em territórios específicos. Assim, o presente estudo tem como objetivo descrever o perfil epidemiológico das intoxicações exógenas por medicamentos na região da Baixada Mogiana, no estado de São Paulo – composta pelos municípios de Mogi Guaçu, Mogi Mirim, Itapira e Estiva Gerbi – no período de 2013 a 2022. Busca-se caracterizar aspectos sociodemográficos, clínicos e de evolução dos casos, além de analisar tendências temporais, contribuindo para a qualificação das ações de vigilância e prevenção voltadas às intoxicações medicamentosas no nível loco-regional.

Métodos

1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico de delineamento exploratório-descritivo com abordagem quantitativa, que utilizou dados secundários provenientes do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), registrados no período de 1º de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2022.

2. Área e população do estudo

A área de abrangência corresponde à região da Baixada Mogiana (relacionada ao nome do rio Mogi Guaçu e associada à produção de café e ao percurso da ferrovia), no estado de São Paulo, composta pelos municípios de Mogi Guaçu, Mogi Mirim, Itapira e Estiva Gerbi, que somavam uma população estimada em 329.673 habitantes no período analisado. Foram incluídos todos os casos de intoxicação exógena por medicamentos notificados no Sinan, cujos indivíduos residissem em um dos quatro municípios. Não houve exclusões.

3. Fontes de dados e variáveis

Os dados foram obtidos por meio da Plataforma de Transferência de Arquivos do Ministério da Saúde, com base no banco nacional do Sinan.¹³ As variáveis selecionadas foram agrupadas da seguinte forma:

- Variáveis sociodemográficas: município de residência, sexo, faixa etária, escolaridade, raça/cor, situação gestacional e local de ocorrência.
- Variáveis clínicas e de exposição: tipo de medicamento envolvido, circunstância da exposição (tentativa de suicídio, uso terapêutico, automedicação, uso acidental, entre outros), tipo de exposição (aguda, crônica ou desconhecida) e evolução do caso (cura, óbito, outras).
- Variáveis temporais: data da notificação, mês e ano de ocorrência.

A classificação dos medicamentos foi realizada segundo o sistema *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) da Organização Mundial da Saúde (OMS), que agrupa os agentes conforme estrutura anatômico-terapêutica e química.

4. Análise dos dados

Foi realizada uma análise descritiva das variáveis do estudo, com cálculo de medidas de tendência central e dispersão (média, mediana e desvio padrão) de variáveis contínuas e de frequências absolutas e relativas de variáveis categóricas.

As taxas de incidência de intoxicações por medicamento foram calculadas separadamente para cada município da região, utilizando-se como denominador as estimativas populacionais referentes ao ano de 2017, fornecidas pela Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (Seade), a fim de garantir a padronização dos indicadores. A taxa de letalidade foi estimada a partir do número de óbitos entre os casos registrados por município de residência.

A fim de se avaliar a associação entre variáveis categóricas e municípios de residência, foi empregado o teste exato de Fisher com simulação de Monte Carlo (10.000 repetições), em virtude de restrições nos pressupostos dos testes tradicionais para algumas tabelas de contingência. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises foram conduzidas utilizando o *software* R (versão 4.2.2).

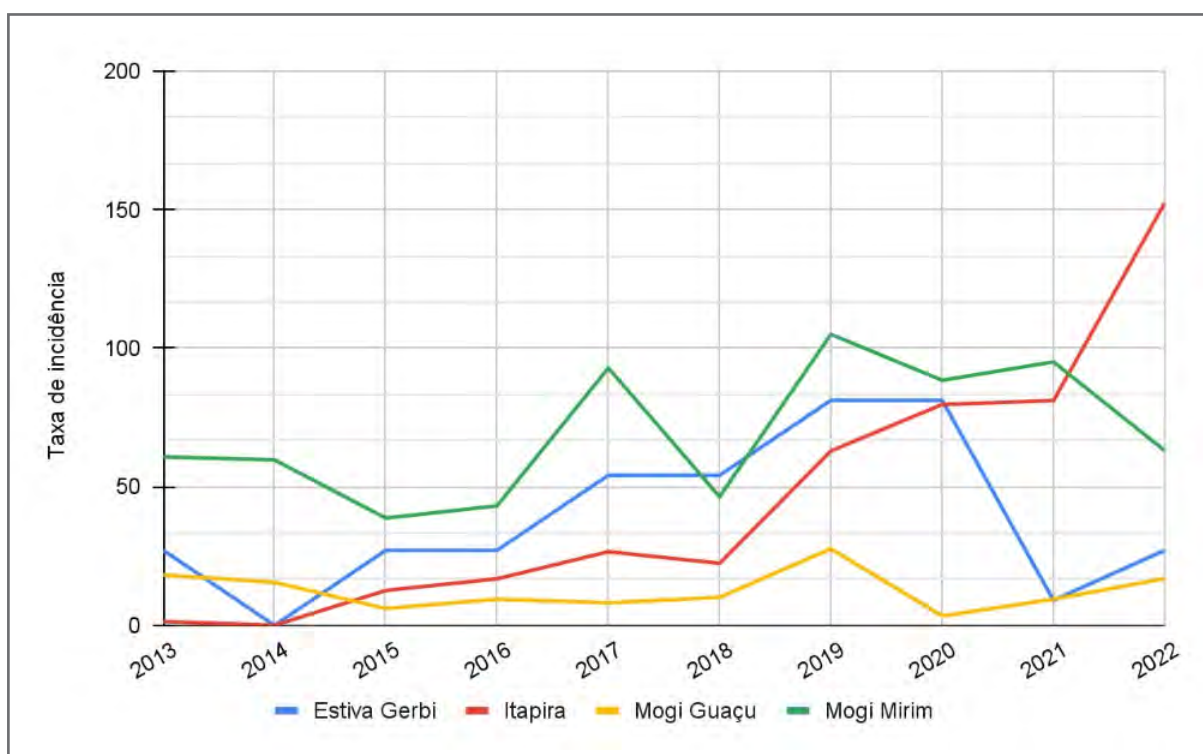
5. Considerações éticas

Este estudo utilizou exclusivamente dados secundários, públicos e anonimizados, sem identificação dos indivíduos, conforme disponibilizados pelo Ministério da Saúde em base de dados pública. Por não envolver pesquisa direta de dados, entrevistas ou intervenção em seres humanos, a pesquisa está isenta de parecer de Ética e Pesquisa, conforme a Resolução nº 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

Resultados

Entre 2013 e 2022, foram notificadas 2.053 intoxicações exógenas na Baixada Mogiana, das quais 1.181 (57,5%) estavam relacionadas ao uso de medicamentos. As taxas de incidência variaram entre os municípios ao longo dos anos. Mogi Guaçu apresentou os menores coeficientes, com valores entre 3,4 e 18,2 por 100 mil habitantes. Mogi Mirim registrou variações mais acentuadas, com picos superiores a 100 por 100 mil em 2017 e 2019. Estiva Gerbi apresentou crescimento progressivo até 2020, seguido de declínio em 2021. Em Itapira, observou-se aumento expressivo em 2022, atingindo a maior taxa da série: 152 por 100 mil habitantes. Não foi identificado padrão sazonal ou tendência linear consistente entre os municípios ([Figura 1](#)).

Figura 1. Taxa anual de incidência de intoxicação por medicamentos nos municípios da Baixada Mogiana, 2013 a 2022 (por 100 mil habitantes)



Fonte: elaborado pelos autores.

Quanto às características dos casos, houve predomínio do sexo feminino (75%), de indivíduos com idade entre 20 e 39 anos (46,1%), raça/cor branca (76,5%) e com ensino médio completo (38,7%). A maioria das intoxicações foi classificada como aguda (83,6%), sendo a tentativa de suicídio a principal circunstância (67,7%). A maior parte dos casos não exigiu hospitalização (79,8%) e evoluiu para cura (84,3%) ([Tabela 1](#)).

Tabela 1. Características sociodemográficas e de intoxicação, na região da Baixada Mogiana, no período de 2013 a 2022

Variáveis	Estiva Gerbi		Itapira		Mogi Guaçu		Mogi Mirim		Total	
	n=43	%	n=326	%	n=185	%	n=627	%	n=1181	%
Sexo										
Feminino	30	69,8	248	76,1	136	73,5	472	75,3	886	75
Masculino	13	30,2	78	23,9	49	26,5	155	24,7	295	25
Faixa etária										
0 a 4	0	0	13	4	13	7	24	3,8	50	4,2
5 a 9	0	0	5	1,5	3	1,6	11	1,8	19	1,6
10 a 19	10	23,3	74	22,7	36	19,5	137	21,9	257	21,8
20 a 39	27	62,8	145	44,5	88	47,6	285	45,5	545	46,1
40 a 59	3	7	77	23,6	36	19,5	142	22,6	258	21,8
60+	3	7	12	3,7	9	4,9	28	4,5	52	4,4
Gestante¹										
Não	29	100	235	98,3	131	99,2	456	98,5	851	98,6
Sim	0	0	4	1,7	1	0,8	7	1,5	12	1,4
Raça/cor										
Branca	33	76,7	252	77,3	159	85,9	459	73,2	903	76,5
Preta/Parda	8	18,6	61	18,7	16	8,6	160	25,5	245	20,7
Outra	0	0	1	0,6	0	0	2	0,3	3	0,3
Ignorado	2	4,7	12	3,4	10	5,4	6	1	30	2,5
Escolaridade²										
Não alfabetizado	0	0	1	0,3	0	0	5	0,8	6	0,5
Fundamental	8	18,6	39	12,6	20	11,8	198	33,1	265	22,4
Médio	7	16,3	91	29,4	48	28,2	311	52	457	38,7
Superior	5	11,6	21	6,8	16	9,4	51	8,5	93	7,9
Ignorado	23	53,5	157	50,8	86	50,6	33	5,5	299	25,3
Tipo de exposição										
Aguda	40	93	226	69,3	135	73	586	93,5	987	83,6
Crônica	0	0	6	1,8	3	1,6	18	2,9	27	2,3
Ignorado	3	7	94	28,8	47	25,4	23	3,7	167	14,1

continua

Variáveis	Estiva Gerbi		Itapira		Mogi Guaçu		Mogi Mirim		Total	
	n=43	%	n=326	%	n=185	%	n=627	%	n=1181	%
Circunstância										
Aborto	0	0	0	0	0	0	3	0,5	3	0,3
Acidental	0	0	17	5,2	17	9,2	41	6,5	75	6,4
Automedicação	3	7	40	12,3	7	3,8	65	10,4	115	9,7
Erro de administração	1	2,3	11	3,4	1	0,5	11	1,8	24	2
Prescrição inadequada	0	0	2	0,6	0	0	0	0	2	0,2
Tentativa de suicídio	34	79,1	202	62	110	59,5	454	72,4	800	67,7
Uso terapêutico	0	0	1	0,3	1	0,5	3	0,5	5	0,4
Violência	0	0	0	0	1	0,5	2	0,3	3	0,3
Ignorado	5	11,6	53	16,3	48	25,9	48	7,7	154	13
Hospitalização										
Não	34	79,1	233	71,5	116	62,7	559	89,2	942	79,8
Sim	6	14	55	16,9	59	31,9	64	10,2	184	15,6
Ignorado	3	7	38	11,7	10	5,4	4	0,6	55	4,7
Evolução										
Cura	39	90,7	189	58	172	93	596	95,1	996	84,3
Óbito	0	0	9	2,8	5	2,7	8	1,3	22	1,9
Ignorado	4	9,3	128	39,3	8	4,3	23	3,7	163	13,8

Fonte: elaborado pelos autores.

¹ Dados restritos a mulheres com 13 anos ou mais.

² Dados restritos a pessoas com 18 anos ou mais.

É importante destacar que entre as gestantes (n = 12; 1,4%) predominaram mulheres jovens (20-39 anos), brancas (84%) e com ensino médio (59%). As exposições foram majoritariamente agudas (75%), por tentativa de suicídio (75%) e tentativa de aborto (17%), com evolução favorável em todos os casos. Os antiepiléticos foram o grupo medicamentoso mais envolvido.

Durante o período analisado, foram registrados 22 óbitos, concentrados entre 2015 e 2020, com pico em 2019. As maiores taxas de letalidade ocorreram em Itapira (2,8%), seguida por Mogi Guaçu (2,7%) e Mogi Mirim (1,3%). Estiva Gerbi não registrou óbitos. A letalidade global variou entre zero e 22,2%, com média regional de 2,1% (DP = 4,2%).

Entre todos os casos fatais, predominaram mulheres (63,6%), brancos (77,3%) e adultos entre 20 e 59 anos (67,9%). A maioria foi hospitalizada (77,3%), com exposição aguda (68,2%) e tentativa de suicídio (72,7%) como principal circunstância. Houve um óbito associado à automedicação; nas demais ocorrências fatais, a circunstância não foi informada.

Os grupos de medicamentos mais frequentemente envolvidos foram os antiepiléticos (30,1%), ansiolíticos (15,3%) e antidepressivos (13,5%). Apesar da alta frequência, os antiepiléticos apresentaram letalidade de 1,4% ([Tabela 2](#)).

Tabela 2. Categorias de medicamentos, segundo grupos terapêuticos e número de notificações, região da Baixada Mogiana, 2013 a 2022

Categorias terapêuticas	Estiva Gerbi		Itapira		Mogi Guaçu		Mogi Mirim		Total	
	n=43	%	n=326	%	n=185	%	n=627	%	n=1181	%
Antiepiléticos	13	30,2	95	29,2	39	21,2	209	33,7	356	30,1
Ansiolíticos	13	30,2	47	14,5	17	9,2	104	16,8	181	15,3
Antidepressivos	6	14,0	44	13,5	23	12,5	86	13,9	159	13,5
Antipsicóticos	0	0,0	24	7,4	6	3,3	27	4,4	57	4,8
Analg./ Antipiréticos	1	2,3	8	2,5	2	1,1	27	4,4	38	3,2
Anti-histamínicos	2	4,7	5	1,5	0	0,0	13	2,1	20	1,7
Anti-inflamatórios	1	2,3	4	1,2	2	1,1	13	2,1	20	1,7
Hipnóticos/ sedativos	0	0,0	7	2,2	2	1,1	11	1,8	20	1,7
Antibióticos	0	0,0	5	1,5	2	1,1	10	1,6	17	1,4
Ant. da angiotensina	1	2,3	3	0,9	2	1,1	6	1,0	12	1,0
Inibidores da ECA	0	0,0	5	1,5	1	0,5	6	1,0	12	1,0
Outros	3	7,0	16	4,9	10	5,4	65	10,5	94	8,0
Ignorado	3	7,0	62	19,1	78	42,4	43	6,9	186	15,7

Fonte: elaborado pelos autores.

As maiores taxas de letalidade foram observadas entre anticoagulantes e antissépticos/desinfetantes (100% cada, com 1 caso e 1 óbito), seguidos por antidiabéticos (12,5%), antipsicóticos (5,3%), anti-histamínicos (5,0%), antidepressivos (3,1%) e ansiolíticos (1,7%). Entre os demais grupos terapêuticos não houve registro de óbitos durante o período analisado.

Por fim, a avaliação estatística revelou que, com exceção do sexo, da sazonalidade e do mês de ocorrência, todas as demais variáveis analisadas apresentaram associação estatisticamente significativa com o município de residência ($p < 0,05$).

Discussão

O aumento progressivo das notificações de intoxicações medicamentosas na região da Baixada Mogiana entre 2013 e 2022 pode refletir tanto o maior uso e acesso a medicamentos quanto a ampliação da vigilância epidemiológica e da sensibilidade do sistema de notificação. Os picos observados em anos como 2017, 2019 e 2022 sugerem momentos de maior pressão sobre os serviços de saúde ou mudanças nos processos de trabalho, possíveis repercussões de contextos sociais desfavoráveis ou ainda mudanças nos padrões de consumo de medicamentos e comportamento da população.

