

PESQUISA PARA O SUS CEARÁ

Dezembro • 2016



GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ
Secretaria da Saúde

PESQUISA PARA O SUS CEARÁ: **Coletânea de artigos do PPSUS 4**



**GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ**
Secretaria da Saúde

Governador do Estado

Camilo Sobreiro de Santana

Secretário da Saúde do Estado

Henrique Jorge Javi de Sousa

Secretário Adjunto da Secretária da Saúde do Estado

Marcos Antônio Gadelha Maia

Secretária Executiva da Secretária da Saúde do Estado

Lilian Alves Amorim Beltrão

Coordenadoria da Gestão da Educação Permanente em Saúde

Silvia Maria Negreiros Bomfim Silva

© 2016. **Secretaria da Saúde do Estado do Ceará**

Os artigos publicados são de responsabilidade dos autores.

Permitida a reprodução desta obra, desde que citada à fonte.

Disponível em: <http://www.saude.ce.gov.br>

Distribuição gratuita.

Equipe de Produção

Maria Claudete Silva Barros

Maria do Carmo Aires Ribeiro

Newton Kepler de Oliveira

Paulo Marcelo Laranjeira Barrocas

Capa

Assessoria de Comunicação da SESA

Tiragem: 3.000 exemplares



PESQUISA PARA O SUS CEARÁ: Coletânea de artigos do PPSUS 4

Pesquisa para o SUS Ceará - 4

Ficha catalográfica elaborada por:
Maria Claudete Silva Barros CRB 3/1017

C387p

Ceará. Secretaria da Saúde do Estado.

Pesquisa para o SUS Ceará: coletânea de artigos do PPSUS – 4 [recurso Eletrônico] / Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. –Fortaleza: Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, 2016.

230 p., il.

ISBN: 978-85-98693-69-9

Endereço eletrônico: <http://www.saude.ce.gov.br/index.php/downloads/category/58-livros-revistas-e-folderes->

1. Sistema Único de Saúde. 2. Promoção da saúde. 3. Epidemiologia.
4. Atenção primária. 5. Doenças transmissíveis. 6. Educação em saúde.
I. Título.

CDD: 362.1

Sumário

Síntese e Caracterização de Metalocompostos como Agentes Cardiovasculares <i>Luiz Gonzaga França Lopes</i>	9
Avaliação da Formação de Profissionais de Saúde de Nível Superior pelas Universidades Públicas em Fortaleza-Ce <i>Maria Marlene Marques Ávila</i>	16
Estudo do Potencial Terapêutico do Veneno de <i>Dinoponera Quadriceps</i> sobre Modelos de Convulsão <i>Alice Maria Costa Martins</i>	36
Levantamento das Características da Adesão Terapêutica em Pessoas com Hipertensão Arterial na Atenção Primária <i>Célida Juliana De Oliveira</i>	47
Isolamento e Genotipagem de Cepas de <i>Clostridium Difficile</i> Isoladas de Pacientes do Hospital Haroldo Juaçaba do Instituto do Câncer do Ceará <i>Gerly Anne de Castro Brito</i>	62
O Diálogo como Instrumento de Intervenção de Profissionais da Saúde na Relação com Pacientes <i>Maria Izabel Santos Magalhães</i>	75
Caracterização da Variabilidade Genética do HIV-1 em Pacientes Diagnosticados no Centro de Testagem e Aconselhamento de Fortaleza <i>Jeová Keny Baima Colares</i>	90
A Cartilha Educativa na Prevenção das DST/HIV/Aids: o Idoso como Foco <i>Aline Rodrigues Feitoza</i>	100
Abordagem Integrada de Vigilância e Controle do Dengue, com Foco na Redução da Letalidade pelas Formas Graves da Doença. <i>Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti</i>	108
Inovação do Serviço de Atenção Farmacêutica aos Pacientes Chagásicos: Avaliação dos Problemas Relacionados a Medicamentos, Intervenção Farmacêutica e Adesão aos Tratados com Benzonidazol <i>Maria de Fátima Oliveira</i>	134
Profissionais de Saúde e a Detecção de Comportamentos de Risco de DST/HIV/Aids em Doadores de Sangue <i>Neiva Francenely Cunha Vieira</i>	152
Dinâmica do Mercado de Trabalho em Saúde do SUS no Ceará <i>Regina Heloisa Maciel</i>	165
Inseticida Microencapsulado Derivado do Líquido da Casca da Castanha de Caju no Combate ao Vetor Dengue <i>Selma Elaine Mazzeto</i>	180

Inquérito Soro-epidemiológico em Fortaleza Após a Epidemia de Dengue de 2012	191
<i>Danielle Malta Lima</i>	
Cuidado Farmacêutico para as Redes de Atenção à Saúde no Ceará: capacitação de recursos humanos e aplicação	196
<i>Marta Maria Fonteles</i>	
Diabetes Mellitus e o Desafio da Pesquisa Pré-Clínica com o Uso de Biofármacos	210
<i>Vânia Marilande Ceccatto</i>	
Atividade Larvícida e Antiviral de Plantas Medicinais da Flora Cearense	224
<i>Adriana Rolim Campos Barros</i>	

Apresentação

A Constituição Federal do Brasil, de 5 de outubro de 1988, no Art. 196, institui a saúde como um direito de todos, um direito social, e dever do Estado, garantido mediante políticas sócias e econômicas, com financiamento assegurado no orçamento público. E para efetivação desse direito, no texto constitucional há todo um arcabouço jurídico para a criação de um sistema nacional de saúde pública, em atendimento às resoluções da 8ª Conferência Nacional de Saúde, em 1986.

A instituição do Sistema Único de Saúde na Constituição Federal do Brasil de 1988 é o acatamento das deliberações da 8ª Conferência Nacional de Saúde, realizada dois anos antes. Esta foi a primeira conferência com a participação de representantes das associações de moradores, sindicatos de trabalhadores e ordens profissionais. Daí, surgiu a proposta de criação de um sistema público de saúde tendo como princípios a universalidade do acesso, a integralidade das ações e serviços em todos os níveis de complexidade, a igualdade da assistência sem privilégios nem preconceitos, o direito à informação sobre o potencial dos serviços e sua utilização, e a participação da comunidade mediante seus conselhos e conferências como instâncias do controle social sobre os serviços e a gestão. Esses princípios são estabelecidos pelas leis federais Nº 8.080 e Nº 8.142, ambas de 1990 – denominadas leis orgânicas do SUS.

Certamente, o setor saúde tem apresentado ao longo dos últimos cinco séculos, grande concentração de investimentos em pesquisa para desenvolvimento em tecnologias para realização de serviços. Com isso, no século XXI, a saúde concentra grande atenção das autoridades dirigentes da maioria das nações. E, no Brasil com o SUS, a saúde tem sido foco de grandes aportes de investimentos, o que tem contribuído para a grande tradição de pesquisa nesta área, com estudos sobre novos meios de prevenção e controle de várias doenças, além de estratégias para a melhoria das políticas, programas e serviços de saúde no país, notadamente a falta de instrumentos formais para a definição de prioridades de pesquisa para a saúde pública e a divulgação de seus resultados.

Em 2004, a Secretaria da Saúde do Estado do Ceará (SESA) firmou convênio com a Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP), com o Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde (MS) e com o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), tendo como objeto a organização e execução de ações de fomento do Projeto PESQUISA PARA O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: Gestão Compartilhada em Saúde (PpSUS).

Desde então, no plano federal, o Ministério da Saúde vem participando criteriosamente das ações de organização da formação e gestão do trabalho em pesquisa, sob a condução de sua Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE). No plano estadual, a SESA, com a reestruturação em 2007, quando são criados a Coordenadoria de Gestão do Trabalho e da Educação em Saúde (CGTES) e um de seus núcleos, o de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (NUCIT), deu um grande impulso na definição das linhas de pesquisas conforme a epidemiologia, com priorização aos

estudos sobre doenças e agravos que afetam a quase totalidade da população, com ênfase para os temas de pesquisa e implementação de uma política nacional de pesquisa para o sistema nacional de saúde.

Juntamente com a criação do NUCIT, a SESA resolve aprovar uma política editorial da Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, mediante a portaria nº 913, assinada em 18 de junho de 2007 e publicada no Diário Oficial do Estado em 23 de julho de 2007, com os objetivos de normalizar a produção editorial no âmbito de sua atuação e das entidades vinculadas, consoante às normas técnicas e padrões adotados pelo Governo do Estado, e subsidiar gestores, trabalhadores, conselheiros de saúde, professores, pesquisadores, estudantes e a população em geral, com produtos editoriais e informacionais que estejam em consonância com os aspectos legais, éticos, técnicos e científicos. Em 2015 a SESA acolhe a sugestão de modificação de sua estrutura, com a proposta de criação de uma Coordenadoria de Gestão da Educação Permanente em Saúde (CGEPS), e a transformação do NUCIT em Núcleo de Gestão do Conhecimento, Informação e Pesquisa em Saúde (NUCIPS).

Ao longo desses anos de vigência do PpSUS, a SESA tem procurado organizar da melhor maneira possível as chamadas de edital de pesquisa, mediante a realização de oficinas de definição de prioridade de temas mais relevantes de investigação, seminários de apreciação dos resultados dos estudos e, por fim, a publicação dos dados do relatório final de cada projeto de pesquisa fomentado.

Nessa perspectiva, a SESA apresenta os volumes 3 e 4 da Coletânea de Artigos do PpSUS, com resultados de cerca de 40 (quarenta) projetos de pesquisa fomentados nos últimos cinco anos. A publicação impressa e digital na Internet desses volumes consiste na confirmação da decisão da SESA de dar maior vazão aos resultados de pesquisas sobre problemas e situações de saúde, o que está largamente em consonância com a lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011, cognominada de Lei de Acesso à Informação. São estudos de relevância para a gestão do SUS, no enfrentamento dos agravos e doenças, e na consecução da meta de governo de mais saúde para a população do Estado do Ceará.

Dezembro - 2016

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE METALOCOMPOSTOS COMO AGENTES CARDIOVASCULARES

André F. Fernandes, Nilberto R. F. Nascimento,
Eduardo H. S. Sousa, Luiz G. F. Lopes.¹

Resumo

A enzima guanilato ciclase solúvel (sGC) é o receptor do óxido nítrico no organismo humano, que sob ligação ao NO aumenta em 200 a 400 vezes sua atividade enzimática, levando a produção de cGMP a partir de GTP. Por desempenhar papel biológico importante no organismo, a sGC se tornou um alvo molecular para a investigação de diversas patologias cardiovasculares, endoteliais, pulmonares dentre outras. Desta forma, o desenvolvimento de compostos que possam atuar como ativadores/estimuladores ou mesmo inibidores da sGC é de grande importância farmacológica. Com base nisto, este trabalho teve como objetivo a síntese e caracterização e o estudo da reatividade química de compostos de pentacianoferrato(II) com ligantes aromáticos nitrogenados que possam apresentar propriedades ativadoras/estimuladoras frente à sGC. Desta forma, foram sintetizados complexos de pentacianoferrato(II) contendo os ligantes 4-(4'-cloro)-benzoil-piridina e 4-benzoilpiridina. As técnicas utilizadas na caracterização dessas espécies foram voltametria cíclica, espectroscopia na região do infravermelho e na região do ultravioleta-visível e ressonância magnética nuclear de hidrogênio. Adicionalmente, realizou-se ensaios de vasodilatação em anéis de aorta de ratos machos da raça Wistar, observando-se promissores valores de IC₅₀ para vasodilatação do complexo com expressiva melhoria frente ao ligante livre. Tais resultados abrem interessantes perspectivas para o rápido desenvolvimento de novos agentes não doadores de NO com atividade vasodilatadora e identificar a relação estrutura-atividade.

Palavras-chave: agentes cardiovasculares; óxido nítrico; metalofármaco; guanilato ciclase solúvel.

Introdução

Problemas cardiovasculares estão entre os maiores distúrbios médicos no mundo. A terapia destes diversos distúrbios exige um arsenal cada vez mais amplo de agentes, os quais ainda são limitados. O óxido nítrico foi mostrado exercer papel chave em diversos processos biológicos, inclusive cardiovasculares através de sua ação na enzima guanilato ciclase solúvel (1-4). A enzima guanilato ciclase solúvel (sGC) trata-se de um dos mais recentes alvos para desenvolvimento de fármacos no segmento cardiovascular, endotelial e hepático (5-7). Nos últimos 15 anos, duas classes de compostos que são capazes de ativar ambas a sGC, um ativa de forma independente do NO e do grupo heme, enquanto outra estimula de forma dependente de NO e do grupo heme(7).

¹ Coordenador do projeto.

Dependendo do problema cardiovascular específico, cada um destes agentes pode ter aplicações específicas e promissoras. Liberadores de NO tem sido empregados como forma de ativar sGC e provocar diversos efeitos biológicos, todavia sofrem com certa falta de especificidade, cuja geração de NO pode levar a interações com outras biomoléculas, desta forma o interesse nestes agentes orgânicos estimuladores e ativadores da sGC vem crescendo.