O perfil epidemiológico identificado — predomínio de mulheres jovens, exposição aguda e tentativa de suicídio como principal circunstância — está em consonância com achados nacionais e regionais, sugerindo associação entre intoxicação medicamentosa e sofrimento psíquico;^{2,3} no entanto, diferenças sociodemográficas e de exposição, com destaque para as relacionadas a faixa etária, cor da pele, anos de estudo e circunstâncias de exposição, se modificam nos diferentes cenários microrregionais,^{14,15} estaduais,¹⁶⁻¹⁹ regionais,^{20,21} e nacional.²² Contudo, todos os cenários apresentam o predomínio de mulheres adultas jovens, reforçando tanto a necessidade de estratégias de prevenção centradas na atenção à saúde mental, na vigilância de medicamentos controlados e na ampliação de políticas intersetoriais e integrais de cuidado, como a maior compreensão das exposições. Deve-se destacar ainda que a origem dos dados pode caracterizar a complexidade da atenção assistencial e, por conseguinte cenários epidemiológicos ainda mais diversos.¹⁸

Em diferentes escalas geográficas, o perfil das intoxicações medicamentosas mostra convergência em aspectos centrais, mas também revela peculiaridades locais que devem ser consideradas na formulação de políticas públicas. Embora o sexo feminino e a exposição intencional estejam fortemente associados ao fenômeno, a distribuição etária e as circunstâncias sugerem que o contexto local de desenvolvimento socioeconômico está associado ao adoecimento mental,²³ implicando, conseqüentemente, o risco de exposição.

As diferenças entre os municípios revelam que, mesmo em uma microrregião relativamente homogênea, existem singularidades relevantes. Itapira apresentou crescimento expressivo de casos, associado a automedicação e prescrição inadequada; Estiva Gerbi destacou-se pelo uso de ansiolíticos, sugerindo padrões locais de prescrição ou consumo; Mogi Guaçu apresentou elevado percentual de dados ignorados, comprometendo a qualidade das análises; e Mogi Mirim foi o único município a registrar intoxicações relacionadas a aborto, sinalizando maior sensibilidade de registro dos serviços locais e absoluto sub-registro da circunstância na maior parte da microrregião. Essas variações evidenciam a importância de intervenções territorializadas, adaptadas às especificidades populacionais e organizacionais de cada município.

O crescimento da indústria farmacêutica também é fator que impulsiona e amplia o acesso a medicamentos genéricos e similares — que juntos representam quase 70% das

unidades vendidas. Além disso, ele é responsável pela consolidação dos medicamentos isentos de prescrição (MIPs), que respondem por mais de 21% do volume total comercializado; ainda, um em cada cinco medicamentos é vendido sem receita.¹¹ Esse cenário acarreta desafios para a saúde pública. A maior disponibilidade e o uso frequente de medicamentos, muitas vezes sem orientação profissional, ampliam os riscos de intoxicações exógenas, especialmente em ambientes domiciliares, onde o uso inadequado, a automedicação e a duplicidade terapêutica são mais comuns.¹¹

Apesar de a automedicação não ter sido a principal circunstância identificada, ela apareceu em 9,7% dos casos e deve ser considerada um marcador importante de risco, especialmente entre mulheres jovens e escolarizadas.²⁴ No entanto, é interessante observar que os fármacos mais usados (analgésicos, relaxantes musculares e anti-inflamatórios) foram pouco representativos no presente estudo. Isso sugere que, apesar de a automedicação estar presente, outros fatores, como sofrimento psíquico, uso de psicotrópicos e transtornos psiquiátricos, podem exercer papel mais importante na ocorrência dessas intoxicações, uma vez que medicamentos antiepiléticos, ansiolíticos e antidepressivos figuraram entre os mais associados entre as ocorrências.

A tentativa de suicídio, circunstância mais frequente, deve ser analisada sob a ótica de determinantes psicossociais complexos. A sazonalidade não observada indica que o fenômeno deve ser estudado com outras abordagens metodológicas, uma vez que já foi documentada na literatura sua ocorrência associada a regiões específicas no Brasil.²⁵ A associação entre aumento de suicídios e uso de medicamentos com múltiplas indicações terapêuticas, como psicotrópicos e anticonvulsivantes, aumenta a lente sobre essas classes a partir dos dados observados.²⁶

O predomínio de casos entre mulheres, embora frequentemente associado a maior acesso e busca por cuidados de saúde,²⁷ também pode refletir maior vulnerabilidade a exposições intencionais. Em contraste, intoxicações acidentais parecem acometer mais homens, em parte pela automedicação sem orientação adequada.²⁸ Essa diferença entre perfis reforça a necessidade de abordagens de prevenção sensíveis a gênero e contexto cultural.

Outro ponto relevante foi a baixa proporção de hospitalizações, sugerindo predomínio de intoxicações leves resolvidas em nível ambulatorial. Entretanto, não se pode descartar a subnotificação de casos graves em serviços de urgência, possivelmente relacionada à sobrecarga de trabalho das equipes, que priorizam o atendimento clínico imediato em detrimento do preenchimento das fichas de notificação. Além disso, outros fatores, como o desconhecimento de muitos profissionais acerca da obrigatoriedade e relevância epidemiológica da notificação, a ausência de protocolos locais que definam fluxos e responsabilidades dentro das emergências e a fragmentação das áreas envolvidas, estão relacionados aos serviços e podem interferir nas notificações.^{29,30}

Destaca-se ainda a alta letalidade observada em grupos terapêuticos pouco frequentes, como anticoagulantes e antissépticos/desinfetantes, demonstrando que mesmo exposições raras podem trazer elevado risco de óbito.

Finalmente, a associação estatisticamente significativa entre variáveis epidemiológicas e o município de residência reforça a heterogeneidade da microrregião e a importância de ações em saúde que considerem as especificidades locais para vigilância, prevenção e cuidado.

O uso de dados secundários provenientes do Sinan implica limitações inerentes a esse tipo de fonte, como a possibilidade de subnotificação, o preenchimento incompleto de variáveis e a heterogeneidade da qualidade das informações entre os municípios, fatores que podem interferir na análise comparativa das diferenças epidemiológicas observadas. Além disso, a ausência de detalhamento clínico em parte dos registros restringe a realização de análises mais aprofundadas da gravidade dos casos e de seus desfechos.

Assume-se, por fim, que, além de o número reduzido de registros em determinados municípios comprometer a precisão das estimativas e a interpretação dos resultados, o filtro de dados centrado nos medicamentos, embora recupere a maior parte dos registros notificados, não contempla a sua totalidade, uma vez que não são raras as exposições a múltiplos agentes de diferentes naturezas, o que pode envolver outros agentes tóxicos não abordados neste estudo.

Conclusão

As intoxicações medicamentosas constituem um agravo relevante à saúde pública na região da Baixada Mogiana, com predomínio entre mulheres jovens que se expõem a eles intencionalmente, sobretudo em tentativas de suicídio. A análise evidenciou o envolvimento frequente de psicotrópicos — como antiepiléticos, ansiolíticos e antidepressivos —, apontando a possível relação entre a exposição e condições relacionadas à saúde mental.

O estudo, por ora pretendendo descrever a magnitude do problema, aponta que os dados de vigilância podem orientar diretamente a formulação de políticas públicas. A identificação de diferenças entre os municípios reforça que fatores populacionais, socioeconômicos e organizacionais moldam o perfil das intoxicações, reforçando a necessidade de estratégias específicas para cada território. Os resultados oferecem subsídios para o fortalecimento de ações de promoção, prevenção e uso/prescrição racional de medicamentos, além de poderem estruturar iniciativas em saúde mental e aprimorar a vigilância epidemiológica, contribuindo para a redução da morbimortalidade associada às intoxicações medicamentosas. Considerando essas evidências, estudos futuros que explorem determinantes individuais, contextuais e de organização dos serviços de saúde poderão aprofundar a compreensão dos fatores envolvidos e apoiar o desenvolvimento de intervenções mais eficazes.

Referências

1. Salem W, Abdulrouf P, Thomas B, Elkassem W, Abushanab D, Rahman Khan H, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and associated cost of acute poisoning: a retrospective study. *J Pharm Policy Pract.* 2024;17(1):2325513.
2. Castro BVC. Perfil epidemiológico das intoxicações agudas no Brasil no período de 2007 a 2019 [Internet] [Dissertação de Mestrado]. [São Paulo]: Universidade Federal de São Paulo; 2023 [citado 6 de abril de 2025]. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/69014>
3. Fiorio LM, Kalisiensky ACF, Costa CPD, Fassarella FL, Lovato IS, Pazini IP, et al. Intoxicação medicamentosa nas regiões federativas do Brasil. *Braz J Dev.* 19 de dezembro de 2022;8(12):79734-50.
4. Kontu M, Hakko H, Riala K, Riipinen P. Injuries, Poisonings, and Other External Causes of Morbidity among Drug Crime Offenders: A Follow-Up Study of Former Adolescent Psychiatric Inpatients. *Eur Addict Res.* 26 de abril de 2023;1-8.
5. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Rivers LJ, Feldman R, et al. 2021 Annual Report of the National Poison Data System® (NPDS) from America's Poison Centers: 39th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* dezembro de 2022;60(12):1381-643.
6. Pignati WA, Lima FANS, Lara SS, Correa MLM, Barbosa JR, Leão LHC, et al. Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil: uma ferramenta para a Vigilância em Saúde. *Cien Saude Colet.* 2017;22:3281-93.
7. Ministério da saúde. TabNet Win32 3.2: INTOXICAÇÃO EXÓGENA – Notificações registradas no Sinan Net – Brasil [Internet]. 2024 [citado 20 de junho de 2024]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinanet/cnv/Intoxbr.def>
8. Borges PKO, Martins CM, Stocco C, Zuber JFS, Borges WS, Muller EV, et al. Impacto da COVID-19 sobre doenças de notificação compulsória: um estudo de série temporal. *Rev Esc Enferm USP.* 2024;58:e20240098.
9. Sereno VMB, Silva AS, Silva GC. Perfil epidemiológico das intoxicações por medicamentos no Brasil entre os anos de 2013 a 2017. *Braz J Dev.* 4 de junho de 2020;6(6):33892-903.
10. Germano LC, Alonzo HGA. Intoxicações e reações adversas a medicamentos: perfil local de subnotificação aos sistemas de informação em saúde. *Rev Eletrônica Farm [Internet].* 31 de dezembro de 2015 [citado 3 de setembro de 2016];12(4). Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/36725>
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anuário estatístico do mercado farmacêutico [Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2024 [citado 27 de agosto de 2025]. 46 p. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/cmmed/anuario-estatistico-do-mercado-farmaceutico-2024.pdf/view>
12. Oga S, Camargo MMA, Batistuzzo JAO. Fundamentos de toxicologia. 4º ed. São Paulo: Atheneu; 2014. 682 p.

13. Ministério da Saúde, Departamento de Informática do SUS. Transferência de Arquivos – DATASUS [Internet]. [citado 2 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/>
14. Fachinconi GKN, Ribeiro VA, Aquino RG. Intoxicação por medicamentos em três microrregiões do interior de São Paulo: Perfil epidemiológico. Unifunec Ciênc Saúde e Biol. 25 de maio de 2021;4(7):1-10.
15. Soares JYS, Lima BM de, Verri IA, Oliveira SV. Perfil epidemiológico de intoxicação exógena por medicamentos em Brasília. Rev Atenção À Saúde [Internet]. 19 de abril de 2021 [citado 17 de novembro de 2025];19(67). Disponível em: https://www.seer.uscs.edu.br/index.php/revista_ciencias_saude/article/view/7335
16. Santos MB. 10 anos de Intoxicação exógena no Amazonas. 10 years of exogenous intoxication in the Amazon [Internet]. 31 de janeiro de 2022 [citado 17 de novembro de 2025]; Disponível em: <https://tede.ufam.edu.br/handle/tede/8911>
17. Ribeiro BLS, Santos PRG, Cachoeira FE, Souza AP, Trevisan A. Perfil Epidemiológico das Intoxicações Exógenas no Estado de Santa Catarina de 2012 a 2022. Nurs Ed Bras. 10 de julho de 2025;29(324):10942-71.
18. Vieira DM, Caveião C. Perfil das intoxicações medicamentosas no estado de São Paulo no período de 1999 a 2012 na perspectiva da vigilância sanitária. Rev Saúde e Desenv. 14 de setembro de 2016;9(5):119-41.
19. Martins LC, Santos LAM, Silva KMI, Xavier MP. Análise do perfil das intoxicações exógenas por medicamentos no Estado do Tocantins no período de 2017 a 2022. Rev Eletrônica Acervo Saúde. 1º de maio de 2024;24(5):e16424.
20. Raimundi R, Colacite J. Intoxicação medicamentosa: perfil epidemiológico dos casos registrados na Região Sul do Brasil entre 2013 a 2017. Braz J Dev. 2021;7(11):11.
21. Lima Filho CA, Silva MVB, Bernardino AO, Vieira CM, Nunes AMB, Souza KRF, et al. Perfil das intoxicações exógenas por medicamentos na região Nordeste do Brasil. Res Soc Dev. 26 de outubro de 2022;11(14):e279111436371-e279111436371.
22. Silva Júnior JLS, Sales ML, Nascimento KS, Falcão SBM, Ribeiro AIAM, Pereira HN. Caracterização epidemiológica das intoxicações por medicamentos no Brasil: Um estudo transversal. Rev Ibero-Am Humanidades Ciênc e Educ. 12 de março de 2025;1(3):112-22.
23. Silva CP, Santos Júnior MA, Silva GRN, Costa RA, Alves KNSS, Cavalcanti AMC, et al. A pobreza como elemento predisponente para o adoecimento mental: Um relato de experiência na Saúde da Família. Aracê. 30 de setembro de 2024;6(2):2703-14.
24. Arrais PSD, Fernandes MEP, Pizzol TSD, Ramos LR, Mengue SS, Luiza VL, et al. Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. Rev Saude Publica [Internet]. 2016 [citado 7 de abril de 2025];50. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/PNCVwKVMbZYwHvKN9b4ZxRh/?format=html&lang=en>
25. Coimbra DG. Sazonalidade do comportamento suicida: evidências do papel da luz como um possível modulador [Internet] [Tese de Doutorado]. [Maceió]: Universidade Federal de Alagoas; 2018 [citado 6 de novembro de 2025]. Disponível em: <http://www.repositorio.ufal.br/jspui/handle/riufal/3538>

26. Mota Júnior FRC, Amaral TF, Santos Neto JR, Silva FSB, Oliveira VRB, Alves ASG, et al. Perfil epidemiológico dos casos de suicídio no Brasil (2015-2024): uma revisão integrativa da literatura. Rev DELOS. 17 de julho de 2025;18(69):e5875-e5875.
27. Silva MA, Jesus LLS, Branco ACSC. Intoxicações medicamentosas: um estudo através de dados secundários no Brasil. Res Soc Dev. 9 de dezembro de 2024;9(2):13.
28. Silva SRO, Tavares Filho MAL, Rodrigues WS, Gama NCS, Melo BRS, Pires LLS, et al. Análise Epidemiológica das Intoxicações por Medicamentos no Brasil: Insights dos Registros do Sinan. Rev Delos. 22 de outubro de 2024;17(60):e2331-e2331.
29. Germano LC, Alonzo HGA. Avaliação dos casos de exposições tóxicas atendidas em três unidades de emergência do Estado de São Paulo. Res Soc Dev. 30 de junho de 2022;11(8):e58611831460-e58611831460.
30. Germano LC. Ocorrência e assistência das intoxicações atendidas em serviços de urgência do SUS [Internet] [Tese de Doutorado]. [Campinas]: Universidade Estadual de Campinas; 2019 [citado 3 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://repositorio.unicamp.br/Busca/Download?codigoArquivo=454256>

Contribuição dos autores

Boró DAM: Conceituação, pesquisa, análise de dados, redação do manuscrito original e aprovação da versão final. Germano LC: Administração do projeto, supervisão, redação-revisão e edição e aprovação da versão final. Alonzo HGA: Redação-revisão e edição e aprovação da versão final. Paiva RF: Conceituação, pesquisa, análise de dados, redação do manuscrito original e aprovação da versão final.

Preprint

O manuscrito não foi previamente publicado em servidores preprint.

Aprovação dos autores

Os autores participaram efetivamente do trabalho, aprovam a versão final do manuscrito para publicação e assumem total responsabilidade por todos os seus aspectos, garantindo que as informações sejam precisas e confiáveis.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse de natureza política, comercial e financeira no manuscrito.

Financiamento

Os autores declaram que não houve fontes de financiamento.

■ Informe epidemiológico

Análise epidemiológica do crescimento do uso de canabinoides sintéticos no município de São Paulo

Epidemiological analysis of the growth in the use of synthetic cannabinoids in the municipality of São Paulo

Shayna Aguiar Santana^{ID}, Artur Almeida Lima^{ID}, Felipe Silva Leal Barbosa^{ID},
Fernanda Mata Bitencourt da Silva^{ID}, Matheus Santos Marques^{ID}

Faculdade Santo Agostinho - Afya Educacional, Vitória da Conquista, Bahia, Brasil

Autor para correspondência

Shayna Aguiar Santana

E-mail: shaynaaguiar27@gmail.com

Instituição: Faculdade Santo Agostinho - Afya Educacional

Endereço: Av. Olívia Flores, 200, Candeias, CEP: 45028-100. Vitória da Conquista, Bahia, Brasil

Como citar

Santana SA, Lima AA, Barbosa FSL, Silva FMB. Análise epidemiológica do crescimento do uso de canabinóides sintéticos no município de São Paulo. BEPA, Bol. epidemiol. paul. 2025; 22: e41464.

DOI: <https://doi.org/10.57148/bepa.2025.v.22.41464>

Primeira submissão: 08/02/2025 • Aceito para publicação: 27/02/2025 • Publicação: 20/03/2025

Editora-chefe: Regiane Cardoso de Paula

Introdução

Canabinoides sintéticos (CS), também conhecidos como “sais de banho”, “krokodil”, Spice, K2, K4 e “droga zumbi”, entre outras nomenclaturas, são substâncias que surgiram em laboratório por volta dos anos 2000. Os primeiros relatos de casos foram documentados nos EUA.^{1,2} Em 2010, houve um crescimento exponencial de casos, com mais de 2.500 chamadas registradas pela Associação Americana de Centros de Controle de Venenos, em comparação ao ano anterior, com apenas 53.³ Os canabinoides sintéticos representam a classe de drogas de abuso de crescimento mais rápido nos Estados Unidos, com 177 novas substâncias psicoativas relatadas ao Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime em 2014.⁴

A droga K9 é uma substância sintética que reproduz os efeitos da maconha em razão de sua alta concentração de tetra-hidrocanabinol (THC). No entanto, é uma mistura de cocaína, heroína e fentanil, originada de uma planta africana usada como repelente de insetos, e não da *Cannabis sativa*.⁵ Além disso, pode ser produzida em casa. Por isso, os CS são conhecidos como “maconha alternativa”, pois interagem com os receptores canabinoides CB1 e CB2, que compõem o sistema endocanabinoide, regulando dor, humor, fome, sensação de bem-estar e recompensa, atuando sobre sistema nervoso e dopaminérgico mesolímbico.² Apesar de utilizar os mesmos receptores que os fitocannabinoides, os CS têm uma afinidade de 4 a 5 vezes maior e uma potência de 40 a 660 vezes superior ao THC, podendo ser até 50 vezes mais potente que a morfina.⁶ Os efeitos dessa substância são majoritariamente psicoativos, como diminuição da atividade motora e da capacidade de raciocínio, relaxamento físico, alteração dos sentidos, euforia, paranoia, delírios, ansiedade, convulsões e aumento do apetite.⁷ Os canabinoides sintéticos conferem a característica de “zumbi” por deixar as pessoas entorpecidas e fora da realidade, além de causar necrose de tecidos e poder levar à amputação de membros e à morte, dependendo da forma de administração.⁵ A forma de uso também varia. Os canabinoides podem ser combinados com outras drogas, ser usados na forma de spray ou incenso, entre outras formas.⁸

Dados oficiais do governo brasileiro, como o 5º Informe do Subsistema de Alerta Rápido sobre Drogas, revelam que os canabinoides sintéticos já chegaram ao Brasil. Atualmente, eles afetam principalmente o município de São Paulo, com um aumento de notificações de 98 em 2022 para 216 até o primeiro semestre de 2023.⁸ O uso de canabinoides sintéticos foi documentado a partir de 2015 e vem crescendo nos últimos seis anos.⁹ Além de São Paulo, Espírito Santo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Paraíba, Paraná, Rio de Janeiro, Roraima e Tocantins eportaram apreensões entre 2020 e 2023.⁸ Todavia não apresentaram aumento tão significativo, o que justifica o foco dado a São Paulo no presente estudo.

Por serem drogas novas, baratos, com variações químicas e diversidade de utilização, há uma dificuldade em compreender, detectar, classificar e controlar os canabinoides sintéticos. Da mesma forma, ainda não foi possível promover políticas públicas eficazes.^{1,9} Essas características dos CS também explicam por que eles têm se tornado populares entre traficantes e usuários.¹⁰ Em um estudo realizado na Nova Zelândia com uma amostra de 47 pessoas, 41 relataram grande dificuldade em interromper o consumo das drogas por causa dos sintomas de abstinência, conferindo aos canabinoides um caráter altamente viciante.¹¹ Esses fatores são agravantes porque podem sobrecarregar os serviços do sistema de saúde.¹²

Desde 2020, o governo e o Ministério da Saúde têm implementado medidas preventivas contra o consumo de canabinoides sintéticos, focando a criação e a divulgação de informativos e documentos técnicos.^{13,14} A ingestão de CS representa um problema de saúde e segurança pública, destacando a necessidade de continuar coletando e publicando artigos sobre novas tendências, picos e a situação epidemiológica dessas drogas para juntar evidências que possam contribuir para a criação de protocolos e ações de saúde. Os dados epidemiológicos sobre canabinoides sintéticos são limitados a estudos transversais com vieses e amostras pequenas. Estudos epidemiológicos comunitários, como osecológicos, apresentam uma amostra maior e representação em nível nacional, oferecendo um cenário melhor para compreender a epidemiologia dos CS.¹

Diante disso, o presente estudo tem por objetivo analisar o crescimento das notificações de canabinoides sintéticos em São Paulo e o perfil de seus usuários, visando compreender melhor a situação epidemiológica nesse município, que é o principal foco de crescimento em comparação a outros estados brasileiros, além de comparar com as tendências observadas na literatura científica.

Métodos

O presente estudo é observacional, do tipo ecológico-temporal, que analisa dados agregados de uma população para investigar associações entre variáveis em nível populacional. O estudo foi conduzido com dados da população do município de São Paulo (Brasil), obtidos por intermédio do Programa Municipal de Prevenção e Controle de Intoxicações (PMPCI) da Coordenadoria de Vigilância em Saúde da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo (COVISA/SMS-SP), que disponibiliza semanalmente o relatório epidemiológico de casos suspeitos de intoxicação exógena por canabinoides sintéticos registrados no Sinan, de 1º de janeiro de 2023 a 31 de dezembro de 2024.^{13,14} Programas semelhantes a esse não são encontrados em outros estados em razão da maior predominância de notificação de casos por intoxicação a canabinoide sintético no município de São Paulo. Os boletins epidemiológicos foram acessados por meio do portal

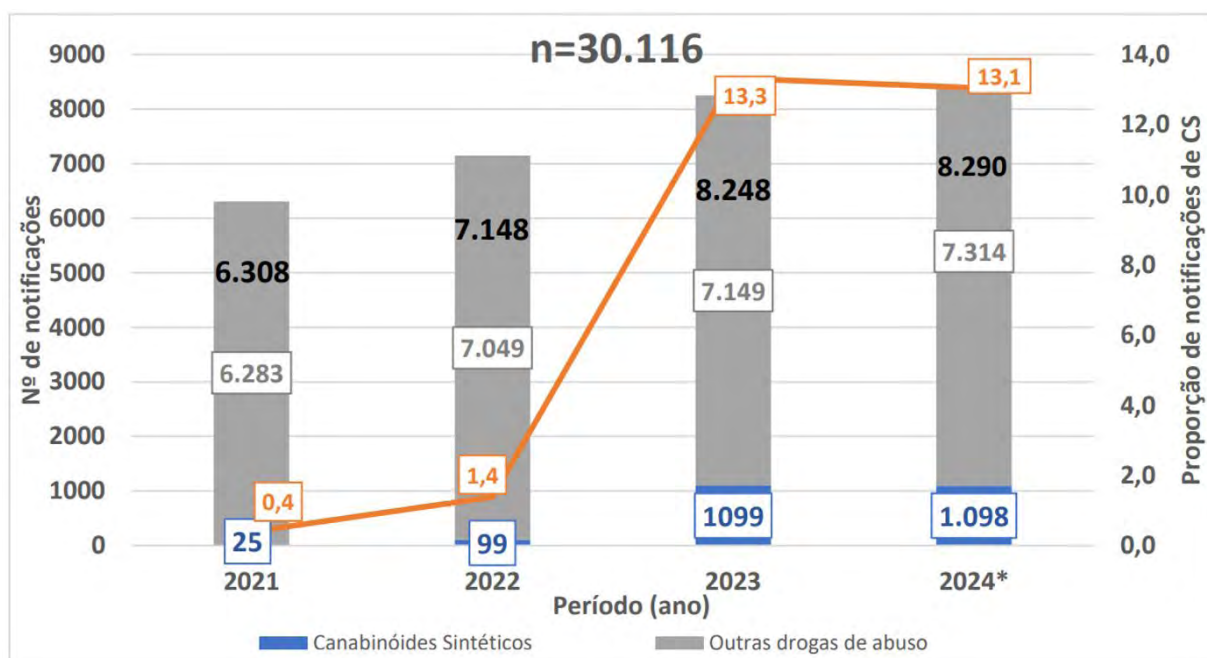
oficial da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo e as informações relevantes foram extraídas manualmente e digitalizadas para análise. Os dados foram agregados por perfil populacional, como faixa etária, gênero e etnia. Após a coleta, os dados foram tabulados em uma planilha do Excel e organizados em gráficos a fim de facilitar a análise e encontrar tendências e padrões. O estudo utilizou dados anônimos do agregado, garantindo a confidencialidade das informações individuais, não havendo necessidade de aprovação por um comitê de ética, pois não foram coletados dados pessoais identificáveis. Há limitações por não ser possível chegar a uma conclusão sobre os indivíduos e porque a qualidade dos dados dependem da precisão dos registros nos boletins epidemiológicos. Além disso, a pesquisa está sujeita a subnotificações em virtude da associação dos canabinoides sintéticos a outras drogas, dificultando sua identificação. A revisão da literatura foi feita por meio das bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, com a utilização de descritores (DECS) em inglês: ("*synthetic cannabinoids*" OR "*K9*" OR "*zombie drug*" OR "*Spice*" OR "*fake weed*" OR "*synthetic marijuana*") AND (*adverse effects* OR *prevalence* OR *toxicity* OR "*public health*"). Foram excluídos artigos repetidos das bases de dados e os que tratavam de plantas canabinoides e não da droga sintética. Foram excluídos também os artigos que entendiam "*spice*" como temperos alimentícios. Em seguida, fizemos uma leitura minuciosa da metodologia e dos resultados, registrando os trechos mais importantes sobre o tema em questão. Ao final das análises, foram selecionados 20 artigos, documentos governamentais e matérias de jornais referentes aos canabinoides sintéticos, abordando sua origem, composição, efeitos e impactos sociais.

Resultados

Este estudo baseia-se na análise detalhada dos boletins epidemiológicos coletados do município de São Paulo, focando os dados sobre a incidência de intoxicação por canabinoides sintéticos (CS) em 2023 e 2024. Esses dados foram sistematicamente coletados, organizados em planilhas, analisados e formatados em gráficos a fim de compreender melhor os padrões, as tendências e os picos ao longo dos períodos em análise.

O estudo analisou o crescimento no número de casos de intoxicação por canabinoides sintéticos (CS) em um comparativo temporal, conforme ilustrado no gráfico misto de barras e linha (Gráfico 1). No eixo vertical à esquerda, está o número de notificações de intoxicações, enquanto no eixo vertical à direita está a proporção de notificações de CS em relação às demais drogas de abuso. As barras na cor cinza representam o total de casos de intoxicação por drogas, as barras azuis representam apenas os casos de intoxicação por canabinoides sintéticos, e a linha laranja mostra a proporção de CS sobre as demais drogas.

Gráfico 1. Distribuição das notificações de casos suspeitos de intoxicação exógena por drogas de abuso, com destaque para o número e proporção dos canabinoides sintéticos, segundo ano da notificação, cidade de São Paulo, 2024*.



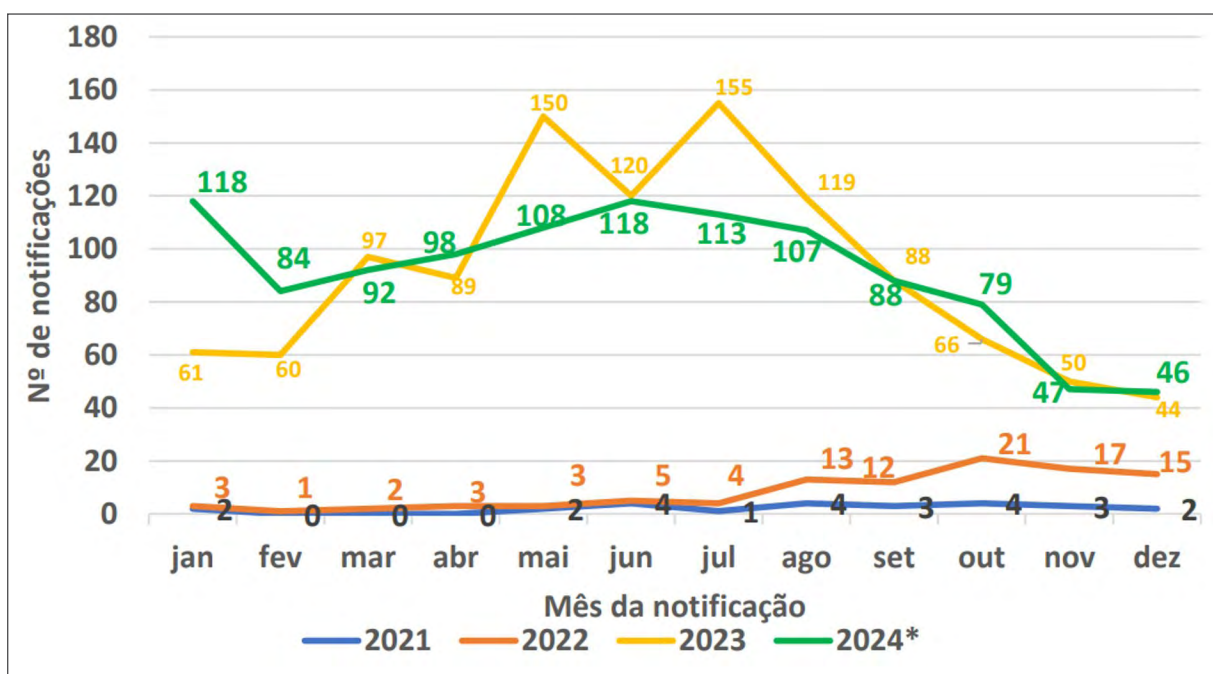
Fonte: Secretaria Municipal de São Paulo (São Paulo), 2024.

Os dados apresentados no Gráfico 1 indicam um uso inicialmente baixo de canabinoides sintéticos, com apenas 25 notificações em 2021. No entanto, observou-se um crescimento constante nos anos subsequentes, tanto no número absoluto de notificações quanto na proporção de intoxicações por CS em relação a outras drogas de abuso. Em 2022, houve um aumento: 99 notificações; em 2023, ocorreu um crescimento exponencial, com 1.099 notificações de intoxicação por CS. É importante destacar que, enquanto o número de intoxicações por outras drogas permaneceu relativamente constante de 2022 para 2023 (7.049 para 7.149 notificações), o número de intoxicações por canabinoides sintéticos aumentou de forma significativa: onze vezes. Esse dado indica que o crescimento no número de intoxicações foi especificamente associado aos

canabinoides sintéticos, em vez de um aumento generalizado nas intoxicações por todas as drogas. No primeiro semestre de 2024, a tendência de crescimento contínuo das intoxicações por CS foi mantida. Mesmo em apenas seis meses, até julho, a proporção de notificações de CS em relação às demais drogas já superou a do ano inteiro de 2023 apresentando uma proporção de 14,3, mas, até o fim de 2024, essa relação diminuiu para 13,1, pois o número de casos de canabinoide se manteve constante em relação ao ano completo de 2024, enquanto os casos com outras drogas de abuso aumentaram, indicando um crescimento constante do consumo da droga, mas que se acentua no primeiro mês de 2024.