Baseado no composto YC-1, o primeiro estimulador sintético da sGC, diversas modificações foram realizadas buscando melhorar a relação estrutura-atividade, e assim, novos potenciais fármacos foram desenvolvidos com o intuito de potencializar os efeitos frente à sGC, tendo sido identificado o estimulador 5-ciclopropil-2-(1-[fluorobenzil]-1H-pirazol[3,4-b]piridine-3-il)pirimidin-4-ylamine, abreviado como BAY 41-2272, duas ordens de magnitude mais potente que o YC-1, bem como outros, inclusive um já aprovado para uso clínico (riociguat, Adempas da Bayer, aprovado em 2013 pelo FDA)(7). O emprego de compostos metálicos como alternativa a modificação de estruturas orgânicas tem atraído a atenção da comunidade científica, devido a fácil síntese com a inclusão de grande diversidade estrutural e reativa(8). O uso de pentacianoferrato(II) como modificador tem se mostrado promissor para o tratamento da tuberculose, gerando o composto IQG607, desenvolvido por nosso grupo de pesquisa e em estudos pre-clínicos através do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia – Tuberculose na PUC-RS (9). Desta forma, empregar esta estratégia poderá ser vantajoso para identificar novos agentes cardiovasculares com ação na via NO/sGC/cGMP.

Procedimento Experimental

Síntese do Complexo $\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NH}_3)]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$

O complexo precursor aminopentacianoferrato(II) de sódio foi obtido a partir do pentacianonitrosilferrato(II) de sódio, $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, segundo o procedimento de Hofmann descrito por Brauer, fazendo-se pequenas modificações.

Síntese dos complexos $\text{Na}_3[(\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{L}))]$, sendo L = 4-(4'-cloro)-benzoilpiridina e 4-benzoilpiridina.

Dissolveu-se 0,920 mmol do ligante L na menor quantidade de metanol (CH_3OH) possível. Em seguida adicionou-se 0,307 mmol do aminopentacianoferrato(II) de sódio previamente dissolvido em água. A mistura foi então saturada com gás argônio. Após 3,5 h, a mistura foi adicionada a uma solução contendo 0,5 g de iodeto de sódio (NaI) em 100 mL de etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) gelado sob agitação, onde houve a precipitação do produto na forma de um sólido. Em seguida filtrou-se o produto e lavou-se com etanol absoluto. O sólido foi guardado no dessecador sob vácuo. As etapas descritas acima foram realizadas na ausência de luz.

Técnicas de Caracterização

As medidas eletroquímicas foram realizadas em um equipamento eletroquímico da Bioanalytical Systems-BAS, modelo Epsilon, à temperatura ambiente, usando-se uma

célula convencional de três eletrodos: platina como eletrodo auxiliar, carbono vítreo como eletrodo de trabalho e prata-cloreto de prata ($\text{KCl } 3,5 \text{ mol L}^{-1}$), como eletrodo de referência.

Os espectros vibracionais foram realizados em um espectrômetro ABB-BOMEN FTLA 2000102 com janela espectral de 400 a 4000 cm^{-1} . As amostras foram preparadas em pastilhas de KBr.

Os espectros eletrônicos na região do ultravioleta e visível em solução foram obtidos utilizando-se um espectrofotômetro Hewlett-Packard, modelo 8453 com arranjo de diodos, acoplado a um computador. As amostras foram analisadas em solução utilizando célula de quartzo retangular de caminho óptico de 1,0 cm.

Os experimentos de ressonância magnética nuclear foram realizados em um espectrômetro BRUKER, modelo AVANCE DPX 300, 300 MHz.

Ensaio de Vasodilatação

Nos estudos *in-vitro*, os ratos foram sacrificados por deslocamento da cervical após serem anestesiados (tiopental sódico 200 mg/Kg, i.p), seguidos de toracotomia para a exposição da aorta torácica e sua posterior retirada (procedimentos aprovados pelo conselho de ética UECE). A aorta foi segmentada em anéis vasculares (4 mm) para imersão em solução nutritiva de Krebs-Henseleit, a 37°C , $\text{pH} = 7,4$ e aerados com mistura carbogênica (5% de CO_2 e 95% de O_2).

Os tecidos foram montados em banhos de órgãos acoplados a transdutores (Myograph F-60) para registro isométrico acoplado a polígrafo de seis canais (SPR-869, Millar Instruments; Houston, TX) em um sistema de aquisição de dados (PowerLab 8/30, AD Instruments), como mostra a Figura 6 e Figura 7. Após a montagem, deu-se um período de estabilização prévio de 1 hora com lavagens a cada 15 minutos. Em seguida, o anel vascular foi pré-contráido com $0,1 \mu\text{M}$ de fenilefrina (PHE). No platô da contração induzida por PHE, foi construída uma curva concentração-resposta, utilizando as concentrações de 10^{-9} a $10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ dos complexos sintetizados, bem como do BAY 41-2272, o controle positivo utilizado.

Resultados e Discussão

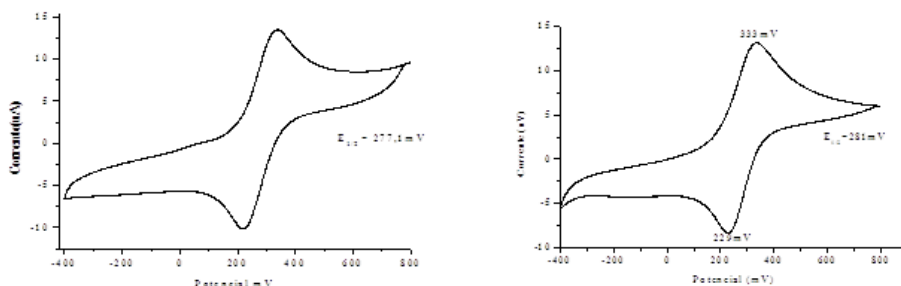
Caracterização dos Metalocompostos

As técnicas utilizadas, descritas a seguir, validaram os complexos com a formulação proposta $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{L}]^{3-}$, e ofereceram informações sobre a estabilidade eletroquímica, sensibilidade a solvente, potencialidades fotofísicas e fotoquímicas.

Medidas eletroquímicas foram realizadas e apresentados os voltamogramas para os complexos $[\text{Fe}(\text{CN})_5(4\text{-benzoilpiridina})]^{3-}$ e $[\text{Fe}(\text{CN})_5(6\text{-carboxaldeído-1H-indazol})]^{3-}$ respectivamente em $\text{pH } 7$. O precursor destes complexos, $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NH}_3)]^{3-}$, apresenta potencial de meia onda, $E_{1/2}$, com um valor de 132 mV, enquanto o voltamograma do complexo $[\text{Fe}(\text{CN})_5(4\text{-benzoilpiridina})]^{3-}$ mostrado na Figura 1 apresenta $E_{1/2} = 277 \text{ mV}$, esse aumento no potencial de meia onda observado se deve a presença do ligante coordenado ao precursor, onde o ligante 4-benzoilpiridina tem maior capacidade de retirar densidade eletrônica do centro metálico em comparação a amônia coordenada anteriormente ao precursor, logo, o complexo formado se torna mais difícil de ser oxidado, por isso há esse aumento no potencial de meia onda.

O complexo sintetizado com o ligante 4-(4-clorobenzoil)piridina apresentou valor de $E_{1/2} = 281\text{mV}$. O voltamograma da Figura 1 mostra também comportamento consistente com o fenômeno de retrodoação discutido anteriormente. Desta forma, serve como um indício de que o ligante está coordenado ao centro metálico causando esse aumento no potencial de meia onda tornando o complexo mais difícil de ser oxidado. Adicionalmente, a ausência de outros sinais no voltamograma são indícios de que há um único sítio de ferro, sugerindo que o precursor foi eficientemente convertido no complexo final.

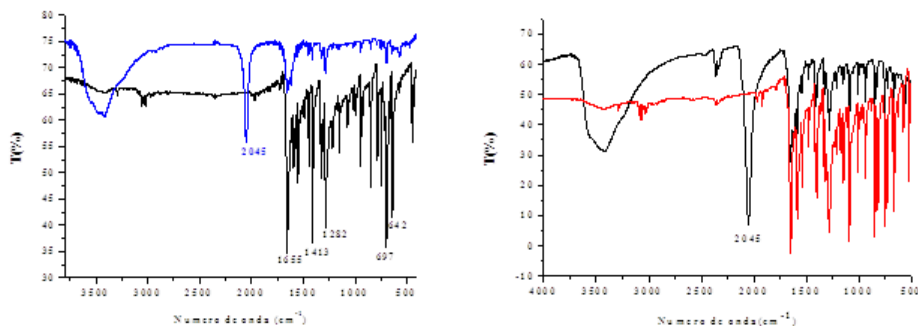
Figura 1: Voltamograma cíclico dos complexos $[\text{Fe}(\text{CN})_5(4\text{-benzoilpiridina})]^{3-}$ (superior), em tampão 25mM fosfato pH=7,00, e $[\text{Fe}(\text{CN})_5(4\text{-clorobenzoil})\text{piridina}]^{3-}$ (inferior), em tampão fosfato pH=5,8, ambos em eletrodo de carbono vítreo. $V=100\text{ mV/s}$. Referência $\text{Ag}|\text{AgCl}$.



A espectroscopia vibracional na região do infravermelho trata-se de uma ferramenta versátil, que é aplicada à determinação qualitativa e quantitativa de espécies moleculares. A região utilizada neste trabalho encontra-se na região do infravermelho médio, que vai de 400 a 4000 cm^{-1} . A espectroscopia na região do infravermelho apresenta certas limitações aos complexos de pentacianoferrato(II) coordenado a derivados piridínicos, devido a limitar-se aos estiramentos dos CN e FeC e as $\square$ FeCN. Outro aspecto importante é baixa intensidade e localização das bandas referentes aos ligantes e os estiramentos FeL, que seria de grande importância para estudos de coordenação desses complexos[11]. Abaixo são mostrados os espectros para os complexos $[\text{Fe}(\text{CN})_5(4\text{-benzoilpiridina})]^{3-}$ e $\{\text{Fe}(\text{CN})_5[4\text{-(4-clorobenzoil)piridina}]\}^{3-}$ respectivamente em pastilha de KBr.

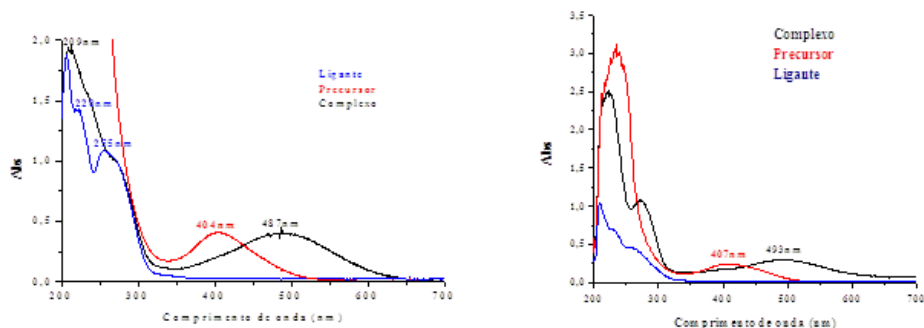
No espectro do complexo $[\text{Fe}(\text{CN})_5(4\text{-benzoilpiridina})]^{3-}$ mostrado na figura 2, foi observado, que há uma banda característica de estiramento do ligante cianeto (CN^-) em 2045 cm^{-1} também presente ao precursor com um valor um pouco menor, sendo então um indício de que o ligante 4-benzoilpiridina está coordenado ao precursor $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NH}_3)]^{3-}$. No espectro do complexo $\{\text{Fe}(\text{CN})_5[4\text{-(4-clorobenzoil)piridina}]\}^{3-}$ mostrado na figura 2, foi observado que há uma banda característica do grupo cianeto, também presente ao precursor $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NH}_3)]^{3-}$, um indício de que o ligante 4-(4-clorobenzoil)piridina está coordenado ao precursor $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NH}_3)]^{3-}$.

Figura 2: Espectro vibracional na região do infravermelho, espectro superior se refere ao ligante 4-benzoilpiridina (preto) e do complexo $[\text{Fe}(\text{CN})_5(4\text{-benzoilpiridina})]^{3-}$ (azul); espectro inferior do ligante 4-(4-clorobenzoil)piridina (vermelho) e do complexo $\{\text{Fe}(\text{CN})_5[4\text{-(4-clorobenzoil)piridina}]\}^{3-}$ (preto), em pastilhas de KBr.



Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta e visível foi aplicada nos compostos preparados. Para o espectro do complexo $[\text{Fe}(\text{CN})_5(4\text{-benzoilpiridina})]^{3-}$ (Figura 3), foi observado o deslocamento de uma banda de transição, que no precursor $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NH}_3)]^{3-}$ era de 404nm, passando para 487nm no complexo, podendo ser devido ao surgimento de nova transição eletrônica provocada pela coordenação deste ligante ao precursor, entretanto não foram realizadas medidas para quantificar essa nova transição eletrônica através de medidas em várias concentrações e diferentes solventes. No espectro do complexo $[\text{Fe}(\text{CN})_5(4\text{-(4-clorobenzoil)piridina})]^{3-}$ (Figura 3) também foi observado um deslocamento de uma banda de transição eletrônica que anteriormente no precursor encontrava-se em 407 nm, e que no complexo passou para 493nm, esse deslocamento observado para comprimentos de ondas maiores está relacionado ao possível caráter π -receptor do ligante coordenado ao precursor $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NH}_3)]^{3-}$, porém não foram feitas medidas quantitativas para avaliar esse comportamento com precisão.