O presente estudo analisou a incidência de novos casos em 2023 (Gráfico 2) e 2024 (Gráfico 3), comparando ambos os períodos. Observou-se que o ano de 2023 iniciou com uma alta nas notificações em comparação ao ano anterior, já que em janeiro desse ano foram notificados 61 casos, finalizando com 1.099. Para o primeiro semestre de 2024, os dados revelam uma tendência de diminuição gradual no número de notificações mensais. Comparando com a taxa de incidência de 5,6 por 100 mil habitantes em 2023, o primeiro semestre de 2024 apresentou uma taxa reduzida de 3,92 por 100 mil habitantes. Com os dados coletados e tabulados, foi construído um gráfico (Gráfico 2) que ilustra a incidência de novos casos de intoxicação por canabinoides sintéticos no primeiro semestre de 2024.

Gráfico 2. Notificações de casos suspeitos de intoxicação exógena por canabinoides sintéticos, segundo mês e ano da notificação, cidade de São Paulo, 2024*.



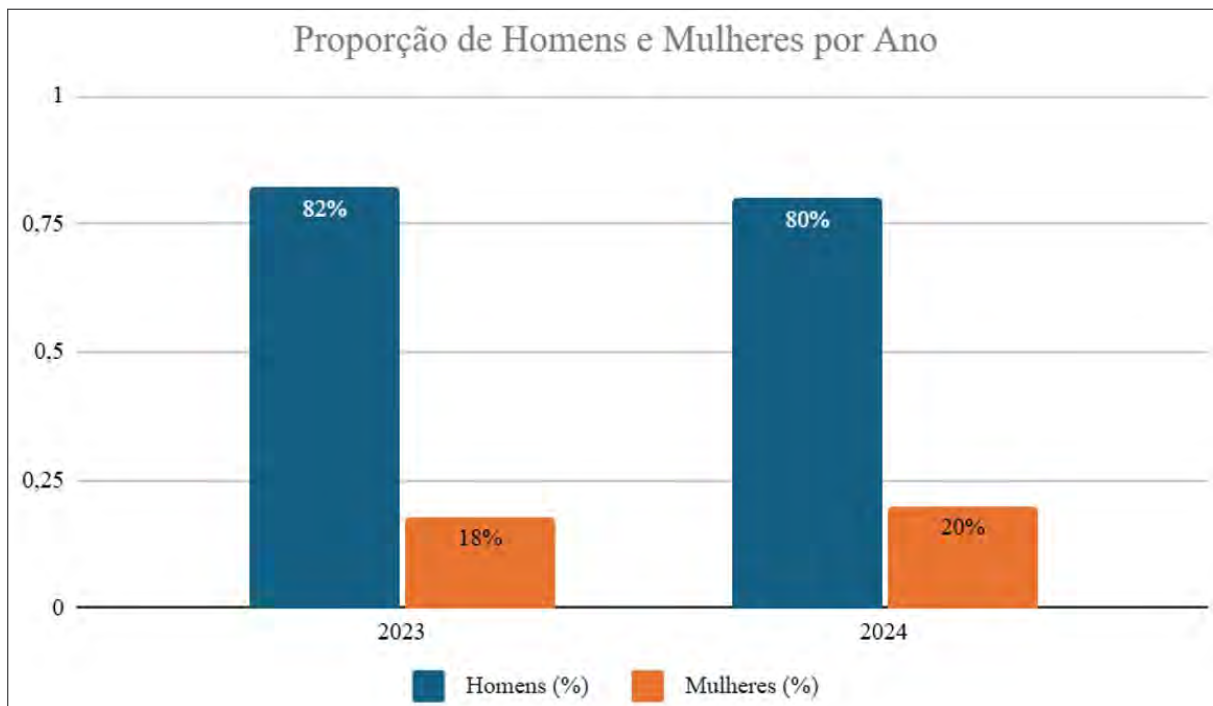
Fonte: Secretaria Municipal de São Paulo (São Paulo), 2024.

Ambos os anos mostram padrões de variação com picos seguidos de quedas, além de aumentos nas taxas de incidência após períodos festivos e diminuições durante férias escolares e festas de fim de ano. O padrão seguido pelos dois anos foi um crescimento no primeiro semestre atingindo um pico no meio do ano e uma redução no final do segundo semestre. Ambos apresentaram quase o mesmo número de casos, mas 2023 apresentou mais picos, enquanto 2024 foi mais constante. Os meses que apresentaram maior número de casos foram junho e julho, nos dois anos do estudo. O resultado pode estar associado a períodos de férias escolares e maior tempo livre. A redução no fim do ano pode indicar uma diminuição de casos de fato ou uma subnotificação em decorrência dos recessos e feriados. Especificamente, o gráfico de 2023 apresenta picos em agosto e outubro, que podem estar associados ao retorno das aulas e à retomada das atividades normais depois das férias. O gráfico de 2024, por sua vez, demonstra um pico depois das festividades do Carnaval.

Adicionalmente, o estudo também investigou o perfil epidemiológico dos usuários de CS, comparando os anos de 2023 e o primeiro semestre de 2024. A faixa etária dessas pessoas foi analisada e indicou uma prevalência do consumo de CS entre diferentes idades. Em 2023, os dados mostraram que 60% ($n^a = 660$) dos casos notificados tinham de 20 a 39 anos e 26% ($n^a = 285$), de 15 a 19 anos. Em 2024, essa tendência manteve-se consistente, com 60% ($n^a = 666$) dos casos na faixa etária de 20 a 34 anos e 19% ($n^a = 214$), na faixa de 15 a 19 anos. Esses achados indicam que o público mais afetado por CS continua a ser predominantemente jovem, com uma concentração significativa entre os 20 e os 34 anos. A análise dos gráficos revela que, embora haja uma ligeira variação nas faixas etárias de um ano para o outro, a distribuição geral dos casos permanece estável. Ademais, um achado importante é o acréscimo no número de casos notificados por intoxicação de crianças de 5 a 9 anos de 2023 (apenas 1 caso), para 2024 (4 casos), o que pode indicar um aumento do consumo precoce desses psicoativos.

Em relação ao gênero, o gráfico de colunas apresenta a relação e a proporção, comparando o gênero dos casos notificados com os anos. Observou-se que a predominância, tanto em 2023 quanto em 2024, foi de homens, já a proporção de mulheres apresentou um crescimento de 2023 (18%) para 2024 (20,2%).

Gráfico 3: Distribuição das notificações de casos suspeitos de intoxicação exógena por canabinoides sintéticos, segundo o gênero, cidade de São Paulo, 2023 a 2024*.



Fonte: Elaborado pelos autores (2025). Dados coletados da Secretaria Municipal de São Paulo (São Paulo). [13,14](#)

Por fim, este estudo também analisou a etnia da população em risco. Observou-se que, majoritariamente, a população de 2023 e de 2024 que se declara parda constitui a maior parte da população em risco, 50% ($n^a = 1.114$) dos casos. Em segundo lugar, está a população branca, com 26% ($n^a = 590$), apesar de haver uma grande diferença entre os dois grupos. E em terceiro lugar, vem a população preta, representando 18% ($n^a = 406$). Observou-se também que houve pouca variação entre essa proporção durante os anos, apesar de leve diminuição na população parda e aumento na etnia branca e preta. Outros grupos étnicos apresentaram notificações menos expressivas, como a população amarela e a indígena. Em contrapartida, é válido pontuar que o número de indivíduos ignorados foi de 57, um valor significativo, que pode representar uma imprecisão na coleta dos dados. Esse fator ressalta a importância de aprimorar a coleta de dados para incluir informações mais completas e precisas sobre todos os grupos étnicos.

Em resumo, os resultados apontam um aumento constante do consumo de drogas, em que a população de usuários é predominantemente masculina, parda e tem de 15 a 34 anos. Além do aumento nos números de casos, este estudo comprovou que essas drogas estão em ascensão, em comparação com as demais, e que os picos de abuso ocorrem principalmente em períodos depois de festividades e férias escolares.

Discussão

Esta pesquisa analisou dados inéditos a respeito do padrão de crescimento do uso de canabinoides sintéticos no Brasil, especificamente no município de São Paulo, e o perfil dos usuários. A coleta e a análise dos dados oferecem informações epidemiológicas para a atuação da comunidade científica global e nacional, bem como para a saúde pública.

O presente estudo foi realizado por intermédio da análise de fontes oficiais do governo de São Paulo; no entanto, é importante reconhecer a possibilidade de subnotificação do uso de canabinoides sintéticos, causada por um possível registro impreciso dos dados, o que pode afetar a total compreensão do cenário no município. Um dos fatores que podem explicar essa imprecisão dos dados, como observada na literatura, é a dificuldade em detectar e classificar os canabinoides sintéticos, tendo em vista que essas drogas apresentam uma grande diversidade de composições químicas e modos de uso, o que dificulta sua detecção, diagnóstico e a atribuição correta de atestados de óbito causados por seu consumo.¹ Ademais, ao se tratar de um estudo ecológico, cuja análise dos dados é feita em nível agregado, as informações não podem ser generalizadas para toda a população, tendo em vista que não há informações em nível individual, podendo haver vieses de confundimento.¹⁵

A análise da literatura evidenciou uma tendência no crescimento global do uso de canabinoides sintéticos desde o início dos anos 2000.¹⁰ Resultados da atual pesquisa apontam um aumento significativo na proporção do canabinoide sintético sobre as demais drogas de uso abusivo, principalmente em 2022, com 1,4% das drogas, para 2023, com 13%. Também indicam um crescimento no primeiro semestre de 2024, com 14%, conforme [Gráfico 1](#). Esses dados comprovam as previsões de estudos realizados em 2016 nos Estados Unidos, que apontaram que os CS são as drogas que mais crescem entre os psicoativos, e estão em conformidade com o que é representado na figura.¹⁴ Assim como no cenário internacional, no Brasil houve crescimento significativo da droga.⁸ Em conformidade com a literatura analisada, os resultados do presente estudo demonstram como essas drogas estão em constante crescimento na cidade de São Paulo. Esse aumento pode ser atribuído ao baixo custo dessas drogas sintéticas. No Brasil, são vendidas por até 10 reais (às vezes, pela metade desse valor). A produção dos canabinoides também é de baixo custo e eles podem ser sintetizados em casa.^{5,16} Um estudo realizado em 2010 em uma universidade da Flórida aponta um crescimento de drogas K sobre os jovens, 8% da amostra de 842 estudantes já haviam utilizado esse tipo de droga. Essa prevalência é maior do que outras drogas comumente utilizadas por essa população, como LSD, cocaína, sedativos e esteroides anabolizantes.³ Os dados analisados neste estudo revelaram que a faixa etária com maior predominância no Brasil no uso da droga está entre 20 e 34 anos, seguida pela faixa etária de 15 a 19 anos. Destaca-se também uma porção significativa de casos entre indivíduos menores de idade (dos 5 aos 9 anos), com um total de 334

casos em 2023 e 261 casos em 2024. Estudos afirmam que as motivações para o uso dos canabinoides sintéticos, principalmente nessas faixas etárias, estão associadas geralmente a curiosidade, baixo custo, efeitos positivos do medicamento, como relaxamento e sensação de euforia agradável, crença na segurança da droga e potencial para não detecção em testes de drogas.⁶ Além disso, os resultados constataram que, em sua maioria, os usuários são homens, cerca de 80% do total de consumidores em 2023 e 2024 ([Gráfico 3](#)). Esse aspecto também foi constatado na literatura internacional, que indica um maior número de usuários jovens e homens, entre 13 e 59 anos.^{3,1} A explicação para o uso recreativo de drogas ilícitas no meio masculino pode envolver uma série de questões, como afirmação de masculinidade, meio de escape da realidade e relaxamento.¹⁷

Observou-se um aumento gradual no número de notificações de intoxicação por canabinoides sintéticos (CS) ao longo dos últimos anos. Este estudo notou o crescimento ao longo dos últimos anos com um aumento gradual em 2021 e 2022 e um pico em 2023, totalizando 1.099 casos de intoxicação por canabinoide sintético ([Gráfico 1](#)). No entanto, os dados de 2024 indicam uma diminuição gradual no número de notificações mensais. Esses dados refletem um padrão de aumento no consumo e na detecção de canabinoides sintéticos ao longo dos anos, mas a redução nas notificações em 2024 pode indicar uma possível estabilização ou mudanças nas práticas de monitoramento e registro dos casos.¹⁴

Este estudo observou também variações ao longo dos anos de 2023 e de 2024 ([Gráfico 2](#)) e um aumento nas taxas de incidência após períodos festivos e diminuições durante férias escolares e festas de final de ano (conforme figuras reproduzidas). Em comparação com estudos realizados na Austrália, as Novas Substâncias Psicoativas (NPS), como é o caso dos canabinoides sintéticos, apresentavam variações diferentes das demais drogas, como os opioides e a Cannabis, que eram utilizadas de forma estável durante os anos analisados, de dezembro de 2011 a dezembro de 2015. Em contrapartida, as NPS apresentam mais variações durante os anos e um aumento nos fins de semana.¹⁸ Em comparação com as tendências brasileiras, o consumo de canabinoide sintético apresenta mais oscilações ao longo do ano e suas variações sugerem que as taxas de incidência podem ser influenciadas por atividades sociais, com picos durante e após eventos festivos e uma redução durante períodos de férias escolares, quando há menor interação social, uma tendência que a difere um pouco das demais drogas, que são mais constantes.¹⁸ Reconhecer esses padrões é fundamental para entender os fatores externos que afetam o uso de canabinoides sintéticos e, consequentemente, para otimizar o planejamento e a alocação de recursos de segurança pública. Integrar essas análises fornece uma visão mais detalhada e fundamentada sobre o uso de canabinoides sintéticos no Brasil, possibilitando uma resposta mais eficaz às necessidades de cada período.

O presente estudo reuniu evidências de que o uso de canabinoides sintéticos tem crescido no Brasil, assim como nos países estrangeiros, e, como esperado, a proporção desse tipo de droga sobre as demais também tem crescido. Informações sobre a etnia

dos usuários não foram encontradas em nenhum dos estudos analisados, mas, com os dados do presente estudo, observou-se que a maior parte dos usuários em 2023 e 2024 se declara parda. Esses achados evidenciam uma possível vulnerabilidade maior desses grupos ao uso de CS, o que não foi tratado em estudos anteriores e é um dado relevante para o combate contra a ascensão dessas drogas.

Alguns estudos já apontaram a necessidade dos clínicos e autoridades da saúde pública terem conhecimento da existência das drogas K e monitorarem o abuso, sobretudo entre os jovens e estudantes, pois o atraso no diagnóstico pode ser letal.^{3,16} É importante compreender o perfil epidemiológico e seu crescimento, já que essas drogas muitas vezes são consumidas com outras drogas. Na Inglaterra, por exemplo, foram relatados 165 óbitos entre 2012 e 2019, com aproximadamente 90% dos casos relacionados ao uso concomitante com outras drogas.¹⁹ Em comparação, no Brasil os dados do boletim epidemiológico de 2023 e do primeiro semestre de 2024 constataam que a porcentagem de casos com cura sem sequelas foi de apenas 72%. Assim, os resultados deste estudo podem ser utilizados para o desenvolvimento de estratégias de prevenção de promoção de saúde mais eficazes, já que ficou constatado não apenas neste estudo mas também em outros trabalhos nacionais e internacionais que essas drogas representam um desafio para as autoridades e para a saúde pública.^{10,19} Informações referentes à situação epidemiológica sobre a droga, bem como sobre seu funcionamento, riscos e crescimento, ainda são limitadas, principalmente no Brasil, tendo em vista que o uso dessas drogas está concentrado majoritariamente, até o presente estudo, no município de São Paulo e não há muitos artigos brasileiros a respeito. Este estudo ecológico contribui para a evolução do tema ao confirmar, em nível municipal, as tendências globais do crescimento dos CS. Dessa forma, é possível compreender melhor a expansão dessas drogas no território brasileiro e o perfil da população atingida para promover medidas de prevenção e proteção, além de aumentar a compreensão sobre os fatores de riscos e as causas que podem levar à sua exposição.

Conclusão

De acordo com as análises apresentadas, podemos inferir que houve um crescimento do consumo de CS nos últimos anos e que a proporção dessas drogas sobre as demais também está em ascensão no Brasil, com picos principalmente em períodos pós-festas e quedas em períodos de férias escolares. Este estudo conseguiu informações sobre o perfil epidemiológico dos usuários, que são, majoritariamente, homens pardos e jovens. Ainda que esteja em ascensão, os canabinoides sintéticos não são completamente compreendidos e a maioria dos dados existentes sobre eles provém de fontes oficiais do governo. Vale ressaltar que é importante analisar e compreender melhor esse fenômeno por causa do seu potente impacto na sociedade e na saúde pública. Pesquisas mais aprofundadas sobre a utilização de canabinoides sintéticos devem ser feitas, assim como sobre a sua correlação com a condição socioeconômica dos usuários. Também é fundamental saber se há relação de aumento em áreas geográficas que não são cobertas por Unidades de Saúde da Família (USF).

Referências

1. Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic cannabinoids: Epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. Nov 2014 [citado em 28 jan. 2025];144:12-41. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.08.005>
2. Chaturvedi K, Anthony CS, Pandey P, Doerksen RJ, Godfrey M. Influence of structural characteristics on the binding of synthetic cannabinoids from the JWH family to the CB1 receptor: A computational study. *J Mol Graph Model* [Internet]. Set 2023 [citado em 28 jan. 2025];108620. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2023.108620>
3. Hu X, Primack BA, Barnett TE, Cook RL. College students and use of K2: an emerging drug of abuse in young persons. *Subst Abus Treat Prev Policy* [Internet]. 11 jul. 2011 [citado 28 jan 2025];6(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1747-597x-6-16>
4. Adams AJ, Banister SD, Irizarry L, Trecki J, Schwartz M, Gerona R. "Zombie" Outbreak Caused by the Synthetic Cannabinoid AMB-FUBINACA in New York. *New Engl J Med* [Internet]. 19 jan. 2017 [citado em 28 jan. 2025];376(3):235-42. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1610300>
5. Hospital Santa Mônica [Internet]. Droga K9: quais os efeitos dessa droga que te transforma em "zumbi"? – Hospital Santa Mônica; [citado em 28 jan. 2025]. Disponível em: <https://hospitalsantamonica.com.br/droga-k9-quais-os-efeitos-dessa-droga-que-te-transforma-em-zumbi/#:~:text=A%20substância%20principal%20encontrada%20nessa>
6. Alves VL, Gonçalves JL, Aguiar J, Teixeira HM, Câmara JS. The synthetic cannabinoids phenomenon: from structure to toxicological properties. A review. *Crit Rev Toxicol* [Internet]. 27 maio 2020 [citado em 28 jan. 2025];50(5):359-82. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1762539>
7. São Paulo (Município). Nota Técnica 04/2023 – Orientações para Assistência às Intoxicações por Canabinoides Sintéticos junto à População Infantojuvenil e Adulta na Raps-Msp – Versão 2 [Internet]. São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde; 2023 [citado em 28 jan. 2025]. Disponível em: [https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/nota_tecnica_04_23_canabinoides_sinteticos\(1\).pdf](https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/nota_tecnica_04_23_canabinoides_sinteticos(1).pdf)
8. Brasil. Ministério da Fazenda, Ministério da Saúde, Ministério da Justiça e Segurança Pública. Canabinoides sintéticos: dados sobre a oferta, demanda e desafios no Brasil. 5o Informe do Subsistema de Alerta Rápido sobre Drogas (SAR) [Internet]. Brasília: Ministério da Justiça; 2023 [citado em 28 jan. 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/mj/pt-br/assuntos/sua-protecao/politicas-sobre-drogas/subsistema-de-alerta-rapido-sobre-drogas-sar/5o-informe-sar-canabinoides-sinteticos-07-07-2023.pdf>
9. Souza JD, Madruga CS, Noto C. Emerging synthetic cannabinoids and the risk of psychosis: a growing concern for public health. *Braz J Psychiatry* [Internet]. 2023 [citado em 28 jan. 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2023-0051>
10. Alves AD, Spaniol B, Linden R. Canabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes. *Arch Clin Psychiatry (Sao Paulo)* [Internet]. 2012 [citado em 28 jan. 2025];39(4):142-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0101-60832012000400005>

11. Le Boisselier R, Alexandre J, Lelong-Boulouard V, Debruyne D. Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. Clin Pharmacol Amp Ther [Internet]. 20 dez 2016 [citado em 28 jan. 2025];101(2):220-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cpt.563>
12. Branco CC, Gabira GG, Santos W. K2, K4, K9: drogas sintéticas saem das sombras, tomam as ruas de São Paulo, e governos resolvem falar: 'Pessoas estão sumindo' [Internet]. g1 SP; 2023 abr 27 [citado em 28 jan. 2025]. Disponível em: <https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/2023/04/27/k2-k4-k9-drogas-sinteticas-saem-das-sombras-tomam-as-ruas-de-sao-paulo-e-governos-resolvem-falar-pessoas-estao-sumindo.ghtml>
13. São Paulo (Município). Secretaria Municipal de Saúde da Cidade de São Paulo; Sistema Único de Saúde; Coordenadoria de Vigilância em Saúde; Secretaria Executiva de Atenção Básica, Especialidades e Vigilância em Saúde. Relatório Epidemiológico – Casos suspeitos de Intoxicação Exógena por Canabinoides Sintéticos. Ano 2023 (1/12 a 31/12/2023) [Internet]. São Paulo: Secretaria Municipal de Saúde da Cidade de São Paulo; 2023 [citado em 16 ago. 2024]. Disponível em: https://capital.sp.gov.br/web/saude/w/vigilancia_em_saude/doencas_e_agrivos/centro_de_intoxicacao/360703
14. São Paulo (Município). Secretaria Municipal de Saúde da Cidade de São Paulo; Sistema Único de Saúde; Coordenadoria de Vigilância em Saúde; Secretaria Executiva de Atenção Básica, Especialidades e Vigilância em Saúde. Relatório Epidemiológico – Casos suspeitos de Intoxicação Exógena por Canabinoides Sintéticos. Ano 2024 (1/12 a 31/12/2023)[Internet]. São Paulo: Secretaria Municipal de Saúde da Cidade de São Paulo; 2024 [citado em 16 ago. 2024]. Disponível em: https://capital.sp.gov.br/documents/d/saude/relatorio-epidemiologico-canabinoide-sintetico_pmpci-consolidado-2024-2-pdf
15. Rothman K, Greenland S, Lash T. Epidemiologia moderna. 3a ed. Porto Alegre: Grupo A; 2011. E-book. Disponível em: https://www.academia.edu/37995138/Epidemiologia_Moderna_3a_Edi%C3%A7%C3%A3o [citado em 16 ago 2024].
16. Mills B, Yepes A, Nugent K. Synthetic Cannabinoids. Am J Med Sci [Internet]. Jul 2015 [citado em 28 jan. 2025];350(1):59-62. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/maj.0000000000000466>
17. Darcy C. Men and the Drug Buzz: Masculinity and Men's Motivations for Illicit Recreational Drug Use. Sociol Res Online [Internet]. 21 out. 2019 [citado em 28 jan. 2025];25(3):421-37. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1360780419879940>
18. Tschärke BJ, Chen C, Gerber JP, White JM. Temporal trends in drug use in Adelaide, South Australia by wastewater analysis. Sci Total Environ [Internet]. Set. 2016 [citado em 28 jan. 2025];565:384-91. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.04.183>
19. YOGANATHAN, P. et al. Synthetic Cannabinoid-Related Deaths in England, 2012–2019. Cannabis and Cannabinoid Research, v. 7, n. 4, p. 516– 525, 2022. DOI: [10.1089/can.2020.0161](https://doi.org/10.1089/can.2020.0161)

Contribuição dos autores

Todos os autores participaram ativamente da coleta de dados, elaboração e revisão final do manuscrito. Shayna: responsável por dirigir e liderar a pesquisa, supervisionando todas as fases do estudo e ficando encarregada dos resultados e métodos. Artur e Felipe: construção dos gráficos, com destaque para a elaboração da introdução. Fernanda: construção do Gráfico 6, redação da conclusão e do resumo. Artur e Shayna: adequação do manuscrito às normas de formatação Vancouver, garantindo a conformidade com os padrões exigidos para a submissão.

Preprint

O manuscrito não foi previamente publicado em servidores preprint.

Aprovação dos autores

Os autores participaram efetivamente do trabalho, aprovam a versão final do manuscrito para publicação e assumem total responsabilidade por todos os seus aspectos, garantindo que as informações sejam precisas e confiáveis.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse de natureza política, comercial e financeira no manuscrito.

Financiamento

Os autores declaram que não houve fontes de financiamento.

■ **Relato de experiência**

Canabidiol para usuários do SUS: desafios e possibilidades para a assistência farmacêutica nos estados brasileiros

Cannabidiol for SUS users: challenges and possibilities for pharmaceutical assistance in Brazilian states

Renata Zaidan dos Santos Tupinambá^[1], Ana Luiza Chieffi^[2],
Ana Cristina Lo Prete^[1], Tereza Setsuko Toma^[3]

^[1]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Assistência Farmacêutica, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[2]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Instituto de Saúde, Centro de Pesquisa e Desenvolvimento para o SUS, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[3]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Instituto de Saúde, Programa de Mestrado Profissional em Saúde Coletiva, São Paulo, São Paulo, Brasil

Autor para correspondência

Renata Zaidan dos Santos Tupinambá

E-mail: rzsantos@saude.sp.gov.br

Instituição: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

Endereço: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 188 - Cerqueira César, CEP: 05403-000. São Paulo, São Paulo, Brasil

Como citar

Tupinambá RZS, Chieffi AL, Lo Prete AC, Toma TS. Canabidiol para usuários do SUS: desafios e possibilidades para a assistência farmacêutica nos estados brasileiros. BEPA, Bol. epidemiol. paul. 2025; 22: e41540. DOI: <https://doi.org/10.57148/bepa.2025.v.22.41540>

Primeira submissão: 21/07/2025 • Aceito para publicação: 23/08/2025 • Publicação: 19/09/2025

Editora-chefe: Regiane Cardoso de Paula

Resumo

Introdução: A disponibilidade de produtos originados da *Cannabis sativa* no SUS ainda não é uma realidade. No entanto, observa-se um movimento, que ganha forte apoio parlamentar, para instituir políticas locais de acesso aos produtos derivados de *cannabis*. **Objetivo:** Apresentar a experiência do estado de São Paulo e uma descrição das leis nas esferas federal e estadual que versam sobre o fornecimento de canabidiol a usuários do SUS. **Métodos:** Estudo descritivo das leis aprovadas nos estados e apresentação do relato de experiência da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo no processo de implementação da lei para fornecimento de canabidiol pelo SUS. **Resultados:** Treze leis foram aprovadas em âmbito federal e estadual de 2016 a 2023. As leis do Distrito Federal, Rio de Janeiro, Rondônia e São Paulo propõem criação de comissão de trabalho para a implantação das diretrizes dessas políticas. Em São Paulo, criou-se um protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para dispensa de canabidiol nos casos refratários aos medicamentos preconizados para Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e para o Complexo de Esclerose Tuberosa. **Discussão e conclusão:** A análise das leis indica textos genéricos, que não especificam as condições de saúde para uso do produto. Considerando a imposição do fornecimento de produtos à base de *cannabis* por meio de leis estaduais, é importante que as CAF locais realizem monitoramento e avaliação do uso desses produtos quanto a efetividade, segurança e equidade.

Palavras-chave: canabidiol, assistência farmacêutica, judicialização da saúde, legislação farmacêutica, sistema único de saúde.

Abstract

Introduction: The availability of *Cannabis sativa* products in the Brazilian Unified Health System (SUS) is not yet a reality. However, there is a movement, which gaining strong parliamentary support, to establish local policies for access to *cannabis*-derived products. **Objective:** To present the experience of the state of São Paulo and a description of the laws at the federal and state levels regarding the provision of cannabidiol to SUS users. **Methods:** Descriptive study of the laws approved in the states and presentation of the experience report of the São Paulo State Health Department which described the process of implementing the law for the supply of cannabidiol in the SUS. **Results:** Thirteen laws were approved at the federal and state levels from 2016 to 2023. The laws of the Federal District, Rio de Janeiro, Rondônia and São Paulo propose the creation of a working committee to implement the guidelines of these policies. In São Paulo, a clinical protocol and therapeutic guidelines were created for the dispensing of cannabidiol in cases refractory to the recommended medications, in Dravet and Lennox-Gastaut Syndrome and in Tuberous Sclerosis Complex. **Discussion and conclusion:** The analysis of the laws indicates generic texts, without specifying health conditions for use of the product. Considering the imposition of the supply of *cannabis*-based products through state laws, it is important that local CAFs monitor and evaluate the use of these products in terms of effectiveness, safety and equity.

Keywords: cannabidiol, pharmaceutical services, health's judicialization, legislation, pharmacy, unified health system.

Introdução

A *Cannabis sativa* é uma planta amplamente conhecida por seus efeitos entorpecentes e psicoativos.¹ Até o momento, mais de quinhentos compostos químicos foram identificados, entre eles canabinoides, terpenos e flavonoides.² O canabidiol (CBD) é o principal composto químico utilizado como princípio ativo para fins medicinais. São reconhecidos seus efeitos antiemético, ansiolítico e analgésico.¹ A indicação terapêutica que apresenta maior evidência científica de eficácia é o controle de crises em epilepsias.³

O CBD constava nas listas de substâncias proibidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) até 2015.⁴ Internacionalmente, no entanto, o uso terapêutico de CBD vinha ganhando espaço e despontando como alternativa para tratamento da epilepsia nos casos em que os tratamentos com medicamentos anticonvulsivantes se mostravam ineficazes ou pouco eficazes. Então, em 2014, uma família brasileira, que realizava a importação do produto clandestinamente, teve o produto retido pela Anvisa e, para reavê-lo, visando à continuidade do tratamento, recorreu ao Poder Judiciário e teve seu pedido deferido pelo juiz.⁵

A partir deste precedente, outras famílias passaram a recorrer da judicialização para a importação destes produtos como alternativa terapêutica. Em curto espaço de tempo, observaram-se o aumento de demandas judiciais com esta finalidade e uma crescente pressão social impulsionada pelo ativismo de pacientes e familiares. Assim, a Anvisa foi motivada a deliberar sobre o assunto.⁶

Desse modo, publicou-se a Resolução RDC nº 17, de 6 de maio de 2015,⁷ que definiu critérios e procedimentos para a importação por pessoa física de produtos à base de CBD associados a outros canabinoides para uso próprio, mediante prescrição médica. Esta resolução recebeu atualizações posteriores, as quais foram revogadas pela Resolução RDC nº 660, de 30 de março de 2022, atualmente vigente.⁸

Em 9 de dezembro de 2019, a Anvisa também publicou a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 327, que dispõe sobre os procedimentos e requisitos para a concessão de autorização sanitária para fabricação, importação, comercialização e fiscalização de produtos originados da *Cannabis sativa*, atualmente vigente. Essa normativa permitiu que tais produtos obtivessem autorização sanitária nacional, e não apenas por meio de importação, o que facilita o acesso e a utilização com finalidade terapêutica por diminuir as exigências para a importação dos produtos.⁹ A normativa está em processo de atualização pela Anvisa, com abertura de consulta pública de um novo texto para RDC em 03/2025.

A disponibilidade de produtos originados da *Cannabis sativa* no SUS, em âmbito nacional, ainda não é uma realidade. Em 2021, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) emitiu parecer desfavorável à sua

incorporação para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos.¹⁰

Esta decisão não foi capaz de conter o movimento social que objetiva o acesso ao canabidiol em casos de condições resistentes às alternativas terapêuticas disponíveis no mercado e, especialmente, no SUS. Observa-se então um novo movimento, que ganha forte apoio parlamentar, para instituir políticas locais de acesso aos produtos derivados de *cannabis*, principalmente o CBD.

O objetivo deste estudo é apresentar a experiência do estado de São Paulo e uma descrição das leis nas esferas federal e estadual para o fornecimento de canabidiol a usuários do SUS.

Métodos

Trata-se de relato de experiência da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP) na preparação do processo de implementação da lei para fornecimento de canabidiol no SUS. O relato de experiência é um tipo de estudo relevante para se compartilharem modos de fazer que possam contribuir para que melhores resultados sejam alcançados na dispensa de tecnologias aos usuários.¹¹ No caso em questão, o relato é particularmente importante, uma vez que tecnologias começam a ser disponibilizadas sem evidências científicas sólidas quanto a sua eficácia e segurança.

Para fomentar a discussão sobre o tema, realizou-se também um levantamento de leis estaduais relativas ao fornecimento de canabidiol a usuários do SUS. Os documentos foram identificados por meio de buscas realizadas em 30/05/2024 nos sítios eletrônicos das Assembleias Legislativas Estaduais e no Senado Federal, com os termos "canabidiol" e "*cannabis*". Foram incluídas as publicações em forma de lei e projeto de lei.