Figura 3: Espectro eletrônico na região do UV-vis para: espectro superior, o $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NH}_3)]^{3-}$ (vermelho), $[\text{Fe}(\text{CN})_5(4\text{-benzoilpiridina})]^{3-}$ (preto) e 4-benzoilpiridina (azul); espectro inferior o $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NH}_3)]^{3-}$ (vermelho), $[\text{Fe}(\text{CN})_5(4\text{-(4-clorobenzoil)piridina})]^{3-}$ (preto) e 4-(4-clorobenzoil)piridina (azul) em solução tampão fosfato pH 7.

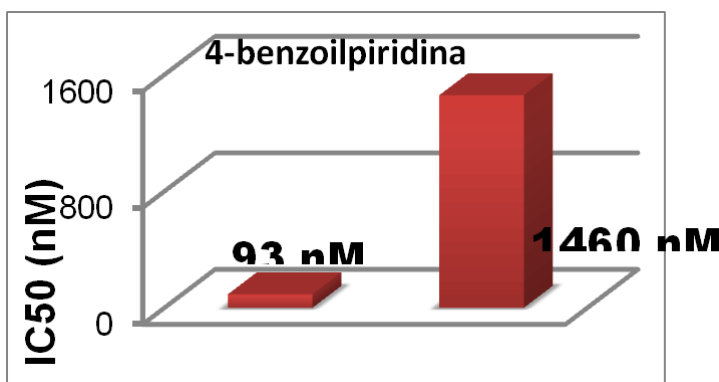


As caracterizações por ressonância magnética nuclear de hidrogênio foram executadas sendo observado número consistente de hidrogênios relativo ao ligantes coordenado. Os valores de deslocamento químico foram consistentes com coordenação através do nitrogênio piridínico, cujo hidrogênio em posição orto foi significativamente desprotegido enquanto os outros sofreram modesta alteração, decorrente das interações com o centro metálico. Para o ligante 4-benzoil-piridina observou-se dois sinais de tripleto e dois dubletos bem definidos na região de 7,4 a 9,2 ppm. Na porção piridina, os hidrogênio orto do ligante livre mostraram sinal em 8,76 ppm, que foram deslocados para 9,23 ppm quando coordenado, enquanto os hidrogênios meta deslocaram de 7,87 ppm para 7,89 ppm no complexo.

Ensaio Biológico

Ensaio de vasodilatação de anéis vasculares de aorta de rato foram realizados empregando-se o complexo $[\text{Fe}(\text{CN})_5(4\text{-benzoilpiridina})]^{3-}$ sintetizado e o ligante livre. O resultado foi bastante promissor com valores de IC_{50} inferiores a 100nM (Figura 4), valores mais promissores que o composto BAY41-2272 ($\text{IC}_{50} = 440\text{nM}$) desenvolvido pela BAYER como ativador da enzima guanilato ciclase solúvel.

Figura 4: Ensaio de vasodilatação em aorta de rato, empregando-se o complexo $[\text{Fe}(\text{CN})_5(4\text{-benzoilpiridina})]^{3-}$ (barra a esquerda, $\text{IC}_{50} = 93\text{nM}$) e ligante livre (barra à direita, $\text{IC}_{50} = 1460\text{nM}$).



Considerações Finais

As medidas de caracterização descritas neste trabalho sustentam o preparo e pureza dos compostos metálicos de $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{L}]^{3-}$ contendo os ligantes (L) descritos, benzoilpiridina e 4-cloro-benzoilpiridina. Observou-se que em ambos os complexos houve um deslocamento no potencial eletroquímico para valores mais positivos, consistente com alterações no espectro vibracional e espectro eletrônico, bem como o RMN sustentou sua formação e ponto de coordenação. Os ensaios de vasodilatação conduzidos em

colaboração indicam que o complexo com 4-benzoilpiridina é um candidato promissora ativador da enzima guanilato ciclase solúvel. Outros estudos, inclusive de citotoxicidade, estão em andamento.

Referências

1. Denninger, J.W., and M.A. Marletta. 1999. Guanylate cyclase and the NO/cGMP signaling pathway. *Biochim Biophys Acta* 1411:334-50.
2. Murad, F. 2004. Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling. *Biocience Reports* 24:452-474.
3. Poulos, T.L. 2006. Soluble guanylate cyclase. *Curr Opin Struct Biol* 16:736-43.
4. Sousa, E. H. S., G. Gonzalez, and M. A. Gilles-Gonzalez. 2008. Soluble guanylate cyclase and its microbial relatives. In: *The smallest biomolecules: Perspectives on heme-diatomic interactions*, p. 524-539. In A. Ghosh (ed.), *The smallest biomolecules: Perspectives on hmr-diatomic interactions*. Elsevier.
5. Evgenov, O. V., P. Pacher, P. M. Schmidt, G. Hasko, H. H. Schmidt, and J. P. Stasch. 2006. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 5:755-68.
6. Stasch, J. P., and A. J. Hobbs. 2009. NO-independent, haem-dependent soluble guanylate cyclase stimulators. *Handb Exp Pharmacol*:277-308
7. Koress, C, Swan, K, Kadowitz, P. 2016 Soluble Guanylate Cyclase Stimulators and Activators: Novel Therapies for Pulmonary Vascular Disease or a Different Method of Increasing cGMP? *Curr Hypertens Rep.* 18(5), 42
8. Dörr, M, Meggers, E., 2014. Metal complexes as structural templates for targeting proteins. *Curr Opin Chem Biol.* 19, 76-81.
9. Oliveira, J.S., Sousa, E.H.S., Basso, L.A., Palaci, M., Dietze, R., Santos, D.S., Moreira, I.S. 2004. An inorganic iron complex that inhibits wild-type and an isoniazid-resistant mutant 2-trans-enoyl-ACP (CoA) reductase from *Mycobacterium tuberculosis*. *Chem Commun (Camb)*. 3,312-3.

AVALIAÇÃO DA FORMAÇÃO DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE DE NÍVEL SUPERIOR PELAS UNIVERSIDADES PÚBLICAS EM FORTALEZA-CE

Maria Marlene Marques Ávila¹; Maria do Socorro de Sousa; Maria das Graças Barbosa Peixoto; Lucia Conde de Oliveira; Delane Felinto Pitombeira; Paulo Sergio Dourado Arrais; Maria Vaudelice Mota; Alvaro Magalhães Cavalcante Pereira; Raquel Simões Monteiro Alves; Danielly Maia de Queiroz; Nádia Nogueira Gomes.

Resumo

A formação de recursos humanos é um dos desafios postos para o Sistema Único de Saúde. O Ministério da Saúde em parceria com o Ministério da Educação e Cultura têm desenvolvido algumas políticas públicas visando a reorientação da formação dos profissionais de nível superior e a qualificação dos profissionais do serviço, entre estas se destaca o Programa Nacional de Reorientação da Formação Profissional em Saúde (Pró-Saúde). Este estudo propôs analisar os cursos da área da saúde na Universidade Estadual do Ceará (UECE) e na Universidade Federal do Ceará, a partir do Pró-Saúde. Neste artigo apresentamos uma análise dos cursos de graduação em medicina, enfermagem, nutrição, psicologia, educação física, e serviço social da UECE. A pesquisa foi realizada no período de dezembro de 2012 a dezembro de 2014, por meio da pesquisa documental nos projetos políticos pedagógicos e planos de ensino dos cursos e de entrevistas com docentes e discentes cursando os dois últimos semestres do processo formativo. A análise teve como parâmetros os eixos de reorientação da formação propostos pelo Pro-Saúde, o qual considera imagem-objetivo o processo formativo caracterizado por práticas pedagógicas inovadoras, realizadas à luz das necessidades da população usuária do SUS. Os eixos propostos são: Orientação teórica, Cenários de prática e Orientação pedagógica, cada um composto por três vetores que identificam a situação do curso e os classificam como mais conservadores (Estágio 1), em transição (Estágio 2) ou como imagem-objetivo (Estágio 3). Apresentaram evidências da imagem-objetivo, o Curso de Psicologia nos vetores “integração ciclos básico-profissional” e “métodos de ensino-aprendizagem”; o Curso de Medicina no vetor “integração ensino-serviço” e Serviço Social nos vetores “determinantes do processo saúde-doença” e “diversificação dos cenários de prática”. O Curso de Enfermagem se caracterizou em transição (Estágio 2) em todos os vetores, exceto “integração ciclos básico-profissional” classificado no Estágio 1. Foram as principais fragilidades identificadas: Os cursos de Educação Física e Nutrição se caracterizaram no Estágio 1 no maior número de vetores; o Curso de Psicologia nos vetores “produção de conhecimentos para o SUS” e “diversificação dos cenários de prática”; o Curso de Medicina nos vetores “processo saúde-doença”, “integração ciclos básico-profissional”,

¹ Coordenadora da pesquisa, doutora em Saúde Coletiva pela Universidade Estadual do Ceará / Centro de Ciências da Saúde / Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva / Mestrado Acadêmico em Nutrição e Saúde.

“análise crítica da atenção básica e “métodos de ensino-aprendizagem”. Estes resultados apontam a necessidade de revisão /reformulação do modelo formativo, não como medida isolada de cada curso, mas como proposta institucional do Projeto Pedagógico Institucional da IES.

Palavras-chave: Ensino; Aprendizagem; Sistema Único de Saúde; Educação em Saúde; Atenção Primária em Saúde; Avaliação.

Introdução

A partir do reconhecimento da saúde como direito universal a ser assegurado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) na Constituição Federal (CF) de 1988, o Brasil tem enfrentado vários desafios no caminho dessa conquista, fruto do movimento pela Reforma Sanitária, entre estes se destacam: a descentralização, o financiamento, o controle social e os recursos humanos.

Especificamente na questão dos recursos humanos (RH), nosso foco é a formação, por entendermos ter o ensino na área de saúde papel preponderante no avanço da Reforma Sanitária e na construção do SUS, essencialidade reconhecida pela CF ao determinar a competência do SUS para ordenar a formação do RH na área da saúde (BRASIL, 1988). Também está previsto na lei maior a participação de trabalhadores e gestores na articulação da política de recursos humanos.

Em relação à formação dos profissionais de nível superior, segundo Ceccim e Feuerwerker (2004:42), muitas têm sido as iniciativas de estímulo à realização de mudanças, no entanto, tem se perpetuado nas instituições formadoras modelos “essencialmente conservadores”. Conforme estes autores, o SUS tem sido efetivo ao reconhecer a necessidade de mudanças no modelo formador, de reorientar a formação profissional, no amplo reconhecimento da relação formação dos profissionais de saúde/qualidade da atenção, apontando para a necessidade premente de formar profissionais de saúde com novos perfis, reorientando a formação para o SUS, para a qualificação da gestão e do controle social, mas isto não tem se traduzido na mudança efetiva dos processos formativos.

Entre as iniciativas do Ministério da Saúde juntamente com a Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGTES) e em parceria com o Ministério da Educação, Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira (INEP) e apoio da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), destaca-se o Programa Nacional de Reorientação da Formação Profissional em Saúde (Pró-Saúde), que tem como objetivo integrar ensino-serviço, reorientando a formação profissional por meio da abordagem integral do processo saúde-doença, enfatizando a atenção primária (BRASIL, 2007).

O Pró-Saúde é um exemplo de política de inclusão social executada pelo Governo Federal nas áreas de Educação e Saúde e representa um sólido esforço para a substituição do modelo tradicional de organização do cuidado em saúde, historicamente focado na doença e no atendimento hospitalar (BRASIL, 2009a).

Articulado ao Pró-Saúde, o Programa de Educação pelo Trabalho para a Saúde, o PET-SAÚDE (BRASIL, 2009b), caracteriza-se, por um lado, como instrumento de qualificação em serviço dos profissionais de saúde, os quais atuam como preceptores no

âmbito da Estratégia Saúde da Família, por outro, propicia aos estudantes dos cursos de graduação, iniciação ao trabalho e vivência, por meio da inserção no serviço em conformidade com as necessidades do SUS. Compreendemos o Pró-Saúde como uma formulação contra hegemônica, produzida por técnicos e educadores comprometidos com uma formação qualificada para atender as necessidades da população e do SUS. Nesse sentido, o programa vem possibilitando um debate crítico sobre a formação profissional para a saúde e fomentando condições para mudanças, principalmente por meio da inserção de estudantes, professores e profissionais do serviço no PET-Saúde. São dois, os aspectos mais bem avaliados por estudantes e professores da UECE integrantes do PET-Saúde, o primeiro é a inserção precoce no território, evidenciando que a ampliação dos cenários de prática, da produção do conhecimento ao longo do processo formativo, além da utilização de metodologias participativas, favorece a construção dos conhecimentos subsidiados pelo liame teoria/prática, o segundo é a interdisciplinaridade, propiciadora da troca de saberes e da compreensão ampliada de saúde e de seus determinantes sociais (UECE, 2009).