Resultados

Os resultados são apresentados em dois itens. Primeiro, o relato sobre a preparação da implementação da lei no estado de São Paulo e o papel da Coordenação de Assistência Farmacêutica da SES-SP. Em seguida, uma visão geral das leis e normativas já existentes nos estados e no Distrito Federal.

Processo de preparação da implementação da lei no estado de São Paulo

A Lei Estadual-SP nº 17.618, de 31/01/2023, institui a política estadual de fornecimento gratuito de medicamentos formulados de derivado vegetal à base de canabidiol, em

associação com outras substâncias canabinóides, incluindo o tetrahidrocanabidiol, em caráter de excepcionalidade pelo Poder Executivo nas unidades de saúde pública estadual e privada conveniadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).¹² Ela previu a criação de uma Comissão de Trabalho (CT), realizada por meio da Resolução SS nº 18, de 13 de fevereiro de 2023.¹³ Esta comissão, ainda ativa, é composta por membros da sociedade civil, sociedades médicas de especialidades diversas, técnicos da Secretaria de Estado da Saúde, órgãos regulatórios, como o Centro de Vigilância Estadual, a Ordem dos Advogados do Brasil, entre outros representantes.

A CT realizou uma revisão rápida de literatura, em busca de evidências científicas com alto nível de confiabilidade, a partir das indicações terapêuticas para o canabidiol apresentadas por seus participantes. Uma revisão de revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane apontou que não há evidências consistentes para o tratamento de uma série de condições de saúde, incluindo epilepsias.²

Em 22 de dezembro de 2023 foi publicado o Decreto nº 68.233,¹⁴ que regulamenta a Lei Estadual-SP nº 17.618, de 31/01/2023, e posteriormente, a Resolução SS-SP nº 107, de 07 de maio de 2024,¹⁵ que "aprova o Protocolo Clínico Estadual e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de epilepsias farmacorresistentes às terapias convencionais na Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e no Complexo de Esclerose Tuberosa, utilizando canabidiol e dá providências correlatas". O protocolo estadual tem como base o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Epilepsia, publicado pelo Ministério da Saúde, aprovado por meio da Portaria Conjunta (Secretaria de Atenção à Saúde e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - Ministério da Saúde) nº 17, de 21 de junho de 2018,¹⁶ que contém o conceito geral da epilepsia, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação.

O papel da Coordenação de Assistência Farmacêutica (CAF)

É de responsabilidade estadual, com interface da CAF, a implementação de protocolos estaduais para o fornecimento de medicamentos com a finalidade de tratamento de doenças em caráter ambulatorial.¹⁷

A dispensação dos medicamentos de protocolos estaduais é realizada em 40 Farmácias de Medicamentos Especializados (FME), localizadas nos 17 Departamentos Regionais de Saúde (DRS), que contemplam os municípios de sua abrangência. Ainda, a execução da dispensação pode ocorrer com o apoio dos municípios, de forma descentralizada, vinculada às FME de abrangência.

Na organização da CAF, o Centro de Gerenciamento Regional tem, dentre as suas atribuições, "planejar, coordenar e acompanhar a implementação descentralizada das

políticas de medicamentos e de assistência farmacêutica, em consonância com as diretrizes institucionais".¹⁷

Estas ações são realizadas em nível central de gestão, com interface junto aos Núcleos de Assistência Farmacêutica dos DRS e às FME, por meio de notas técnicas, diretrizes operacionais e outros documentos orientativos, a partir das definições dispostas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas aprovados pelo Ministério da Saúde ou pela Secretaria de Estado da Saúde.

Desta forma, o fornecimento de canabidiol para fins medicinais, em cumprimento à Lei 17.618/2023, é condicionado aos critérios de inclusão e exclusão descritos no protocolo, bem como à apresentação de documentos médicos e pessoais no momento da solicitação, incluindo o Formulário de solicitação para canabidiol com até 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC). O usuário ou representante deve apresentá-los em uma das FME ou em um dos locais de dispensação de medicamentos especializados do estado de São Paulo. Em seguida é realizada a avaliação dos documentos apresentados por profissionais de saúde designados pelas FME, que autorizam, quando for o caso, a dispensação do medicamento por até seis meses consecutivos de tratamento, em conformidade com as condições previstas no protocolo.

Uma pesquisa, utilizando ferramentas da Ciência da Implementação,¹⁸ encontra-se em andamento com o objetivo de avaliar a implementação do PCDT Estadual para o tratamento de epilepsias farmacorresistentes às terapias convencionais, por meio do fornecimento de canabidiol. O Programa Estadual foi implementado em junho de 2024 e, em dez meses de funcionamento, beneficiou 331 pacientes. Na pesquisa serão analisados o alcance do protocolo com relação ao público-alvo, a efetividade e a segurança para o usuário do produto, os custos para os implementadores, os facilitadores e as barreiras à implementação do protocolo, necessidades de adaptação e a sustentabilidade da implementação do protocolo.

Visão geral das leis acerca do fornecimento de canabidiol nos estados e Distrito Federal

O levantamento de dados identificou 13 leis e normativas tramitadas no País, em âmbito federal e estadual. No [Quadro 1](#) são apresentadas as características dessas leis.

A primeira lei foi aprovada no Distrito Federal em 2016,²⁰ seguida por três em 2022 (Alagoas,¹⁹ Mato Grosso²³ e Rio Grande do Norte²⁷) e nove em 2023 (Espírito Santo,²¹ Goiás,²² Paraná,²⁴ Piauí,²⁵ Rio de Janeiro,²⁶ Rondônia,²⁸ São Paulo,¹² Sergipe²⁹ e Tocantins³⁰).

Todas referem-se ao acesso aos produtos à base de *cannabis* medicinal para uso humano, e apenas o estado de Sergipe amplia o uso para animais.³⁰ Cinco delas pleiteiam também a obtenção do diagnóstico aos pacientes.^{12,21,22,28,30}

Em relação à finalidade das leis, a produção e disseminação do conhecimento, o acesso a serviços de orientação de atendimento relacionado ao uso medicinal da *cannabis*, a educação em saúde sobre *cannabis* medicinal, e o incentivo à produção científica estão previstos nas leis dos estados de Alagoas,¹⁹ Espírito Santo,²¹ Goiás,²² Rio Grande do Norte,²⁷ Rondônia,²⁸ São Paulo,¹² Sergipe²⁹ e Tocantins.³⁰ Campanhas educativas para a população e/ou para prescritores são propostas nas leis de Alagoas,¹⁹ Distrito Federal,²⁰ Goiás,²² Rio Grande do Norte²⁷ e Sergipe.²⁹

No Distrito Federal, a Lei²⁰ nº 5.625, de 14 de março de 2016, altera a Lei nº 4.202/2008, que instituiu o Programa de Prevenção à Epilepsia e Assistência Integral às Pessoas com Epilepsia no Distrito Federal, e os produtos à base de *cannabis* medicinal são por ela incluídos na lista dos medicamentos utilizados para o tratamento dessa condição de saúde. As demais leis não especificam a indicação do uso do produto à base de *cannabis* medicinal.

Apenas dois estados, Rio de Janeiro²⁶ e Goiás,²² mencionam em suas leis o uso racional dos medicamentos. As legislações do Distrito Federal,²⁰ Rio de Janeiro,²⁶ Rondônia²⁸ e São Paulo¹² propõem criação de comissão de trabalho para a implantação das diretrizes dessas políticas nos respectivos estados. Em Alagoas¹⁹ e Sergipe,²⁹ as leis preveem também a normatização do cultivo da *cannabis*.

Quadro 1. Características das leis estaduais e do Distrito Federal, Brasil (maio de 2024)

Alagoas - Lei nº 8754 de 08 de novembro de 2022	
Dispõe sobre o acesso universal ao tratamento de saúde com produtos de <i>cannabis</i> e seus derivados; o fomento à pesquisa sobre o uso medicinal e industrial da <i>cannabis</i> e adota outras providências correlatas. ¹⁹	
Finalidade/Objetivo da lei	Observações importantes
Art. 3º I - garantir o direito humano à saúde mediante o acesso universal a tratamentos eficazes de doenças e as condições médicas com o uso da <i>Cannabis</i> medicinal; II - assegurar a produção e a disseminação de conhecimento científico e informações acerca da <i>Cannabis</i> medicinal, através do incentivo à produção de pesquisas, estímulo a eventos científicos e outros meios educativos de divulgação; III - incentivar a criação, no âmbito da rede de saúde pública estadual, de serviços de orientação e atendimento, com vistas a auxiliar os pacientes e seus familiares acerca do uso medicinal da <i>Cannabis</i>; IV - promover a saúde pública da população por meio de pesquisas que contribuam para minimizar possíveis riscos e danos associados a tratamentos com a <i>Cannabis</i> medicinal, assim como a informar sobre seus efeitos terapêuticos pertinentes a determinadas patologias; V - fomentar a disseminação da educação em saúde, com base em evidências científicas atualizadas sobre o uso da <i>Cannabis</i> medicinal, que visem orientar os profissionais da área da saúde, os pacientes e seus familiares, sobre a dosagem e a qualidade dos remédios importados ou produzidos no país; VI - normatizar o cultivo da <i>Cannabis</i> medicinal dentro de Associações de pacientes nos casos autorizados pela Anvisa e pela legislação federal nos termos do parágrafo único do art. 2º da lei nº 11.343, de 23 de Agosto de 2006; VII - incentivar a produção científica e o desenvolvimento tecnológico sobre o uso medicinal da <i>Cannabis</i>.	Art. 2º, I entende-se por "<i>Cannabis</i> Medicinal", a planta <i>Cannabis</i> fêmea utilizada com finalidades terapêuticas, incluídos seus óleos, resinas, extratos, compostos, sais, derivados, misturas, xaropes ou preparações, cujo conteúdo de tetrahydrocannabinol (THC), canabidiol (CBD) e demais substâncias nelas presentes, variem conforme a capacidade para aliviar os sintomas de cada paciente que dela precise, conforme as suas necessidades específicas. Art. 8º O Poder Executivo Estadual promoverá a difusão de informações científicas sobre o uso medicinal da <i>Cannabis</i> por intermédio de: I - campanhas educativas destinadas a toda a população para a divulgação do direito ao tratamento com produtos à base de <i>Cannabis</i>; II - apoio e organização de eventos como palestras, oficinas, seminários, fóruns e simpósios sobre o tratamento com produtos à base de <i>Cannabis</i>; III - formação continuada de gestores e profissionais de saúde, parametrizada em evidências comprovadas cientificamente, sobre o tratamento com produtos à base de <i>Cannabis</i>.
continua	

Distrito Federal - Lei nº 5.625, de 14 de março de 201

Altera a Lei Nº 4.202, de 03 de setembro de 2008, incluindo o canabidiol para o tratamento de epilepsias; também institui o Programa de Prevenção à Epilepsia e Assistência Integral às Pessoas com Epilepsia no Distrito Federal e dá outras providências.²⁰

Finalidade/Objetivo da lei	Observações importantes
Art. 1º Fica criado, no Distrito Federal, o Programa de Prevenção à Epilepsia e Assistência Integral às Pessoas com Epilepsia.	Parágrafo único. A Secretaria de Saúde, no prazo de 30 (trinta) dias a partir da publicação desta Lei, criará comissão de trabalho para implantar o programa no Distrito Federal, com a participação de técnicos e representantes de associações de pessoas com epilepsia. Art. 7º Do programa ora instituído deverão fazer parte ações educativas, tanto de caráter eventual como permanente, em que deverão constar: I - campanhas educativas de massa; II - elaboração de cadernos técnicos; III - elaboração de cartilhas explicativas e folhetos para conhecimento da população, em especial para todo o corpo discente da rede pública. Parágrafo único. Deverão ser elaborados e ministrados programas de treinamento aos profissionais da educação, de transportes e do trabalho para que conheçam e reconheçam os sintomas de crises epiléticas, assim como estejam capacitados para os primeiros atendimentos emergenciais.
continua	

Espírito Santo - Lei nº 11.968, de 16 de novembro de 2023

Institui a Política Estadual de Fornecimento Gratuito de Medicamentos Formulados de Derivado Vegetal à base de Canabidiol, em associação com outras substâncias canabinóides, incluindo o Tetrahydrocanabidiol, em caráter de excepcionalidade pelo Poder Executivo nas unidades de saúde pública estadual e nas unidades privadas conveniadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).²¹

Finalidade/Objetivo da lei

Art. 3º, I - diagnosticar pacientes cujo tratamento com essas substâncias possua eficácia ou produção científica que incentive o tratamento;

II - promover políticas públicas de debate e de fornecimento de informação a respeito do uso dessas substâncias para fins medicinais, por meio de palestras, fóruns, simpósios, cursos de capacitação de gestores e demais atos necessários para o conhecimento geral da população acerca dos benefícios desse tratamento, realizando parcerias público-privadas com entidades, de preferência, sem fins lucrativos.

Observações importantes

Excerto do Art. 1º Medicamentos Formulados de Derivado Vegetal à base de Canabidiol, em associação com outras substâncias canabinóides, incluindo o Tetrahydrocanabidiol.

continua

Goiás - Lei nº 21.940, de 18 de maio de 2023

Institui a Política Estadual de fornecimento gratuito de medicamentos fitofármacos e fitoterápicos prescritos à base da planta inteira ou isolada, que contenham em sua composição fitocanabinoides, como Canabidiol (CBD), Canabigerol (CBG), Tetrahydrocannabinol (THC), nas unidades de saúde pública estaduais e privadas conveniadas com o Sistema Único de Saúde (SUS) e dá outras providências.²²

Finalidade/Objetivo da lei

Art. 4º, I – adequar a temática do uso da *cannabis* para fins terapêuticos aos padrões de saúde pública estadual, mediante realização de estudos e referências internacionais;

II – diagnosticar e oferecer aos pacientes tratamento com os medicamentos previstos no art. 1º que possuam eficácia e/ou produção científica que enseje diminuição das consequências clínicas e sociais de patologias;

III – desenvolver campanhas de publicidade com a finalidade de divulgar a presente Política;

IV – informar a respeito da terapêutica canábica por meio de palestras, fóruns, simpósios, cursos de capacitação de gestores e demais ações necessárias para o conhecimento geral da população acerca da *cannabis* medicinal;

V – garantir à população o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional, em compatibilidade com a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, prevista no Decreto federal nº 5.813, de 22 de junho de 2006;

VI – melhorar a qualidade de vida das pessoas e evitar o agravamento de doenças, de modo a oferecer diagnóstico e tratamento adequados;

VII – reduzir a judicialização em torno dos pedidos de concessão dos medicamentos e tratamentos previstos nesta Lei.

Observações importantes

Art. 6º, II adquirir medicamentos fitofármacos e/ou fitoterápicos, de entidades nacionais, preferencialmente de entidades sem fins lucrativos, conforme previsto no art. 199, § 1º, da Constituição Federal, que possuam autorização legal, administrativa ou judicial para o cultivo e a manipulação para fins medicinais de plantas do gênero *cannabis*;

continua

Mato Grosso - Lei nº 11.883, de 01 de setembro de 2022

Disciplina o fornecimento de medicamentos à base de canabidiol, "*cannabis*", pelo sistema público de saúde no Estado de Mato Grosso²³

Finalidade/Objetivo da lei	Observações importantes
Art. 1º Torna obrigatório o fornecimento de medicamentos à base da substância ativa canabidiol (CBD) para condições médicas debilitantes no âmbito do sistema público de saúde no Estado de Mato Grosso.	Art. 2º Para efeitos desta Lei, considera-se condição médica debilitante: I - as seguintes enfermidades: câncer, glaucoma, estado positivo para o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), mal de Parkinson, hepatite C, transtorno do espectro autista - TEA, esclerose lateral amiotrófica, doença de Crohn, agitação do mal de Alzheimer, cachexia, distrofia muscular, fibromialgia severa, aracnoidite e outras doenças e lesões da medula espinhal, cistos de Tarlov, hidromielia, siringomielia, artrite reumatoide, displasia fibrosa, traumatismo cranioencefálico e síndrome pós-concussão, esclerose múltipla, síndrome Arnold-Chiari, ataxia espinocerebelar, síndrome de Tourette, mioclonia, distonia simpático-reflexa, síndrome dolorosa complexa regional, neurofibromatose, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, síndrome de Sjogren, lúpus, cistite intersticial, miastenia grave, hidrocefalia, síndrome da unha-patela, dor límbica residual, convulsões (incluindo as características da epilepsia) ou os sintomas associados a essas enfermidades e seu tratamento; II - outra enfermidade atestada por médico devidamente habilitado.
continua	

Paraná - Lei nº 21.364, de 13 de fevereiro de 2023

Dispõe sobre o acesso a medicamentos e produtos à base de canabidiol e tetrahydrocannabinol para tratamento de doenças, síndromes e transtorno de saúde.²⁴

Finalidade/Objetivo da lei	Observações importantes
Art. 1º Será ofertado o acesso a medicamentos e produtos à base de canabidiol (CBD) e tetrahydrocannabinol (THC) para tratamento de doenças, síndromes e transtorno de saúde às pessoas que necessitem e preencham os seguintes requisitos: I - laudo de profissional legalmente habilitado na medicina contendo a descrição do caso, o Código Internacional da Doença (CID), síndrome ou transtorno, e a justificativa para a utilização do medicamento; II - declaração médica sobre a existência de estudos científicos comprovando a eficácia do medicamento para a doença, síndrome ou transtorno, com a menção de possíveis efeitos colaterais; e III - prescrição médica contendo, obrigatoriamente, o nome do paciente e do medicamento, o quantitativo e o tempo necessário para o tratamento.	Art. 2º Somente será realizado o acesso a medicamentos e produtos industrializados ou artesanais à base de canabidiol (CBD) e tetrahydrocannabinol (THC) que estejam de acordo com as normas de saúde e autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).
continua	

Piauí - Lei nº 8.085, de 21 de junho de 2023

Dispõe sobre o incentivo à pesquisa científica com *Cannabis* spp. para uso medicinal no estado do Piauí e sobre a Política Estadual de uso da *cannabis* para fins medicinais e distribuição gratuita de medicamentos prescritos a base da planta inteira ou isolada, que contenha em sua fórmula as substâncias Canabidiol (CBD) e/ou Tetrahydrocannabinol (THC), nas unidades de saúde pública estaduais e privadas conveniadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) - no âmbito do estado do Piauí.²⁵

Finalidade/Objetivo da lei	Observações importantes
O acesso a medicamentos e produtos à base de canabidiol (CBD) e tetrahydrocannabinol (THC) para tratamento de doenças, síndromes e transtorno de saúde às pessoas que necessitem e preencham os seguintes requisitos: I - laudo de profissional legalmente habilitado na medicina contendo a descrição do caso, o Código Internacional da Doença (CID), síndrome ou transtorno, e a justificativa para a utilização do medicamento; II - declaração médica sobre a existência de estudos científicos comprovando a eficácia do medicamento para a doença, síndrome ou transtorno, com a menção de possíveis efeitos colaterais; e III - prescrição médica contendo, obrigatoriamente, o nome do paciente e do medicamento, o quantitativo e o tempo necessário para o tratamento.	Medicamentos e produtos industrializados ou artesanais à base de canabidiol (CBD) e tetrahydrocannabinol (THC) que estejam de acordo com as normas de saúde e autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).
continua	

Rio de Janeiro - Lei nº 10.201, de 05 de dezembro de 2023

Dispõe sobre o fornecimento gratuito de medicamentos à base de canabidiol (CBD) aos pacientes que comprovarem hipossuficiência, nas unidades de saúde pública conveniadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) no estado do Rio de Janeiro.²⁶

Finalidade/Objetivo da lei	Observações importantes
Excerto do Art. 1º Fornecimento gratuito aos hipossuficientes de medicamentos formulados à base de canabidiol (CBD), podendo ser associados, em caráter de excepcionalidade, com outros canabinóides. Art. 2º, II Orientado por essa resolução da Anvisa (RDC 327, de 09 de dezembro de 2019), o paciente ou seu responsável deverá apresentar prescrição médica acompanhada por laudo, que informe a patologia, indique que outros tratamentos foram testados e que a canabidiol é a melhor alternativa. Art. 4º, III A Farmácia Viva do SUS, em convênio com as associações de pacientes, deverá acompanhar as etapas de coleta, processamento, armazenamento, preparação e dispensação dos produtos elaborados à base de canabidiol para o acesso seguro e o uso racional. Art. 6º Para garantir a segurança e a eficácia do tratamento com canabidiol (CBD), de forma isolada ou associado ao Tetra-hidrocanabinol (THC), deverão ser desenvolvidos programas de investimento na formação técnico-científico e na capacitação de profissionais da área da saúde, farmacêutica e demais especialidades necessárias para a análise clínica, produção de pesquisas, criação de banco de dados, busca de novas tecnologias e inovação.	Excerto do Art. 1º, I Medicamentos formulados à base canabidiol (CBD) aqueles com propriedades medicinais, sem efeitos psicoativos significativos, que possuam potenciais finalidades terapêuticas para os pacientes com doenças que comprovadamente tenham diminuição de sintomas associados às enfermidades, bem como desempenhem papel fundamental na regulação de várias funções fisiológicas, delas decorrentes, a serem fornecidos por empresas nacionais ou estrangeiras que tenham obtido autorização sanitária para comercialização do medicamento, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - RDC nº 327, de 09 de dezembro de 2019. Art. 5º Conforme especificado na Lei nº 8.872, de 2020, poderá ser criada uma comissão de trabalho para atuar - com a participação de técnicos do SUS, da farmácia Viva do SUS e representantes das associações de pacientes - na produção de pesquisas científicas que orientem a atuação do SUS e garantam a segurança dos pacientes. Art. 2º, IV O paciente ou seu responsável deverá comprovar que não possui condições financeiras para ter acesso à canabidiol, importada ou vendida legalmente em farmácias brasileiras, e que a manutenção e a qualidade da sua vida dependem do tratamento.
continua	

Rio Grande do Norte - Lei nº 11.055, de 14 de janeiro de 2022

Dispõe sobre o direito ao tratamento de saúde com produtos de *Cannabis* e seus derivados, o incentivo à pesquisa sobre o uso medicinal e industrial da *Cannabis* e a divulgação de informações sobre o uso medicinal para a população e para profissionais da área outras providências.²⁷

Finalidade/Objetivo da lei

Observações importantes

Art. 2º Esta Lei tem como objetivos, no âmbito do estado do Rio Grande do Norte:

I - garantir o direito à saúde mediante o acesso a tratamentos eficazes de doenças e condições médicas, de quem deles precisarem;

II - promover a educação científicas atualizadas;

III - incentivar a produção científica e o desenvolvimento

Art. 9º O Estado promoverá a difusão de informações sobre o uso medicinal da *Cannabis* através de:

I - campanhas educativas destinadas a toda a população para a divulgação do direito ao tratamento com produtos à base de *Cannabis*;

II - apoio e organização de eventos como palestras, fóruns e simpósios sobre o tratamento com produtos à base de *Cannabis*;

III - formação continuada e capacitação de gestores e profissionais de saúde sobre o tratamento com produtos à base de *Cannabis* baseado em evidências científicas atualizadas.

Art. 10. O Estado poderá celebrar convênios ou instrumento congêneres com Associações de paciente instituições de pesquisa e universidades públicas ou privadas para cumprir o disposto nesta Lei.

continua

Rondônia - Lei nº 5.557, de 15 de junho de 2023

Institui a política estadual de fornecimento gratuito de medicamentos formulados de derivado vegetal à base de canabidiol, em associação com outras substâncias canabinoides, incluindo o tetrahidrocanabidiol, em caráter de excepcionalidade pelo Poder Executivo nas unidades de saúde pública estadual e privada conveniada ao Sistema Único de Saúde (SUS).²⁸

Finalidade/Objetivo da lei

Observações importantes

Parágrafo único. São objetivos específicos dessa política:

I - diagnosticar e tratar pacientes cujo tratamento com a *Cannabis* medicinal possua eficácia ou produção científica que incentive o tratamento; e

II - promover políticas públicas de debate e fornecimento de informação a respeito do uso da medicina canábica por meio de palestras, fóruns, simpósios, cursos de capacitação de gestores e demais atos necessários para o conhecimento geral da população acerca da *Cannabis* medicinal, realizando parcerias público-privadas com entidades, de preferência sem fins lucrativos.

Excerto do Art. 1º Pacientes portadores de doenças cujo tratamento com o medicamento diminua as consequências clínicas e sociais dessas patologias, tais como Epilepsia, Alzheimer, Mal de Parkinson, dentre outras.

Excerto do Art. 4º Medicamento de procedência nacional ou importado, formulado à base de derivado vegetal, industrializado e tecnicamente elaborado, nos termos das normas elaboradas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que possua em sua formulação o canabidiol em associação com outros canabinoides, dentre eles o tetrahidrocanabidiol.

Parágrafo único. A Secretaria de Estado da Saúde deverá, no prazo de 30 dias a contar da publicação desta Lei, criar comissão de trabalho para implantar as diretrizes dessa política no Estado de Rondônia, com participação de técnicos e representantes de associações sem fins lucrativos de apoio e pesquisa à *Cannabis* e de associações representativas de pacientes.

Apesar da descrição do produto abordar que o medicamento deve atender os termos da Anvisa, a Lei permite a solicitação de medicamento sem registro. Art. 8º Para o cadastramento, será necessário apresentar: I – laudo de profissional legalmente habilitado contendo a descrição do caso, CID, justificativa para a utilização de medicamento não registrado no Brasil em comparação com as alternativas terapêuticas já existentes registradas pela Anvisa, bem como os tratamentos anteriores;

continua

São Paulo - Lei nº 17.618, de 31 de janeiro de 2023

Institui a política estadual de fornecimento gratuito de medicamentos formulados de derivado vegetal à base de canabidiol, em associação com outras substâncias canabinóides, incluindo o tetrahidrocanabidiol, em caráter de excepcionalidade pelo Poder Executivo nas unidades de saúde pública estadual e privada conveniada ao Sistema Único de Saúde (SUS).¹²

Finalidade/Objetivo da lei

Observações importantes

Artigo 2º - A política instituída tem como objetivo adequar a temática do uso da *cannabis* medicinal aos padrões de saúde pública estadual mediante a realização de estudos (...).

Parágrafo único. São objetivos específicos desta política:

1. diagnosticar e tratar pacientes cujo tratamento com a *cannabis* medicinal possua eficácia ou produção científica que incentive o tratamento;
2. promover políticas públicas de debate e fornecimento de informação a respeito do uso da medicina canábica por meio de palestras, fóruns, simpósios, cursos de capacitação de gestores e demais atos necessários para o conhecimento geral da população acerca da *cannabis* medicinal, realizando parcerias público-privadas com entidades, de preferência sem fins lucrativos.

Parágrafo único. A Secretaria da Saúde, deverá no prazo de 30 (trinta) dias a contar a partir da publicação desta lei, criar comissão de trabalho para implantar a as diretrizes desta política no Estado, com participação de técnicos e representantes de associações sem fins lucrativos de apoio e pesquisa à *cannabis* e de associações representativas de pacientes.

continua

Sergipe - Lei nº 9.178, de 10 de abril de 2023

Institui a "Política Estadual de *Cannabis* spp." para fins terapêuticos, medicinais, veterinários e científicos, com foco no amparo a pacientes e associações congêneres, e incentivo à pesquisa e à capacitação dos profissionais da Rede Estadual de Saúde, no âmbito do Estado de Sergipe;
Lei nº 9.236, de 10 de julho de 2023 - Acrescenta e altera dispositivos da Lei nº 9.178, de 10 de abril de 2023, que instituiu a "Política Estadual de *Cannabis* spp." para fins terapêuticos, medicinais, veterinários e científicos, com foco no amparo a pacientes e associações congêneres, e incentivo à pesquisa e à capacitação dos profissionais da Rede Estadual de Saúde, no âmbito do Estado de Sergipe.²⁹

Finalidade/Objetivo da lei	Observações importantes
Art. 3º Esta Lei tem por finalidades, no âmbito do Estado de Sergipe: I - garantir o direito humano à saúde mediante o acesso universal a tratamentos eficazes de doenças e às condições médicas com o uso da <i>Cannabis</i> spp.; II - assegurar a produção e a disseminação de conhecimento científico e de informações acerca da <i>Cannabis</i> spp., através do incentivo à produção de pesquisas, estímulo a eventos científicos e outros meios educativos de divulgação; III - incentivar a criação, no âmbito da Rede Estadual de Saúde, de serviços de orientação e atendimento, com vistas a auxiliar os pacientes e seus familiares acerca do uso medicinal da <i>Cannabis</i> spp.; IV - promover a saúde pública da população por meio de pesquisas que contribuam para minimizar possíveis riscos e danos associados a tratamentos com a <i>Cannabis</i> spp., assim como informar sobre seus efeitos terapêuticos pertinentes a determinadas patologias; V - fomentar a disseminação da educação em saúde, com base em evidências científicas atualizadas sobre o uso da <i>Cannabis</i> spp., que visem orientar os profissionais da área da saúde, os pacientes e seus familiares, sobre a dosagem e a qualidade dos remédios importados ou produzidos no país; VI - normatizar o cultivo da <i>Cannabis</i> spp. com fins terapêuticos por de associações de pacientes, nos casos autorizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e pela legislação federal, nos termos do parágrafo único do art. 2º da Lei nº 11.343, de 23 de Agosto de 2006; VII - incentivar a produção científica e o desenvolvimento tecnológico sobre o uso medicinal da <i>Cannabis</i> spp.; VIII - assegurar o uso medicinal veterinário de produtos à base da <i>Cannabis</i> spp., atendidas as diretrizes e regulação do Conselho de Veterinária e outras normas aplicáveis ao caso.	Art. 7º Para o cumprimento desta Lei, pode o Poder Público: I - celebrar convênios e parcerias com as associações de pacientes e instituições de pesquisa, com a finalidade de promover campanhas informativas acerca das boas práticas de procedimentos operacionais, das potencialidades e riscos do uso da <i>Cannabis</i> spp., seja em fóruns de debates, seminários, simpósios e congressos, com acesso gratuito à população em geral; II - incentivar a capacitação dos profissionais da Rede Estadual de Saúde acerca da terapêutica canabinoide, com vistas ao acolhimento, orientação, prescrição e tratamento de enfermidades e promoção da busca do bem-estar biopsicossocial dos pacientes; III - incentivar o ensino, a pesquisa e a extensão nas instituições de ensino superior, públicas e privadas, acerca do conhecimento das propriedades da <i>Cannabis</i> spp., com a finalidade de promover a informação para consumo, geração de dados acerca das potencialidades e riscos do tratamento, devendo o produto dessas pesquisas ser acessível a toda comunidade. Art. 7º-A O acesso a medicamentos e produtos estimulados pela Política Estadual que trata esta Lei deve ser realizado de acordo com as normas e autorizações previstas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). (Dispositivo incluído pela Lei nº 9.236, de 10 de julho de 2023).
continua	

Tocantins - Lei nº 4.162, de 26 de maio de 2023

Institui a política estadual de fornecimento gratuito de medicamentos formulados de derivado vegetal à base de canabidiol, em associação com outras substâncias canabinóides, incluindo o tetrahydrocannabinol, em caráter de excepcionalidade pelo Poder Executivo nas unidades de saúde pública estadual e privada conveniada ao Sistema Único de Saúde (SUS).³⁰

Finalidade/Objetivo da lei	Observações importantes
Parágrafo único. São objetivos específicos desta política: I - diagnosticar e tratar pacientes cujo tratamento com a <i>cannabis</i> medicinal possua eficácia ou produção científica que incentive o tratamento; II - promover políticas públicas de debate e fornecimento de informação a respeito do uso da medicina canábica, através de palestras, fóruns, simpósios, cursos de capacitação de gestores e demais atos necessários para o conhecimento geral da população acerca da <i>cannabis</i> medicinal, realizando parcerias público-privadas com entidades, de preferência sem fins lucrativos.	
continua	

Fonte: elaborada pelas autoras.

Entre os projetos de lei, três estão em tramitação no âmbito federal (Brasil),^{31,32,33} um no Distrito Federal³⁴ e cinco nos estados (Bahia,³⁵ Maranhão,³⁶ Minas Gerais,³⁷ Roraima,³⁸ Santa Catarina³⁹). Esses projetos não serão objeto de análise neste artigo, uma vez que podem passar por várias alterações até serem aprovados como leis.