A experiência da Universidade Estadual do Ceará com o Pró-Saúde e o PET-Saúde iniciou a partir de 2007 e foi a principal motivação para a realização do estudo “Avaliação da formação de profissionais de saúde de nível superior pelas universidades públicas em Fortaleza – CE”, cujo objetivo principal foi avaliar os cursos que formam profissionais para a área da saúde nas universidades estadual e federal do Ceará, no contexto da Atenção Primária em Saúde (APS) e tendo como parâmetros as Diretrizes Curriculares Nacionais (DCN) e o Pró-Saúde. Este texto trata especificamente da análise dos cursos da UECE

Os caminhos da pesquisa

O estudo multicêntrico teve como cenários a Universidade Estadual do Ceará, a Universidade Federal do Ceará e se realizou entre dezembro de 2012 a dezembro de 2014, neste recorte abordaremos os cursos da UECE.

A referencia para identificação das categorias de profissionais de saúde de nível superior foi a Resolução No. 287/98 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1998). Conforme essa referência foram incluídos na UECE os cursos de Medicina, Enfermagem, Nutrição, Educação Física, Psicologia e Serviço Social. Foram sujeitos do estudo 104 docentes e 132 discentes.

O critério de inclusão dos docentes foi ministrar conteúdos relacionados à atenção primária em saúde e dos discentes estar no período final do processo formativo, ou seja, nos dois últimos semestres do curso.

O estudo teve como fontes documentais os Projetos Políticos Pedagógicos (PPP), os planos de ensino das disciplinas relacionadas à atenção primária e as entrevistas com os sujeitos, realizadas por meio de um roteiro semiestruturado.

A análise se realizou pelo confronto entre as informações do PPP e os depoimentos dos sujeitos, tendo como parâmetros os três eixos do Pro-Saúde. Cada eixo é subdividido em três vetores específicos e a cada vetor corresponde uma classificação que vai do Estágio 1 que caracteriza a situação mais conservadora ou tradicional, passando pelo Estágio 2 que aponta para um curso em transição, até o Estágio 3, considerado imagem-objetivo, ou seja, cursos em que o processo formativo se pauta pela transformação das

práticas pedagógicas realizadas à luz das necessidades reais da população usuária do SUS. O que caracteriza cada vetor são determinados aspectos dos cursos e de seus processos formativos, denominados evidências (BRASIL, 2007). Segue a descrição dos eixos, vetores e evidências que nortearam a análise:

Eixo 1 - Orientação Teórica: Vetor 1. Determinantes de saúde e doença, do qual são evidências: Proposta curricular considera os aspectos epidemiológicos, o entorno e as necessidades de saúde loco-regionais, interação, diálogo frequente entre os docentes de disciplinas biológicas, clínicas e sociais, para análise de questões de interesse mútuo, articulação com igual prioridade dos aspectos relativos à promoção, prevenção, cura e reabilitação nas práticas de ensino-aprendizagem; Vetor 2. Produção de conhecimentos para o SUS são evidências: Existência de investigação significativa e equilibrada, realizada no ciclo básico, relacionada à clínica e aos aspectos sociais de saúde e suas necessidades, proporção significativa de pesquisas orientadas à atenção básica, em interação com os serviços de saúde e suas necessidades, existência de proporção significativa de bolsistas de iniciação científica abordando temas que envolvem aspectos sociais, epidemiológicos, clínicos e de organização dos serviços de saúde; Vetor 3. Educação permanente, do qual são evidências: Promove a oferta de oportunidades de pós-graduação (quantitativa e qualitativa) de acordo com as necessidades do SUS, assegurando vagas para áreas estratégicas e carentes de profissionais, organiza a capacitação em estreita articulação com a atenção básica, especialmente na Estratégia Saúde da Família, incentiva a educação permanente para manter a capacitação da força de trabalho no setor, incorporando modalidades de ensino não presenciais e a distância.

Eixo 2 - Cenários de prática: Vetor 1. Interação ensino/serviço, do qual são evidências: envolve a comunidade como espaço social participativo, centra-se nas necessidades de saúde da população, conta com cobertura dos serviços com base populacional, enfoque epidemiológico de risco e patologia predominante, inclui cuidado de saúde em todos os níveis de atenção, adota orientação coletiva com participação de toda a Escola, ajusta o cronograma do curso à lógica dos serviços, integração ensino-serviço público de saúde é exercida nas atividades de promoção reabilitação da saúde e de prevenção de agravos; Vetor 2. Diversificação dos cenários do processo de aprendizagem, tem como evidências: As práticas de atenção à saúde, ao longo de todo o curso, com graus crescentes de complexidade, distribuem-se nos seguintes cenários: Unidades do SUS, em todos os níveis de atenção: Unidades Básicas de Saúde, Estratégia Saúde da Família, ambulatório geral, Rede de Saúde Mental, emergência etc., serviços próprios da Escola, igualmente integrados na Rede, na cobertura das necessidades da comunidade: Unidade Básica de Saúde, ambulatório geral e especializado, hospital secundário, (alta complexidade na pós-graduação); equipamentos sociais, incluindo escolares e da comunidade; Vetor 3. Articulação dos serviços universitários com o SUS são suas evidências: assegurar equidade no atendimento em que participam os estudantes. O sistema de marcação de consultas e internações de todos os serviços utilizados (unidades básicas de saúde, ambulatórios, hospitais de média e alta complexidade) deverá estar centralizado e subordinado ao SUS, os hospitais universitários e clínicas de ensino próprios das IES articulam os mecanismos de referência e contra-referência com a rede do SUS.

Eixo Orientação pedagógica: Vetor 1. Análise crítica da atenção básica, do qual são evidências: A Escola enfatiza o aprendizado prático, no qual o estudante, com

participação dos profissionais dos serviços e professores, adquire responsabilidade progressiva e crescente, tendo em vista a permanente melhoria do atendimento à população, os estudantes, na prática de atenção à saúde, procedem à análise integral e sistemática do processo saúde-doença nas suas várias dimensões (individual, familiar e coletiva) por meio da problematização de situações vivenciadas; Vetor 2. Integração ciclos básico-profissional, são suas evidências: A programação do ciclo básico, além da essência conceitual de cada disciplina biomédica, leva em conta a realidade da prática clínica, incorporando o pessoal dos serviços e os professores do ciclo profissional no processo de planificação curricular; a escola adota algum esquema modular de organização dos conteúdos que facilite os processos de interdisciplinaridade e integralização de conhecimentos; Vetor 3. Método de ensino-aprendizagem tem como evidências: O ensino-aprendizagem se desenvolve em pequenos grupos, estimula-se a busca de informação e o processo de auto-aprendizagem, envolvendo situações diversificadas (resolução de problemas, análises de casos, simulações, dentre outras), e em distintos cenários (Escola, SUS, comunidade etc.), estimulando capacidades cognitivas, psicomotoras e afetivas, estímulo à discussão crítica e reflexiva sobre as práticas, por todos os participantes no processo (professores, profissionais dos serviços, estudantes, usuários) visando à transformação da própria prática e da gestão das organizações envolvidas, avaliação participativa do aluno com metodologias quali-quantitativas e multireferências, incluindo avaliação do currículo desenvolvido.

Resultados

O Curso de Enfermagem

O PPP do curso de Enfermagem foi implantado no primeiro semestre de 2005. O curso tem duração de quatro anos e meio, que corresponde a nove semestres, com carga-horária total de 4.318 horas-aula (CEARÁ, 2007a).

Os conteúdos disciplinares propostos e o perfil dos formandos estão em conformidade com as DCN (BRASIL, 2001):

Enfermeiro bacharel, com formação generalista, crítica e reflexiva, capaz de avaliar o homem no processo saúde-doença, considerando o perfil epidemiológico nacional com enfoque na região de atuação, considerando as dimensões biopsicossociais e seus determinantes; identificando os fenômenos de enfermagem, intervindo e avaliando os resultados alcançados, com autonomia e competência política (CEARÁ, 2007a, p.18).

Em relação às proposições do Pró-Saúde o curso apresenta a seguinte situação:

Eixo Orientação teórica: Concernente ao vetor “Determinantes de saúde e doença” na percepção dos sujeitos o curso aproxima-se do Estágio 2, por considerar os determinantes biológicos e sociais da doença, porém sem enfatizar os aspectos relacionados à vida saudável de indivíduos e/ou coletividades. Ao comparar com a análise documental, isto se afirma, na medida em que se evidencia uma preocupação do curso de Enfermagem em se nortear pelos aspectos relativos ao processo saúde-doença, tanto para entender os diversos contextos e planejar as ações de forma coerente, mas

principalmente para instrumentalizar e fortalecer o cuidado de Enfermagem a indivíduos, famílias e coletividades, buscando responder às necessidades de saúde da população (CEARÁ, 2007a).

Quanto ao vetor “Produção de conhecimentos para o SUS”, a maioria dos discentes (58%) avaliou que o curso tem baixa produção de pesquisas relacionadas à Saúde da Família e a gestão do SUS, classificando o curso no Estágio 2. No comparativo com a análise documental identificaram-se no PPP três linhas de pesquisa que contemplam vários eixos temáticos, entre estas a que mais se aproxima da pesquisa no contexto do SUS/Estratégia Saúde da Família é “Práticas de Enfermagem e Saúde Coletiva” que demarca em um de seus eixos temáticos a preocupação com a educação em saúde, família, comunidade, sociedade e cultura (QUEIROZ, 2014).

Em relação ao vetor “Educação permanente” há o reconhecimento por parte dos discentes da formação como um processo, no qual a graduação é um início:

[...] o período que você está aqui dentro da Universidade, ele é muito curto perante o período que você tem que passar na sua vida de trabalho, a carga horária, os conteúdos que tem que ser abordados, aquela correria que tem de passar os conteúdos (Informante discente).

A maioria dos sujeitos admite que haja um esforço do curso em ofertar diversas modalidades de pós-graduação relacionadas à situação de saúde prevalente, porém sem questionamento sobre a oferta de especializações que não atendem às necessidades prioritárias do SUS, o que caracteriza o curso no Estágio 2 deste vetor.

Eixo Cenários de prática: Em relação ao vetor “Integração ensino/serviço” sobressai a percepção dos informantes de que são poucas as disciplinas que articulam teoria e prática no serviço de saúde, predominando, quando isso ocorre, a atenção de caráter curativo.

Na análise documental, identificou-se que seis disciplinas ofertadas entre o quarto e sétimo semestre previam atividades teórico-práticas sem, contudo, esclarecer os locais em que tais atividades devem acontecer. Além disso, o processo contempla nos dois últimos semestres do curso a realização do Internato, modalidade de integração ensino-serviço que aproxima o discente ao contexto do mundo do trabalho. São 1.020 horas realizadas em dois semestres, no contexto das redes básica, ambulatorial e hospitalar. Especificamente na Estratégia Saúde da Família, está prevista a vivência por três meses. Contudo ao se analisar todo o processo formativo, ainda predomina a prática no ambiente hospitalar, o que caracteriza o curso no Estágio 2:

O segundo vetor deste eixo é “Diversificação dos cenários do processo de aprendizagem”, o qual, decorrente do verificado no aspecto anteriormente analisado demonstra a pouca diversificação dos cenários da formação, classificando o curso no Estágio 1, pela preponderância dos hospitais no nível terciário como locais de estágio e também porque mesmo quando a vivência ocorre nos demais níveis de atenção, o foco é o atendimento ambulatorial.

Para o terceiro vetor “Articulação dos serviços universitários com o SUS”, não foram identificadas evidências que permitissem a sua classificação.

Eixo Orientação pedagógica: A integração ciclos básico-profissional é abordada no Pró-Saúde como um processo pedagógico capaz de integrar saberes e fazeres. Isso exige um

esforço da Instituição de Nível Superior (IES) para integrar as disciplinas do ciclo básico com as disciplinas do ciclo profissional, além de buscar envolver diferentes sujeitos no processo de planificação curricular, que concorrerá para a interdisciplinaridade (BRASIL, 2007).

[...] é uma coisa muito fragmentada, cada um na sua área, não se comunica, intercomunica, não há comunicação entre as disciplinas. A gente chega no semestre e a professora “Vocês não viram isso no outro semestre”? Algumas professoras tentam fazer essa comunicação, esse link, mas a base ela é fraca, então não sustenta, é como se fosse um pilar que vai sustentar uma casa, e se esse pilar não está bem reforçado a casa não vai ficar em pé (Informante discente).

Tal fragmentação consequente não apenas da estruturação curricular, mas também da falta de uma diretriz institucional, concorre para a caracterização do curso no Estágio 1. O vetor “Análise crítica da atenção básica” compreende a problematização das vivências, o aprendizado responsável e o imperativo ético do compromisso de cuidar melhor das pessoas, aspectos imprescindíveis do processo formativo que devem ser propiciados por meio de processos de ensino/aprendizagem críticos reflexivos (BRASIL, 2007).

Neste vetor o curso encontra-se no Estágio 2, conforme a análise documental das ementas, objetivos e conteúdos programáticos das disciplinas que focam na APS, há o esforço do curso em possibilitar processos pedagógicos que desenvolvam a capacidade crítica e reflexiva dos discentes em relação ao cenário da APS/Saúde da Família. Todavia, a fragilidade da relação entre teoria e prática, a abordagem centrada nos programas, e ainda o foco na doença, no medicamento e no ambiente hospitalar, dificultam tal desenvolvimento.