Discussão

A análise das leis identificadas indica que são majoritariamente iniciativas do Poder Legislativo com a finalidade de fornecimento de produtos derivados de *cannabis* para fins medicinais. De modo geral, o texto das leis é genérico e não especifica para quais condições de saúde são indicados tais produtos. Apenas as legislações do Distrito Federal,²¹ Rio de Janeiro,²⁶ Rondônia²⁸ e São Paulo¹² propõem criação de comissão de trabalho para a implantação das diretrizes dessas políticas nesses estados.

A incorporação de tecnologias em saúde no SUS, como atribuição da Conitec, é realizada mediante avaliação de critérios bem estabelecidos, baseando-se na necessidade de saúde,

além de critérios clínicos, econômicos e organizacionais.⁴⁰ O relatório de recomendação da Conitec em 2021 concluiu que “a melhor evidência disponível sobre o uso do canabidiol em crianças e adolescentes com epilepsia refratária aos medicamentos antiepilépticos incluiu poucos pacientes e apresentou benefício clínico questionável e aumento importante de eventos adversos e descontinuação do tratamento, com resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário elevados”.¹⁰ A recomendação de não incorporação foi submetida a consulta pública, e a decisão foi mantida.

Nesse sentido, uma vez sancionada uma lei estadual que institui uma política de fornecimento para o produto de *cannabis*, caberá a cada estado determinar qual a necessidade de saúde a ser contemplada no cumprimento da normativa, por meio da adoção de critérios e procedimentos, a ser realizada por cada gestor. Assim como o Sistema Judiciário tem aprendido a contar com evidências científicas em suas decisões, será necessário preparar os gestores da saúde para essa prática.

Um estudo transversal analisou todas as notas técnicas (NT) das ações judiciais demandantes de produtos à base de CBD submetidos ao Ministério da Justiça do Brasil, entre dezembro de 2019 e junho de 2022.⁴¹ A análise de 1.115 NT mostrou que a maioria dessas ações veio da região Sul (38,8%) e da Nordeste (23,7%). As epilepsias figuraram entre os diagnósticos mais demandados (49,6%), seguidas pelos transtornos globais do desenvolvimento (20,3%). Verificou-se que 75% das NT foram embasadas em evidências científicas e 35,2% delas emitiram pareceres favoráveis ao acesso ao CBD. Os autores destacam a importância dos NatJus na qualificação do acesso a produtos medicinais no País pela via judicial. Outro estudo, que analisou 672 NT, de 2018 a 2023, chama a atenção para a importância de se considerarem as disparidades regionais, uma vez que as demandas foram principalmente da região Sul (46,4%), seguida por Nordeste (30%), Sudeste (17,1%), Centro-Oeste (4,3%) e Norte (2,2%).⁴² Esses dados evidenciam a extensão da judicialização da assistência à saúde relacionada à *cannabis* medicinal em diferentes regiões do País.

Internacionalmente, uma revisão de literatura indicou relatos inconsistentes e heterogêneos do uso de *cannabis*, assim como variação nas políticas e nas estratégias de intervenção.⁴³ Os países europeus dominam a produção de pesquisa sobre a *cannabis*. Os autores alertam que as heterogeneidades entre os países em termos de políticas e epidemiologia podem aumentar a carga dos transtornos por uso de *cannabis* de forma desproporcional e imprevisível, sendo necessário desenvolver, com urgência, estratégias globais a fim de melhorar a detecção precoce, a prevenção e as intervenções para o uso de *cannabis*.

Santos-Pinto e colaboradores abordam a relevância da demanda crescente e da regulação insuficiente, que, alinhadas à baixa qualidade de evidências para possíveis indicações, favorecem o mercado em detrimento dos interesses sanitários.⁴⁴ Observa-se

um aumento progressivo do número de empresas buscando atuar nesse nicho lucrativo e permeável. No Brasil, o gasto com fornecimento público de produtos contendo *cannabis* é mais de R\$ 150 milhões. O crescente interesse por esses produtos é resultado da atuação de diversas indústrias no Brasil, que possuem autorização sanitária para fabricação e comercialização, e de importadores, que viabilizam a entrada de mais de 500 produtos atualmente autorizados para importação, originários de diversos países.

Considerando a imposição do fornecimento de produtos à base de *cannabis* por meio de leis, é importante que as CAF dos estados realizem monitoramento e avaliação do uso desses produtos quanto a efetividade, segurança e equidade. Martin e colaboradores, em um editorial, argumentam que não há atalhos para que medicamentos de qualidade controlada, à base de *cannabis*, estejam disponíveis aos pacientes com garantia de segurança e eficácia. Como não há interesse da indústria em financiar ensaios clínicos, os governos precisam fazer esse investimento para que a recomendação de canabinoides seja feita com base em evidências da prática clínica.⁴⁵

Conclusão

O canabidiol tem despertado muito interesse da comunidade científica para seu uso em várias condições de saúde. Evidências mais consistentes referem-se ao tratamento de quadros de epilepsia refratária aos medicamentos comumente recomendados. No entanto, o produto ainda não é disponibilizado pelo SUS para o tratamento dessa condição de saúde, uma vez que, em 2021, a Conitec emitiu parecer desfavorável à sua incorporação.

Observa-se um crescente movimento para se fornecerem derivados de *cannabis* nos estados brasileiros, por meio de projetos de lei. Por exemplo, no estado de São Paulo, foi aprovada a Lei nº 17.618, de 31/01/2023, que institui a política estadual de fornecimento gratuito de medicamentos formulados de derivado vegetal à base de canabidiol.

Como resultado, em São Paulo, uma comissão de especialistas elaborou um protocolo para dispensa de canabidiol a pessoas com epilepsias farmacorresistentes às terapias convencionais comumente utilizadas no tratamento das Síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, e do Complexo de Esclerose Tuberosa.

Das leis já existentes em 13 estados, apenas as do Distrito Federal, Rio de Janeiro, Rondônia e São Paulo propõem criação de comissão de trabalho para implantar diretrizes.

Nesse sentido, monitorar e avaliar os resultados da implementação do protocolo de dispensação de *cannabis* no estado de São Paulo poderá trazer grandes contribuições ao debate sobre eficácia e segurança do produto, bem como especificará facilitadores e desafios à garantia da equidade no acesso ao canabidiol com fins terapêuticos.

Referências

1. Araújo M, Almeida MB, Araújo LLN. Mecanismo de ação dos canabinoides: visão geral. BrJP. 2023;6(Supl 2):109-13.
2. Person CO, Puga MES, Atallah AN. O que as Revisões Sistemáticas Cochrane dizem sobre as intervenções terapêuticas com Cannabis? Diagn Tratamento. 2019;24(4):183-9.
3. Sociedade Brasileira de Pediatria. Indicações para uso da Cannabis em pacientes pediátricos: uma revisão baseada em evidências. Rio de Janeiro: SBP; 2019.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União. 12 maio 1998.
5. Alvarenga F. Justiça autoriza família a importar remédio derivado da maconha [Internet]. G1: Jornal Hoje; 2014 abr [citado 28 ago 2024]. Disponível em: <https://g1.globo.com/jornal-hoje/noticia/2014/04/justica-autoriza-familia-importar-remedio-derivado-da-maconha.html>
6. Soares MK. Ignorância e Políticas Públicas: a regulação de cannabis medicinal no Brasil. Bol Anál Político-Instit. 2020;(24):57-68.
7. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, de 6 de maio de 2015. Diário Oficial da União. 6 maio 2015.
8. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 660, de 30 de março de 2022. Diário Oficial da União. 30 maio 2022.
9. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019. Diário Oficial da União. 9 dez 2019.
10. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Relatório de avaliação de tecnologias em saúde: canabidiol para tratamento de epilepsia refratária. Brasília: Conitec; 2021.
11. Mussi RF de F, Flores FF, Almeida CB de. Pressupostos para a elaboração de relato de experiência como conhecimento científico. RPE. 2021;17(48):60-77.
12. São Paulo. Lei nº 17.618, de 31 de janeiro de 2023. Institui a política estadual de fornecimento gratuito de medicamentos formulados de derivado vegetal à base de canabidiol, em associação com outras substâncias canabinóides, incluindo o tetrahydrocanabidiol. Diário Oficial do Estado. 31 jan 2023.
13. São Paulo. Resolução SS-SP nº 18, de 13 de fevereiro de 2023. Constitui Comissão de Trabalho para instituir a política estadual de fornecimento gratuito de medicamentos à base de canabidiol. Diário Oficial do Estado. 18 fev 2023.
14. São Paulo. Decreto nº 68.233, de 22 de dezembro de 2023. Regulamenta a Lei nº 17.618, de 31 de janeiro de 2023. Diário Oficial do Estado. 22 dez 2023.
15. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Resolução SS nº 107, de 07 de maio de 2024. Aprova o Protocolo Clínico Estadual e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de epilepsias fármaco-resistentes. Diário Oficial do Estado. 7 maio 2024.

16. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 17, de 21 de junho de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Diário Oficial da União. 18 jun 2018.
17. São Paulo. Decreto nº 62.255, de 08 de novembro de 2016. Cria e organiza, na Secretaria da Saúde, a Coordenadoria de Assistência Farmacêutica. Diário Oficial do Estado. 8 nov 2016.
18. Eccles MP, Mittman BS. Welcome to Implementation Science. Implement Sci. 2006;1(1):1-3.
19. Alagoas. Lei nº 8.754, de 8 de novembro de 2022. Dispõe sobre o acesso universal ao tratamento de saúde com produtos de cannabis. Diário Oficial do Estado. 8 nov 2022.
20. Distrito Federal. Lei nº 5.625, de 14 de março de 2016. Altera a Lei nº 4.202, incluindo o canabidiol para o tratamento de epilepsias. Diário Oficial do Distrito Federal. 14 mar 2016.
21. Espírito Santo. Lei nº 11.968, de 16 de novembro de 2023. Institui a Política Estadual de Fornecimento Gratuito de Medicamentos à base de Canabidiol. Diário Oficial do Estado. 16 nov 2023.
22. Goiás. Lei nº 21.940, de 18 de maio de 2023. Institui a Política Estadual de fornecimento gratuito de medicamentos fitofármacos e fitoterápicos à base de fitocanabinoides. Diário Oficial do Estado. 18 mai 2023.
23. Mato Grosso. Lei nº 11.883, de 01 de setembro de 2022. Disciplina o fornecimento de medicamentos à base de canabidiol pelo sistema público de saúde. Diário Oficial do Estado. 1 set 2022.
24. Paraná. Lei nº 21.364, de 13 de fevereiro de 2023. Dispõe sobre o acesso a medicamentos à base de canabidiol e tetrahydrocannabinol. Diário Oficial do Estado. 13 fev 2023.
25. Piauí. Lei nº 8.085, de 21 de junho de 2023. Dispõe sobre o incentivo à pesquisa científica e a distribuição gratuita de medicamentos à base de cannabis. Diário Oficial do Estado. 21 jun 2023.
26. Rio de Janeiro. Lei nº 10.201, de 05 de dezembro de 2023. Dispõe sobre o fornecimento gratuito de medicamentos à base de canabidiol para pacientes em hipossuficiência. Diário Oficial do Estado. 5 dez 2023.
27. Rio Grande do Norte. Lei nº 11.055, de 14 de janeiro de 2022. Dispõe sobre o direito ao tratamento com produtos de cannabis e incentivo à pesquisa. Diário Oficial do Estado. 14 jan 2022.
28. Rondônia. Lei nº 5.557, de 15 de junho de 2023. Institui a política estadual de fornecimento gratuito de medicamentos à base de canabidiol. Diário Oficial do Estado. 15 jun 2023.
29. Sergipe. Lei nº 9.178, de 10 de abril de 2023. Institui a "Política Estadual de Cannabis spp." para fins terapêuticos. Diário Oficial do Estado. 10 abr 2023.
30. Tocantins. Lei nº 4.162, de 26 de maio de 2023. Institui a política estadual de fornecimento gratuito de medicamentos à base de canabidiol. Diário Oficial do Estado. 26 maio 2023.
31. Brasil. Projeto de Lei nº 89, de 2023. Institui a Política Nacional de Fornecimento Gratuito de Medicamentos Formulados de Derivado Vegetal à Base de Canabidiol. Diário Oficial da União. 2023.
32. Brasil. Projeto de Lei nº 481, de 2023. Cria a política nacional de fornecimento gratuito de medicamentos à base de canabidiol. Diário Oficial da União. 2023.

33. Brasil. Projeto de Lei nº 399/15, de 2023. Legaliza no País o cultivo de Cannabis sativa para fins medicinais. Diário Oficial da União. 2023.
34. Distrito Federal. Projeto de Lei nº 3435/2023. Institui o Programa de Aquisição e Distribuição de Cannabis Medicinal pelas Farmácias da rede pública e privada conveniada ao SUS. Diário Oficial do Distrito Federal. 2023.
35. Bahia. Projeto de Lei nº 24.707, de 2021. Propõe a criação de política estadual de fornecimento gratuito de medicamentos à base de canabidiol. Diário Oficial do Estado. 2021.
36. Maranhão. Projeto de Lei nº 001/2023. Dispõe sobre cultivo, produção, comercialização e uso de produtos de Cannabis para fins medicinais e industriais. Diário Oficial do Estado. 2023.
37. Minas Gerais. Projeto de Lei nº 433/2023. Institui a política estadual de fornecimento gratuito de medicamentos à base de canabidiol. Diário Oficial do Estado. 2023.
38. Roraima. Projeto de Lei nº 23/2023. Institui a política estadual de fornecimento gratuito de medicamentos à base de canabidiol. Diário Oficial do Estado. 2023.
39. Santa Catarina. Projeto de Lei nº 414/2021. Institui a Política Estadual de fornecimento gratuito de medicamentos formulados de derivado vegetal à base de canabidiol. Diário Oficial do Estado. 2023.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Entendendo a Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS: como se envolver [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
41. Portela R, Mota DM, Ferreira PJG, Lula MD, Reis BB, Oliveira HN, Ruas CM. Judicialização de produtos à base de canabidiol no Brasil: uma análise de 2019 a 2022. Cad Saude Publica. 2023;39(8):e00024723.
42. Gonçalves ACA, Chequer FMD, Duarte-Almeida JM, Baldoni AO. Profile of judicialized cannabis: Analyzing technical notes. Braz J Pharm Sci. 2024;60.
43. Ransing R, de la Rosa PA, Pereira-Sanchez V, Handuleh JIM, Jerotic S, Gupta AK, et al. Current state of cannabis use, policies, and research across sixteen countries: cross-country comparisons and international perspectives. Trends Psychiatry Psychother. 2022; 44(Suppl 1):e20210263.
44. Santos-Pinto CDB, Esher A, Oliveira CVS, Osorio-de-Castro CGS. The expansion of the medical Cannabis market in Brazil and regulatory gaps. SciELO Preprints. No prelo 2024.
45. Martin JH, Hall W, Fitzcharles MA, Borgelt L, Crippa J. Ensuring access to safe, effective, and affordable cannabis-based medicines. Br J Clin Pharmacol. 2020;86(4):630-4.

Contribuição dos autores

Renata Zaidan dos Santos Tupinambá elaborou o contexto do problema, realizou o levantamento das leis estaduais e descreveu o cenário da implementação da lei no estado de São Paulo. Tereza Setsuko Toma elaborou o primeiro esboço do manuscrito. Todas as autoras trabalharam na análise dos dados, interpretação e descrição dos resultados e escrita do texto. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

Preprint

O manuscrito não foi previamente publicado em servidores preprint.

Aprovação dos autores

As autoras participaram efetivamente do trabalho, aprovam a versão final do manuscrito para publicação e assumem total responsabilidade por todos os seus aspectos, garantindo que as informações sejam precisas e confiáveis.

Conflito de interesses

Renata Zaidan dos Santos Tupinambá e Ana Cristina Lo Prete atuam na Coordenação da Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, que tem como atribuição implementar o Protocolo Clínico Estadual e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de epilepsias farmacorresistentes às terapias convencionais na Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e no Complexo de Esclerose Tuberosa à lei de fornecimento do canabidiol a usuários do SUS em todo o estado, em cumprimento à Lei Estadual nº 17.618, de 31 de janeiro de 2023. Ana Luiza Chieffi e Tereza Setsuko Toma declaram não haver conflito de interesse de natureza política, comercial e financeira no manuscrito.

Financiamento

As autoras declaram que não houve fontes de financiamento.