A perspectiva de mudança metodológica é considerada no vetor “Método de ensino-aprendizagem”. Conforme o Pró-Saúde a opção por metodologias ativas, problematizadoras e contextualizadas favorecem uma formação implicada com as necessidades de saúde da população e com o fortalecimento do SUS, permitindo discussões críticas e reflexivas sobre as práticas (BRASIL, 2007).

Neste vetor o curso se caracteriza no Estágio 2, apesar dos depoimentos discentes conterem referências ao uso de metodologias ativas por alguns professores, a maioria considera que ainda predominam os métodos centrados no docente, não propícios a participação dos estudantes como sujeitos da construção de conhecimentos, o que também se confirmou pela análise documental.

O Curso de Educação física

O curso de Licenciatura Plena em Educação Física da Universidade Estadual do Ceará (UECE) foi aprovado pela Resolução nº 293 do Conselho Universitário da UECE em 26 de dezembro de 2000 (FERREIRA, 2010).

Em 2004, foram lançadas as Diretrizes Curriculares Nacionais para os Cursos de Graduação Plena em Educação Física (DCNEF) estabelecendo que os cursos de nível superior nesta área devem “assegurar uma formação generalista, humanista e crítica,

qualificadora da intervenção acadêmico-profissional, fundamentada no rigor científico, na reflexão filosófica e na conduta ética” (BRASIL, 2004a).

Seguindo esta diretriz, em 2004, a UECE elaborou uma nova proposta de currículo para Licenciatura que foi implantada definitivamente em 2011. Dessa forma, atualmente o curso conta com essas duas modalidades de Licenciatura, sendo que a primeira não oferece mais vagas para o vestibular e a segunda irá formar sua primeira turma em 2016 (ALVES, 2015).

O PPP do curso de Educação Física da UECE apresenta uma duração integralizada em oito semestres com o tempo mínimo para sua conclusão de sete semestres e máximo de 14 semestres. Para a integralização curricular a carga horária prevista é de 3.118,33 horas acrescida de 170 horas referentes a disciplinas optativas. O processo formativo apresentado no PPP é composto por 42 disciplinas obrigatórias e 3 estágios supervisionados. A distribuição dos conteúdos disciplinares entre teoria e prática está conforme as regulações oficiais (BRASIL, 2002). O fluxo curricular segue a lógica da disciplinaridade num sistema de pré-requisitos entre as disciplinas.

Decorrente dessa dicotomia de modalidades de formação, o corpo docente tem diferentes concepções não só quanto à formação, mas também quanto às áreas de atuação da profissão:

Eu sei que tinha há uns anos atrás, era como se a Educação Física estivesse em cima do muro, ou ela era da Educação ou ela era da Saúde. No meu ponto de vista ela sempre foi e sempre será da saúde. No meu ponto de vista, certo? (Informante docente).

Tal fato representa uma visível cisão entre o corpo docente, a qual também está presente no PPP, cuja análise documental demonstrou que o curso não faz nenhuma menção direta a um perfil de formação que contemple a atuação na APS/SUS, este contexto estaria subentendido dentro da menção de “espaços não escolares”, os quais são compreendidos como espaços de atuação de bacharéis e não de licenciados. O PPP da UECE situa ainda o entendimento e a interpretação de que o termo “graduados”, referido pelas DCNEF, destina-se aos profissionais formados pelo Bacharelado (CEARÁ, s/ano, p7).

Eixo Orientação teórica: Emanando tanto da análise documental quanto das entrevistas com os docentes que o curso, em qualquer das modalidades guarda poucas relações com o referencial da saúde, fato evidenciado pela falta de disciplinas que discutem o processo saúde doença, e a fraca inserção do corpo docente em atividades e pesquisas diretamente relacionadas com o SUS/APS, o que exigiu um maior esforço analítico, buscando nas fontes documentais e depoimentos aspectos que evidenciassem características que possibilitassem classificar os estágios nos diferentes vetores.

Dessa forma, ao se analisar os vetores deste eixo, não foi identificada para nenhum deles qualquer evidência relacionada aos estágios 3 e 2, considerando-se, portanto, para os três vetores, o processo formativo no Estágio 1, distante das propostas do Pró-Saúde.

Eixo Cenários de prática: Considerando-se como evidências: a realização de atividades pedagógicas nas quais se reconheça o esforço de envolver a comunidade; centrar-se nas necessidades de saúde da população; contar com cobertura dos serviços com base populacional; enfoque epidemiológico de risco e patologia predominante; cuidado de

saúde em todos os níveis de atenção e cronograma do curso ajustado à lógica dos serviços, o curso apresenta situação característica do Estágio 2 no vetor “Integração ensino/serviço” e nos demais se encontra no Estágio 1.

Eixo Orientação pedagógica: O curso caracteriza-se no Estágio 2 apenas no vetor “Análise crítica da atenção básica”, situando-se no Estágio 1 nos vetores “Integração ciclos básico-profissional” e “Método de ensino-aprendizagem”.

O Curso de Psicologia

O curso de Psicologia da UECE foi criado em 2008, se fundamenta nas DCN, instituídas em 2004, as quais norteiam a estruturação dos cursos de Psicologia no Brasil (BRASIL, 2004b). Seu PPP remonta a criação do curso, e atualmente está em processo de reformulação. É objetivo do curso:

[...] formar profissionais que assumam o compromisso de, com seu conhecimento, contribuir para transformação da realidade social dentro dos parâmetros do seu campo de atuação e que primem pelo interesse científico com as questões humanas, planejando e desenvolvendo pesquisas científicas na área de Psicologia, respeitando os preceitos da bioética e objetivando a produção do conhecimento em Psicologia (CEARÁ, 2007b, p. 15-16).

A duração do curso é de 5 anos num total de 4.454 horas integralizando 262 créditos. Para concluir o processo formativo o estudante deverá cursar 56 disciplinas obrigatórias e 04 disciplinas eletivas.

Seguindo as DCN o curso se estrutura por um “Núcleo Comum” que confere as competências básicas para o exercício da profissão no País e abrange disciplinas do 1º ao 7º semestre, incluindo a Prática Integrada de Trabalho (Estágios básicos); duas “Ênfases curriculares”: Psicologia e Processos em Educação e Processos Clínicos e Intervenções em Saúde; e os “Estágios supervisionados”.

A partir do 8º semestre, o estudante escolhe uma das ênfases para aprofundamento de seus estudos e práticas, cumprindo carga horária de disciplinas e estágios específicos para as referidas áreas.

Conforme o PPP é objetivo da ênfase voltada para o campo da saúde:

[...] capacitar indivíduos para trabalhar de forma ética em grupos, instituições e comunidades no intuito de protegerem e promoverem a saúde e qualidade de vida, em diferentes contextos, a partir de referenciais teóricos que amparem a prática clínica e seus instrumentais [...] (CEARÁ, 2007b, p.34).

Eixo Orientação teórica: O curso tem um elenco de 21 disciplinas que enfocam a dimensão biopsicossocial, incluídos os estágios básicos e supervisionados realizados na Rede de Atenção à Saúde, (APS e rede hospitalar), apesar disso, os discentes referem que:

Não, especificamente não. Como eu disse, né? A gente trabalha essas questões e tudo, porque realmente é uma preocupação de se discutir sobre isso, mas não é uma preparação pra se trabalhar e sim mais pra abrir os nossos olhos pra isso mesmo (Informante discente)

O confronto entre a análise documental e os depoimentos caracteriza o vetor “Processo saúde e doença” no Estágio 2.

No vetor “Produção de conhecimentos para o SUS”, não foram identificadas pesquisas no cenário da APS, caracterizando este vetor no Estágio 1 sendo, no entanto preciso ressaltar a experiência dos estudantes no PET-Saúde; em relação ao vetor “Educação permanente”, a mesma está contemplada no PPP em coerência com as DCN, na perspectiva da graduação como início de um processo de formação, (BRASIL, 2004b), contudo a falta de evidências impossibilitou caracterizar o estágio deste vetor.

Eixo Cenários de Prática: Conforme análise documental o curso oferta seis disciplinas distribuídas entre o terceiro e o décimo semestre, que articulam teoria/prática por meio das Práticas Integradas de Trabalho e dos estágios supervisionados, atividades que ocorrem nos três níveis de atenção em saúde. Contudo os estudantes que consideram mais positivamente a integração ensino/serviço são os que participaram do PET-Saúde. Dado o número reduzido de alunos que têm essa oportunidade, neste vetor o curso se caracteriza no Estágio 2.

No vetor “Diversificação dos cenários do processo de aprendizagem”, até o momento da pesquisa os estágios específicos na ênfase de saúde se realizavam predominantemente no Serviço de Psicologia Aplicada (SPA), serviço próprio da IES, caracterizando o curso no Estágio 1.

Quanto ao vetor “Articulação dos serviços universitários com o SUS”, o curso conta com o SPA que não está integrado às atividades do SUS, mas tem uma parceria direta com algumas instituições públicas e privadas, característica compatível com o Estágio 2 deste vetor.

Eixo Orientação Pedagógica: Conforme a estrutura do curso de Psicologia o mesmo segue uma lógica de organização dos conteúdos de forma interdisciplinar e com a integralização de conhecimentos, por meio da complementação núcleo comum e as ênfases curriculares, relacionando a realização de atividades práticas ao longo do curso, coerente com a imagem-objetivo do Pró-Saúde caracterizando o vetor “Integração ciclos básico-profissional” no Estágio 3. Conforme os informantes há necessidade de ajustes, sendo os mais referidos: aumento do número de professores na ênfase “Processos Clínicos e Intervenções em Saúde”, buscar integração com outros cursos da IES e ampliar as ações na APS.

Analisando a situação em relação ao vetor “Análise crítica da atenção básica”, identifica-se a oferta nove disciplinas diretamente relacionadas à APS, reconhecidas a partir da análise documental e também dos depoimentos, porém existe por parte do corpo docente o reconhecimento que a formação da Psicologia voltada a todas as instâncias da saúde é muito recente, sendo principalmente a atenção primária, o grande desafio, caracterizando o curso no Estágio 2.

Quanto ao vetor “Método de ensino-aprendizagem”, a partir da análise dos Planos de Ensino, identifica-se que todas as disciplinas, além da aula expositiva, utilizam

metodologias ativas, sendo as mais utilizadas: rodas de conversa, debates, trabalho em grupo. Este aspecto foi também avaliado de forma positiva pelos discentes, caracterizando o curso no Estágio 3.

O Curso de Medicina

O curso de medicina foi aprovado pelo Conselho Estadual de Educação do Ceará, Parecer Nº 0616/2008, de 30 de dezembro de 2008, apresenta como missão formar Bacharel em Medicina para o exercício da Medicina Geral, com ênfase na Medicina Comunitária e de Família sem prejuízo das possibilidades de especialização (CEARÁ, 2012a).

O PPP reproduz literalmente perfil do formando/egresso contido nas DCN (BRASIL, 2001, p. 1):

[...] formação generalista, humanista, crítica e reflexiva, capacitado a atuar, seguindo princípios éticos, no processo de saúde-doença em seus diferentes níveis de atenção, com ações de promoção, prevenção, recuperação e reabilitação à saúde, na perspectiva da integralidade da assistência, com senso de responsabilidade social e compromisso com a cidadania, como promotor da saúde integral do ser humano.

Eixo Orientação teórica: Conforme a análise documental, o PPP objetiva permitir ampla compreensão do processo saúde e doença, dado que inclui a “compreensão dos determinantes sociais, culturais, comportamentais, psicológicos, ecológicos, éticos e legais, nos níveis individual e coletivo, do processo saúde-doença” e considera como um dos pontos fortes do curso as “disciplinas do campo da Saúde Coletiva que possibilitam a reflexão crítica acerca do processo saúde doença” o que se encontra explícito nas ementas e objetivos das seguintes disciplinas com respectivas horas-aulas (h/a): Saúde Coletiva (68h); Educação em Saúde (68h); Ciências Sociais e Saúde (68h); Epidemiologia (68h); Psicologia Médica (68h); Saúde da Família e Comunidade (68h); Clínica Médica II (144h/a) (GOMES, 2014).

Os depoimentos dos estudantes referem, contudo alguns aspectos que revelam certa desvalorização das disciplinas relacionadas à Atenção Primária em Saúde – por eles denominadas “disciplinas sociais”:

A questão é porque [...] poucos se vêm fazendo isso [trabalhos relacionados à APS] no futuro, e daí é que vem o desprezo. Muitas vezes o pessoal acha ruim essas atividades e quer que acabe o mais rápido possível, ‘bora logo, pra acabar logo’. Fica essa questão assim, né, que o pessoal não valoriza muito (Informante discente).

Observou-se ainda que a carga horária relacionada às referidas disciplinas perfazem apenas 12% da carga total de horas/aula (4.488 horas para disciplinas). Tais constatações caracteriza o processo formativo no Estágio 1 deste vetor.

Na apreciação do vetor “Produção de conhecimentos para o SUS”, o PPP refere doze grupos de pesquisa cadastrados no Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e

Tecnológico (CNPq) e no Conselho de Ensino, Pesquisa e Extensão (CEPE) da Universidade, dos quais sete têm como objeto de estudo as necessidades da população e aspectos sociais de saúde (CEARÁ, 2012a), contudo a produção de estudos com foco na atenção primária aproxima o curso do Estágio 2.

Quanto ao vetor “Educação permanente” não foram observadas evidências que possibilitassem a sua classificação.

Eixo Cenário de Práticas: o PPP do Curso de Medicina explicita o intuito de incentivar o graduado a “atuar nos diferentes níveis de atenção à saúde, com ênfase no nível primário e secundário” bem como propõe a integralização curricular do curso, por meios que ultrapassem a simples composição de uma matriz curricular composta de disciplinas dispostas sequencialmente e hierarquizadas mediante pré-requisitos (CEARÁ, 2012a, p. 34).

Os discentes referem que essa integração se dá nos serviços públicos de saúde a partir do quarto semestre, o que classifica o curso no Estágio 3.

[...] a partir do quarto semestre a gente tem aulas práticas nos próprios serviços de saúde: nos hospitais, nas unidades básicas de saúde [...] (Informante discente).

Quanto ao vetor “Diversificação dos cenários do processo de aprendizagem” o PPP explicita como princípios gerais da organização da matriz curricular a “ampliação e o fortalecimento da inserção dos alunos em diferentes cenários de prática em todos os níveis de atenção, com ênfase no componente da Atenção Primária” (CEARÁ, 2012, p. 24); além de informar que o internato “é desenvolvido na Rede de Atenção à Saúde Estadual e Municipal (Hospitais, serviços especializados e Centros de Saúde da Família)”, sendo um mês de internato destinado à inserção do estudante no primeiro nível da assistência, o que se dá num município do interior do Ceará (CEARÁ, 2011; 2012a).

Os depoimentos dos estudantes ressaltam a importância da sua inserção na comunidade durante a graduação:

A gente [estar] inserido na comunidade já facilita nossa vivência. Com certeza, é muito mais fácil pra quando a gente se formar a gente já saber como lidar com a população, e não ser aquela coisa só a teoria (Informante discente).

Observa-se assim neste vetor o aspecto positivo do internato se realizar integralmente na Rede SUS, porém ao priorizar o nível terciário para a realização de atividades práticas ao longo do curso aponta para a classificação deste vetor no Estágio 2.

Quanto ao Vetor “Articulação dos serviços universitários com o SUS” é uma pretensão do curso de Medicina da UECE “propiciar a interação ativa do aluno com usuários e profissionais de saúde, desde o início de sua formação, [...] que se consolida com o internato” (CEARÁ, 2012a, p.35). Além das atividades previstas no currículo do curso, existem as atividades complementares, que incluem os estágios extracurriculares, considerados relevantes para o enriquecimento do processo de ensino-aprendizagem, o que é facilitado pelos hospitais conveniados com a IES que não dispõe de serviços

próprios, dessa forma a interação ativa dos alunos ocorre nos hospitais da rede SUS, propiciando atividades práticas decorrentes de demandas assistenciais reais da população. Contudo, compreende-se que por não dispor a IES de serviços próprios não há condição de classificação deste vetor.

Eixo Orientação pedagógica: Na análise do vetor “Integração ciclos básico-profissional” o curso classifica-se no Estágio 1, observou-se que o PPP propõe como princípio geral de organização da matriz curricular, a “integração entre as disciplinas, buscando reduzir a fragmentação e a repetição de conteúdos” (CEARÁ, 2012a, p.24). No entanto, a percepção dos discentes aponta para outra situação:

[...] disciplinas como bioestatística ou anatomia a gente vê nos primeiros semestres, e, no final do curso, são exigidos esses conhecimentos, é... fica até difícil de tentar relembra os conteúdos passados porque é um acúmulo de informações, então você acaba selecionando mais o que é mais prático. São coisas que você sabe que são importantes, [...], mas aí fica, de certa forma, assim, uma deficiência, vamos dizer assim entre aspas, porque a disciplina já foi dada há três, quatro anos atrás, então, realmente fica complicado (Informante discente).

Quanto ao vetor “Análise crítica da atenção básica” o curso está no Estágio 1, tem-se no PPP a proposta de início de atividades práticas desde o primeiro semestre, respeitando-se os limites de suas competências, também são preconizadas a ampliação e o fortalecimento das atividades extracurriculares e a inserção precoce do aluno em diferentes cenários de prática, permitindo que ele conheça e vivencie situações variadas da organização da prática e do trabalho em equipe multiprofissional (CEARÁ, 2012a).

Na percepção dos estudantes há, contudo, uma lacuna entre a teoria e a prática:

É raro aquele dia em que você vai focar ou debater o SUS. Então, assim, essas ideias de atenção primária, no próprio internato vão sendo, assim, combatidas. Depois que você vê, você sai, você se forma, aí você sai com aquela sensação ‘rapaz, aquelas matérias não valeram de nada. Eu vou tratar a doença no paciente, pra que eu preciso saber os princípios do SUS, pra que eu preciso saber o que essa política diz? (Informante discente).

O Estágio 1 é também a classificação do curso quanto ao vetor “Método de ensino-aprendizagem”. Um dos princípios gerais contemplados no PPP é a “ampliação e o fortalecimento de estratégias pedagógicas que favoreçam a autoaprendizagem”. Entretanto, nos planos de ensino predominam as estratégias pedagógicas tradicionais, fato confirmado pelo depoimento dos estudantes:

De maneira geral, a metodologia de ensino da universidade é aquela metodologia clássica, né, você não tem aqueles meios de ensino como a análise de problemas, [...] é a passagem mais catedrática, vamos dizer assim. É exposta uma aula, que mostra um conteúdo, e nós estudamos esse conteúdo (Informante discente).

O Curso de Nutrição

O Curso de Nutrição é estruturado de forma seriada, o que segundo o PPP possibilita a aquisição de conhecimentos de forma gradativa e integrada, das áreas de Ciências Básicas, Ciências Sociais e Econômicas, Educação, Saúde Pública, Nutrição e Alimentação e Multidisciplinar (CEARÁ, 2010). O seu PPP contempla de modo geral as DCN (BRASIL, 2001).

Eixo Orientação Teórica: Na análise do vetor “Determinantes do Processo Saúde-Doença” foram identificadas treze disciplinas que referem aspectos relacionados a este vetor, seja nos objetivos, ementas ou nos planos de ensino, distribuídas ao longo do processo formativo. Contudo, existe no curso uma clara tendência, identificada no PPP e nos depoimentos dos sujeitos em priorizar a nutrição clínica, o que o distancia da atuação profissional na APS, caracterizando o curso no Estágio 1.

No vetor “Produção de conhecimentos para o SUS”, a análise documental mostrou que é irrisório o número de grupos de pesquisa / estudos que produzem conhecimento no cenário da APS; Esse resultado demonstra a pequena produção de conhecimentos sobre o SUS, caracterizando assim o curso no Estágio 2.

Em relação ao vetor “Educação permanente”, não foram identificadas evidências que possibilitassem a sua classificação.

Eixo Cenários de prática: O vetor “Integração ensino/serviço” evidencia uma grande fragilidade do curso, dado o reduzido número de disciplinas que prevêem atividades práticas para os estudantes na APS. Uma dificuldade apontada pelos docentes é a falta de recurso humano para a supervisão dos estágios extracurriculares, o que reduz seu potencial como estratégia de formação. Mais uma vez o PET-Saúde desponta como experiência que propicia esta integração:

[...] Eu vejo mais a gente conseguir essas parcerias através de estratégias como o PET, como as pesquisas, quando você envolve as pessoas, aí eu vejo (Informante docente).

Os depoimentos discentes também confirmam a dificuldade de integração ensino/serviço:

[...] às vezes o campo não é tão aberto pro professor trazer o aluno pra prática, é muito difícil você conseguir uma atividade, ou então... até uma visita às vezes é muito complicado, mas assim sempre tem esse desafio do professor trazer [...] (Informante discente).

Esta situação em que o processo formativo se dá quase inteiramente desarticulado do serviço é característica do Estágio 1.

Quanto ao vetor “Diversificação dos cenários do processo de aprendizagem”, caracteriza-se o Estágio 1. Segundo a percepção dos docentes, o curso dispõe dessa diversidade de cenários, contemplando os três principais campos de trabalho do nutricionista (Nutrição Clínica, Alimentação Coletiva e Saúde Coletiva, aí incluída a APS). Contudo os discentes se ressentem de uma maior inserção na APS:

[...] eu sei que é difícil pra colocar gente de posto de saúde, por exemplo, mas eu acho que se pegasse um posto de saúde, visse quantas equipes de saúde da família tem, tem duas, ficava dois alunos com essa equipe fazendo visita, entre duas a três vezes por semestre, o que eles fazem e o que eles não fazem com um grupo específico pra ter uma ideia mais do que acontece na realidade [...]
(Informante discente).

Quanto ao Vetor “Articulação dos serviços universitários com o SUS”, o curso não oferta serviços de saúde sistemáticos à comunidade, o que existe são algumas atividades no contexto de projetos de extensão. Portanto não existem evidências que possibilitem a classificação deste vetor.

Eixo Orientação pedagógica: Em relação ao vetor “Integração ciclos básico-profissional”, o curso caracteriza-se no Estágio 1. Historicamente há o reconhecimento da pouca articulação entre os dois ciclos, principalmente entre as disciplinas das ciências humanas e sociais e às da saúde. Nos depoimentos dos docentes, sobressaiu a ideia de que os conteúdos relacionados com a APS poderiam perpassar todas as disciplinas, contribuindo para uma maior integração (PEREIRA, 2015). Por sua vez os discentes referem a pouca articulação entre as disciplinas do ciclo básico com as do ciclo profissionalizante:

[...] Tem muitas cadeiras que eu acho que não são necessárias, por que... poderiam até ser interessantes pra formação de um profissional, mas como o professor não procura ‘lincar’ com a nutrição e fazer a cadeira valer a pena, elas não são necessárias para o curso de nutrição (Informante docente).

No vetor “Análise crítica da atenção básica” a análise documental demonstrou a existência de 18 disciplinas que abordam conteúdos diretamente relacionados à APS, o que está até um pouco acima da média de outros cursos de nutrição no País (RECINE et al., 2012). Ao observar, porém, a forma como estão organizadas ao longo do curso, percebe-se que os conteúdos programáticos estão apresentados de forma fragmentada, com uma concentração no quarto semestre. A desarticulação ensino/serviço, e a falta de inserção dos estudantes no primeiro nível de atenção o que possibilitaria a problematização, concorrem para a classificação do curso no Estágio 1 deste vetor. Em relação ao “Método de ensino-aprendizagem”, a análise documental evidenciou o predomínio das aulas expositivas na quase totalidade das disciplinas, sendo a segunda técnica mais referida o seminário, situação endossada pelos discentes, o que classifica o curso no Estágio 1.

O Curso de Serviço Social

Apesar da Resolução No. 287/98 do Conselho Nacional de Saúde incluir a categoria assistente social como profissional de saúde (BRASIL, 1998), as DCN do referido curso não contemplam as competências e habilidades gerais previstas para os cursos da área da saúde, privilegiando a dimensão técnico-operativa voltada para a execução das

políticas sociais, o que representou uma dificuldade concreta no parâmetro de análise proposto pelo estudo.

Contudo, a sua inserção na UECE no Pró-Saúde vem suscitando a necessidade de debater a formação para a saúde, no contexto das profissões que atuam nesse setor. Também, em nível nacional, as entidades da categoria profissional vêm promovendo esses debates e formulando diretrizes para a atuação do assistente social na saúde, porém, mesmo com o debate em torno da formação realizado pela Associação Brasileira de Ensino e Pesquisa em Serviço Social (ABEPSS, 1996), ainda não foram estabelecidas diretrizes para essa área.

Eixo Orientação teórica: O PPP incorpora as orientações propostas pelas Diretrizes Gerais da ABEPSS contemplando três núcleos de fundamentação da formação profissional: o núcleo de fundamentos teórico-metodológicos da vida social; o núcleo de fundamentos da formação sócio-histórica da sociedade brasileira; e o núcleo de fundamentos do trabalho profissional. Esses núcleos se materializam nos seguintes componentes curriculares: disciplinas obrigatórias e optativas; oficinas; seminários; estágio supervisionado; produção do Trabalho de Conclusão de Curso e atividades complementares. A carga horária do curso é de 2.700 horas/aulas, acrescidas de 476 horas, referentes ao estágio curricular, atingindo um total geral de 3.176 horas (CEARÁ, 2012b).

O PPP foi implantado no primeiro semestre de 2006 e objetiva assegurar uma formação profissional generalista fundamentada num projeto acadêmico-profissional, comprometido com processos sociais e valores ético-políticos (CEARÁ, 2012b):

Profissional com formação humanista e ético-política, possuidor de competência teórico-operativa para atuar nas diversas formas de expressão da *questão social*, formulando e implementando propostas de intervenção para seu enfrentamento, na perspectiva do fortalecimento das lutas sociais, contribuindo para a emancipação humana (CEARÁ, 2012b).

Contanto, a formação generalista segundo as docentes, não forma profissionais para atuar na APS, mas chamam atenção para seu caráter interdisciplinar:

O curso de Serviço Social não é um curso específico da área de saúde, [...] Ele é um curso que se situa na área de ciências sociais aplicadas, mas que trabalha de forma interdisciplinar, a área de saúde é um dos campos de intervenção e investigação do Serviço Social, [...] (Informante docente).

Os discentes tiveram dificuldade em identificar conteúdos de APS nas disciplinas de modo geral, porém associaram conteúdos de saúde às disciplinas: Oficina V; Seguridade Social; Política Setorial; Política Social, Serviço Social e Família; Estágio Supervisionado I e II; Seminário Temático e Sociologia.

A análise documental demonstrou que a matriz curricular contempla apenas uma disciplina obrigatória com conteúdos específicos da saúde “Oficina V”; além dessa, existe uma disciplina optativa “Seguridade Social” que trata das políticas de saúde, previdência e assistência social.

Existe, conforme a percepção dos docentes, atividades extra-sala de aula que ajudam os estudantes no desenvolvimento de competências para atuar na atenção primária: projetos de extensão, grupos de estudo e os laboratórios.

No entanto, o PPP contempla componentes curriculares relacionados ao campo da saúde, são as disciplinas obrigatórias que analisam as políticas sociais – política social e política setorial – que permitem ao estudante adquirir os elementos para compreender a política de saúde. As disciplinas Desenvolvimento Capitalista e Questão Social, Questão Social no Ceará, Trabalho e Sociabilidade e, Serviço Social e Processos de Trabalho trazem elementos para análise do processo saúde-doença, como expressão da questão social, o que, apesar de não fazer as relações específicas com a saúde, possibilita ao analisar o vetor “Determinantes de Saúde e Doença” classificar o curso no Estágio 3.

Em relação aos vetores “Produção de conhecimentos para o SUS” e “Educação permanente”, não foram identificadas evidências para a sua a classificação.

Eixo Cenários de Prática: Nos componentes curriculares Seminário de Serviço Social II, Oficina V e Estágio Supervisionado I e II estão previstas atividades práticas em diferentes espaços sócio ocupacionais. As vivências nesses espaços são objeto de estudo e discussão em sala de aula. O setor saúde é um importante lócus de prática do assistente social. A análise documental demonstrou que de 108 alunos matriculados nas disciplinas de Estágio Supervisionado I e II no primeiro semestre de 2014, 44 se referiam a estágio na área da saúde, a maioria em hospitais de nível secundário e terciário e em segundo lugar nos centros de atenção psicossocial. O relato abaixo exemplifica a diversidade dos cenários de práticas:

A área da saúde de fato tem uma ocupação significativa de estagiários e profissionais, também por conta do SUS, de toda uma rede, não só municipal, como estadual de saúde, tem também na Assistência Social, sobretudo nos Centros de Referência da Assistência, nos Centro de Referência Especializados, a gente tem as unidades hospitalares também, nos Centros de Atenção Psicossocial, tanto os CAPS gerais quanto os ADs e os infantis, além de postos de saúde, unidades de saúde da família [...] (Informante docente).

Esta situação permite caracterizar o vetor “Diversificação dos cenários do processo de aprendizagem”, no Estágio 3. Em relação ao vetor “Integração ensino-serviço” a situação identificada é coerente com o Estágio 2 e quanto ao vetor “Articulação dos serviços universitários com o SUS” não foram identificadas evidências para sua caracterização.

Eixo Orientação pedagógica: O privilegiamento das políticas sociais no PPP não possibilita a análise dos vetores “Integração ciclos básico-profissional” e “Análise crítica da atenção básica”. Quanto ao vetor “Método de ensino-aprendizagem”, tanto a análise documental quanto os depoimentos identificaram uma diversidade de técnicas de ensino: a aula dialogada e expositiva, oficina, fichamento e resenha de textos, trabalho em grupo, discussões de textos, exposição e debate de vídeos, estudos dirigidos, visitas institucionais, contudo considerando todo o processo formativo, predomina o seminário, caracterizando o curso no Estágio 2.

Conclusões

A classificação dos cursos conforme os vetores dos eixos do Pró-Saúde demonstrou pontos fortes, assim considerados quando os cursos apresentaram evidências do Estágio 3, ou seja, coerentes com a imagem-objetivo.

Dessa forma, no eixo Orientação teórica destacou-se o Curso de Serviço Social no vetor “Determinantes de Saúde e Doença”; no eixo Cenários de prática, o Curso de Medicina no vetor “Integração ensino/serviço e o de Serviço Social no vetor “Utilização dos diversos níveis de atenção”; no eixo Orientação pedagógica, o Curso de Psicologia nos vetores “Integração ciclos básico-profissional” e “Métodos de ensino/aprendizagem”.

Considerando a classificação dos cursos no Estágio 1, que caracteriza os processos formativos mais distantes da imagem-objetivo, foram fragilidades identificadas: No eixo Orientação teórica, os cursos de Educação física, Medicina e Nutrição no vetor “Determinantes do processo saúde/doença”; os cursos de Educação Física e Psicologia no vetor “Produção de conhecimentos para o SUS”. No eixo Cenários de prática, o Curso de Nutrição no vetor “Integração Ensino/serviço”; os cursos de Educação física, Psicologia e Nutrição no vetor “Utilização dos diversos níveis de atenção”; o curso de Educação Física no vetor “Integração dos serviços próprios das IES com os serviços de saúde”; No eixo Orientação pedagógica, os cursos de Enfermagem, Educação física, Medicina e Nutrição no vetor “Integração ciclos básico-profissional”; Medicina e Nutrição no vetor “Análise crítica dos serviços”; Educação Física, Medicina e Nutrição no vetor “Método de ensino-aprendizagem”.

Um resultado a destacar, diz respeito ao Curso de Enfermagem, classificado no Estágio 2 de todos os vetores, exceto na “Integração ciclos básico-profissional” e na “Integração dos serviços próprios das IES com os serviços de saúde”, para o qual não foram identificadas evidências. Este resultado situa o curso numa situação de transição se dando de forma simultânea, o que aponta para uma situação muito positiva em busca da imagem-objetivo proposta pelos três eixos de reorientação da formação.

Estes resultados revelam aspectos importantes no sentido de subsidiar discussões sobre a revisão das propostas curriculares e do modelo formador, mas não apenas isso evidenciam, sobretudo a necessidade da IES incluir em seu Projeto Pedagógico Institucional a meta da reformulação do ensino na saúde, no sentido de sua consonância com as políticas nacionais de saúde, entre estas o Pró-Saúde, dado que muitas das fragilidades identificadas dizem respeito à questões estruturais da instituição, não dependendo unicamente de esforços dos cursos para ultrapassá-las.

Referencias

ABEPSS. Associação Brasileira de Ensino e Pesquisa em Serviço Social. Diretrizes Gerais para o Curso de Serviço Social. Rio de Janeiro, 1996. Disponível em: <http://abepss.hospedagemdesites.ws/wp-content/uploads/2012/07/Lei_de_Diretrizes_Curriculares_1996.pdf>. Acesso em: 4/4/2013.

ALVES, RSM. Avaliação da formação em educação física em uma universidade pública em Fortaleza-Ceará. Dissertação. Mestrado Acadêmico em Nutrição e Saúde. Universidade Estadual do Ceará. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa nacional de reorientação da formação profissional em saúde (Pró-Saúde). Brasília, 2009a. Disponível em: <<http://www.prosaude.org/not/prosaude-maio2009/proSaude.pdf>>. Acesso em: 20/2011.

_____. Diário Oficial da União. Nº 178, quinta-feira, 17 de setembro de 2009. Seção 3. Brasília: Imprensa Nacional, 2009b. Disponível em: <http://www.prosaude.org/legislacao/pet-saude-editalSet2009/edital-18-selecao2010-2011-de16set2009.pdf>. Acesso em 1/7/2012.

_____. Ministério da Saúde/ Ministério da Educação. Programa de reorientação da formação profissional em saúde- Pró-Saúde: objetivos, implementação e desenvolvimento potencial. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

_____. Conselho Nacional de Educação. Resolução nº 7 de 31 de março, 2004. Institui as Diretrizes Curriculares Nacionais para os cursos de graduação em Educação Física, em nível superior de graduação plena. MEC: 2004a.

_____. Conselho Nacional de Educação. Resolução No. 8 de 7 de maio de 2004. Institui Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Psicologia. MEC: 2004b.

_____. Conselho Nacional de Educação. Resolução nº 02/2002. Institui a duração e a carga horária dos cursos de licenciatura de graduação plena, de formação de professores da Educação Básica em nível superior.

_____. Ministério da Educação. Conselho Nacional de Educação. Diretrizes Curriculares Nacionais dos Cursos de Graduação em Enfermagem, Medicina e Nutrição 2001.

_____. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 287 de 08 de outubro de 1998. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_98.htm. Acesso em: 09/07/2012.

_____. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Promulgada em 5 de outubro de 1988. Brasília: Senado Federal, Centro Gráfico, 1988. CECCIM, RB.; FEUERWERKER, LCM. O Quadrilátero da Formação para a Área da Saúde: Ensino, Gestão, Atenção e Controle Social. PHYSIS: Rev. Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, 14(1): 41- 65, 2004.

CEARÁ. Universidade Estadual do Ceará. Projeto Político Pedagógico do Curso de Medicina. Fortaleza: UECE, 2012a.

_____. Universidade Estadual do Ceará. Projeto político-pedagógico do Curso de Serviço Social. Fortaleza: UECE, 2012b. Disponível em: http://www.uece.br/servicosocial/index.php/projeto_pedagogicodocurso. Acesso em: 03 de fev. de 2014.

_____. Universidade Estadual do Ceará. Planos de Ensino do Curso de Medicina. Fortaleza: UECE, 2011.

_____. Universidade Estadual do Ceará. Projeto Político Pedagógico do Curso de Graduação em Nutrição UECE: 2010.

_____. Universidade Estadual do Ceará. Projeto Político Pedagógico do Curso de Graduação em Enfermagem. UECE: 2007a.

_____. Universidade Estadual do Ceará. Curso de Psicologia. Projeto Político Pedagógico do Curso de Graduação em Psicologia. UECE: 2007b.

_____. Universidade Estadual do Ceará. Curso de Educação Física. Projeto Político

Pedagógico do curso de graduação em Educação Física. UECE: s/ano.

FERREIRA, H.S.; QUEIROZ, A.P.C. O curso de educação física da Universidade Estadual do Ceará: construindo sua história (2000 – 2010). Fortaleza: EdUECE, 2010.

GOMES, NN. Avaliação da formação de profissionais médicos em uma universidade pública em Fortaleza-CE. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Universidade Estadual do Ceará. 2014.

PEREIRA, ACM. Avaliação do processo formativo do Curso de Nutrição de uma Universidade pública em Fortaleza-CE. Dissertação. Mestrado Acadêmico em Nutrição e Saúde. Universidade Estadual do Ceará. 2015.

QUEIROZ, DM. Formação pautada no SUS e na saúde da família: olhares sobre o processo ensino-aprendizagem da Enfermagem. Dissertação. (Mestrado) Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Universidade Estadual do Ceará. 2014.

RECINE, E; GOMES, RCF; FAGUNDES, AA; PINHEIRO, ARO; TEIXEIRA, BA; SOUSA, JS; TORAL, N; MONTEIRO, RA. A formação em saúde pública nos cursos de graduação de nutrição no Brasil. Rev. Nutr., Campinas, 25(1): 21-33, jan./fev., 2012.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ (UECE). Pet Saúde/Projeto de extensão liga saúde da família. Relatórios semestrais das Equipes Luís Albuquerque Mendes, Valdevino de Carvalho, Turbay Barreira, Policlínica Nascente. Fortaleza: UECE/Coordenação do PET-Saúde, setembro, 2009.

ESTUDO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DO VENENO DE *DINOPONERA QUADRICEPS* SOBRE MODELOS DE CONVULSÃO

Alice Maria Costa Martins¹

Resumo

Venenos de artrópodes são potenciais fontes de substâncias neuroativas, fornecendo novas ferramentas para o desenho racional de medicamentos. O objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos do veneno de *Dinoponera quadriceps* (vDq) sobre modelos de convulsão, em camundongos, utilizando os convulsivantes pentilientetrazol (PTZ), pilocarpina e estriçnina. Em modelo utilizando PTZ, o tratamento por via intraperitoneal com vDq (0,5 mg/kg) aumentou a latência para a primeira convulsão e o percentual de sobrevivência ($155,4 \pm 27,7$ segundos / 12,5%, $p < 0,05$) quando comparado com o grupo controle ($79,75 \pm 3,97$ segundos / 0%), enquanto o tratamento endovenoso (0,1 e 0,5 mg/kg) reduziu a latência para a primeira convulsão (0,1 mg/kg: $77,83 \pm 5,3$ segundos, contra $101,0 \pm 3,3$ segundos para o grupo controle; 0,5 mg/kg: $74,43 \pm 3,9$ segundos, contra $101,0 \pm 3,3$ segundos para o grupo controle, $p < 0,05$). Nós não observamos alterações significativas nos modelos de convulsão induzidos por pilocarpina e estriçnina. Em ensaios para determinação de parâmetros oxidativos em modelo induzido por PTZ, o tratamento intraperitoneal com vDq (0,5 e 2,0 mg/kg) foi capaz de reduzir os níveis de malondialdeído (MDA) e nitrito apenas na região do córtex cerebral. Porém, o tratamento endovenoso com vDq (0,1 e 0,5 mg/kg) aumentou os níveis de MDA no córtex e hipocampo e a uma dose de 0,5 mg/kg na região do corpo estriado. Além disso, elevação do conteúdo de nitrito foi observada em todas as três regiões cerebrais analisadas. Em conclusão, o veneno de *Dinoponera quadriceps* foi capaz de causar ambos efeitos neuroprotetores e neurotóxicos em modelo de convulsão induzida por PTZ, e esse efeito observado foi dependente da via de administração utilizada para administração do veneno.

Palavras-chave: Veneno de *Dinoponera quadriceps*; Pentilientetrazol; Estresse oxidativo.

Introdução

A epilepsia afeta aproximadamente 50 milhões de pessoas no mundo (Kramer e Cash, 2012) e é definida como uma desordem crônica do cérebro caracterizada por atividade epiléptica recorrente e espontânea, a qual pode ser desencadeada por descargas

¹ Coordenadora do projeto: <<http://lattes.cnpq.br/7532334620264577>> Maior titulação: Doutorado. Local de trabalho atual: Universidade Federal do Ceará/ Faculdade de Farmácia/ Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas. Rua: Capitão Francisco Pedro 1210 Rodolfo Teófilo, Fortaleza-CE CEP- 60.430-170.

neurônios anormais (Löscher, 1998; Tunnicliff, 1996). O tratamento dessa desordem neurológica merece especial atenção, pois embora os medicamentos anticonvulsivantes tenham eficácia comprovada, seu uso tem demonstrado consideráveis efeitos colaterais. Além disso, existem pacientes sofrendo devido a condições intratáveis relacionadas ao tipo de crise, resistência a drogas ou outros fatores. Portanto, existe necessidade do desenvolvimento de novas ferramentas terapêuticas alternativas.

Venenos animais são fonte de substâncias bioativas com potencial biotecnológico (Escoubas e King, 2009; Magalhães et al., 2007; Sanchez e Swenson, 2007). Suas moléculas ativas têm estruturas com grande diversidade química, especificidade bioquímica, e outras propriedades moleculares, o que os tornam favoráveis como fonte para a descoberta de novas drogas (Altmann, 2001; Clardy e Walsh, 2004). O Brasil apresenta grande diversidade biológica devido às suas características climáticas e geográficas variadas, apresentando um vasto campo para o estudo de produtos derivados de sua fauna e flora.

Previamente, uma variedade de toxinas derivadas de artrópodes foi isolada e purificada, demonstrando ser fonte de substâncias neuroativas (Beleboni et al., 2004; Oliveira et al., 2005; Pizzo et al., 2000). O veneno de espécies da ordem Hymenoptera (vespas, abelhas e formigas) é constituído por uma mistura complexa de proteínas, peptídeos e outros compostos (Santos et al., 2011), os quais são capazes de atuar em canais iônicos e receptores, ou que funcionam via liberação de neurotransmissores (Carneiro et al., 2003; Pizzo et al., 2004; Yokota et al., 2001). Essas propriedades são capazes de fornecer ferramentas para o desenho racional de novas drogas.

A formiga *Dinoponera quadriceps* (Hymenoptera, Formicidae) pode ser encontrada na região nordeste do Brasil (Schoeters e Billen, 1995; Siquieroli et al., 2007). Os efeitos biológicos do veneno de *Dinoponera quadriceps* (vDq) ainda são pouco conhecidos. Com relação aos estudos em sistema nervoso central, as vespas são as espécies da ordem Hymenoptera mais estudadas. Cunha et al. (2005) observaram que o veneno desnaturado da vespa *Polybia ignobilis* apresentou atividade anticonvulsivante em alguns modelos animais e contém componentes capazes de interagir com receptores de GABA e glutamato em sinaptossomas de córtex de rato. Além disso, outro veneno derivado da ordem Hymenoptera, extraído da vespa social *Polybia occidentalis*, também merece especial atenção devido a sua atividade em modelos experimentais de epilepsia. Ele mostrou-se capaz de bloquear convulsões quimicamente induzidas por bicuculina, picrotoxina e ácido kaínico (Mortari et al., 2007).

O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito do vDq sobre modelos de convulsão quimicamente induzidos.

Materiais e Métodos

Veneno de *Dinoponera quadriceps*

Colônias de formigas foram coletadas (autorização do IBAMA N°. 28794-1) na “Serra de Maranguape”, no estado do Ceará, região nordeste do Brasil. As formigas foram mantidas no Laboratório de Biologia de Insetos Sociais, localizado na Universidade Estadual do Ceará. O veneno foi extraído usando um tubo capilar, sendo posteriormente liofilizado e mantido a -20° C até o uso (Sousa, et al., 2012).

Animais

Camundongos Swiss machos (28-33 g) foram mantidos a $27 \pm 2^{\circ}\text{C}$ em um ciclo claro/escuro de 12/12h. Ração e água foram fornecidos *ad libitum*. Esses animais foram utilizados nos modelos de convulsão quimicamente induzidos. Esse estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Universidade Federal do Ceará (nº 43/2011).

Drogas

Todas as drogas utilizadas foram compradas da empresa Sigma Chemical Co., USA. O vDq liofilizado foi diluído em solução salina (PBS) e preparado para administração imediatamente antes de cada ensaio experimental.

Modelos de convulsão quimicamente induzidos e ensaios comportamentais

Camundongos Swiss machos foram pré-tratados com vDq (0,5 ou 2,0 mg/kg; $n = 6-8$, i.p.) ou (0,1 ou 0,5 mg/kg, $n = 6-8$, e.v.). Trinta ou dez minutos após a administração i.p. ou e.v., respectivamente, convulsões foram induzidas em todos os animais utilizando pentilenotetrazol (PTZ) (80 mg/kg, i.p.), pilocarpina (PILO) (400 mg/kg, i.p.) ou estriquinina (STRC) (3.0 mg/kg, i.p.) (Aprison et al., 1987; Turski et al., 1983; Yilmaz et al., 2007). Os animais foram colocados em gaiolas individuais e observados por 30 ou 60 minutos para avaliação dos seguintes parâmetros comportamentais (em segundos): latência para a primeira convulsão (tempo decorrido até o aparecimento da primeira convulsão), latência de morte (tempo decorrido até a morte do animal) e percentual de sobrevivência (número de animais sobreviventes). O evento convulsivo foi caracterizado principalmente pela extensão dos membros posteriores e/ou salto descoordenado (Turski, et al., 1983; Aguiar, et al., 2012). No grupo controle para cada modelo experimental, os animais foram pré-tratados apenas com o veículo de diluição do veneno (PBS).

Determinação de parâmetros de estresse oxidativo

Os parâmetros de estresse oxidativo foram avaliados em modelos animais induzidos por PTZ porque esse foi o único que demonstrou resultados significantes nos ensaios de análise comportamental. Três áreas cerebrais (córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado) foram dissecadas imediatamente após os ensaios comportamentais e homogeneizadas a 10% em tampão fosfato de sódio, para posterior determinação dos níveis de peroxidação lipídica e conteúdo de nitrito.

Determinação dos níveis de peroxidação lipídica

A peroxidação lipídica foi analisada pelo método de determinação das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), tal como os níveis de malondialdeído (MDA). Como previamente descrito por Huang et al. (1998), os homogenatos foram misturados com 35% de ácido perclórico e centrifugados. Após, foi adicionado ácido

tiobarbitúrico 1,2% aos sobrenadantes, e as amostras foram aquecidas em banho-maria a 95°C por 30 min. Finalmente, os níveis de MDA foram determinados em espectrofotômetro a uma absorbância de 535 nm. Adicionalmente, essas mesmas áreas foram dissecadas em animais que foram tratados apenas com o veículo de diluição (PBS), na ausência do indutor de convulsão (grupo níveis basais). Previamente, uma curva padrão de MDA foi feita utilizando concentrações de 50, 25, 12,5, 6,25, 3,12, 1,56, 0,78, 0,39, 0,195 e 0,97 µg/mL.

Determinação do conteúdo de nitrito

O conteúdo de nitrito foi determinado como previamente descrito por Green et al. (1981). O reagente de Griess foi adicionado a uma placa de 96 poços juntamente com alíquotas dos sobrenadantes provenientes dos homogenatos. Sua absorbância foi determinada usando um leitor de microplacas a 560 nm. Em adição, foram dissecadas as mesmas áreas cerebrais de animais tratados apenas com veículo de diluição (PBS), na ausência do indutor de convulsão (grupo de níveis basais). Previamente, uma curva padrão de nitrito foi feita utilizando concentrações de 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,12 e 1,56 nmol/mL.

Análise estatística

Os dados foram expressos como média $\pm$ EPM. A análise estatística da latência para a primeira convulsão e latência de morte foi realizada utilizando-se o teste de análise de variância de uma via (ANOVA), seguido pelo pós-teste Student Newman-Keuls. Valores de probabilidade (P) menores do que 0,05 foram considerados significantes. Foi feita separadamente uma avaliação estatística das curvas de sobrevida utilizando o teste Logrank (Mantel-Cox), com comparação das curvas correspondentes aos tratamentos versus as curvas correspondentes ao grupo controle.

Resultados

Efeitos do veneno de *Dinoponera* quadriceps em convulsões quimicamente induzidas e avaliação comportamental

Na análise comportamental, observamos que o pré-tratamento com vDq (0,5 mg/kg; i.p.) em um modelo de convulsão induzida por PTZ aumentou significativamente a latência para a primeira convulsão e o percentual de sobrevida (Tabela 1). Não foram observadas alterações significativas nos modelos de convulsão utilizando os agentes convulsivantes pilocarpina e estriknina (Tabela 1).

Quando os animais foram pré-tratados com vDq (0,1 e 0,5 mg/kg; e.v.) em modelo de convulsão utilizando PTZ, observamos uma redução significativa na latência para a primeira convulsão (Tabela 2). Não foram observadas alterações significativas no percentual de sobrevida e latência de morte nesse modelo, assim como também nos modelos utilizando pilocarpina e estriknina (Tabela 2).

Tabela 1: Efeitos do veneno de *Dinoponera quadricaps* (vDq; administração intraperitoneal) sobre a latência para a primeira convulsão (LPC – em segundos), latência de morte (LM – em segundos) e percentual de sobrevivência (S) em modelo de convulsão induzida por pentilenotetrazol (PTZ), pilocarpina e estircina.

Grupos experimentais	Pentilenotetrazol			Pilocarpina			Estircina		
	LPC (%)	LM	S	LPC S (%)	LM		LPC (%)	LM	S
Controle	79,75± 3,97	307,4± 36,52	0	478,4± 29,61	603,1± 28,73	0	163,7± 11,09	197,1± 28,2	0
vDq 0,5 mg/kg	155,4± 27,7*	444,3± 82,47	12,5 [#]	464,4± 24,39	539,4± 32,24	0	156,3± 26,86	219,6± 43,21	0
vDq 2,0 mg/kg	107,2± 11,35	446,7± 139,5	0	444,6± 51,05	487,4± 56,96	0	174,8± 29,9	344,9± 56,13	0

Os valores foram expressos como a média ± EPM de 6-8 animais.

* p < 0,05 comparado com o grupo controle (ANOVA seguido pelo pós-teste de Newman-Keul).

p < 0,05 em comparação com a curva de sobrevivência do grupo controle (Logrank (Mantel-Cox) teste).

Tabela 2: Efeitos do veneno de *Dinoponera quadricaps* (vDq; administração endovenosa) sobre a latência para a primeira convulsão (LPC – em segundos), latência de morte (LM – em segundos) e percentual de sobrevivência (S) em modelo de convulsão induzida por pentilenotetrazol (PTZ), pilocarpina e estircina.

Grupos experimentais	Pentilenotetrazol			Pilocarpina			Estircina		
	LPC	LM (%)	S	LPC	LM S (%)		LPC	LM (%)	S
Controle	101,0± 3,31	306,9± 43,77	0	422,8± 56,86	498,3± 73,67	0	129,1± 6,48	150,6± 5,84	0
vDq 0,1 mg/kg	77,83± 5,27*	237,3± 36,82	0	410,0± 22,44	432,4± 22,22	0	121,1± 12,44	170,4± 18,05	0
vDq 0,5 mg/kg	74,43± 3,94*	267,1± 39,11	0	401,8± 19,27	424,9± 19,39	0	114,9± 6,69	169,5± 23,77	0

Os valores foram expressos como a média ± EPM de 6-8 animais.

* p < 0,05 comparado com o grupo controle (ANOVA seguido pelo pós-teste de Newman-Keul).

p < 0,05 em comparação com a curva de sobrevivência do grupo controle (Logrank (Mantel-Cox) teste).

Efeitos na determinação de parâmetros de estresse oxidativo

A determinação de parâmetros oxidativos foi feita apenas em modelo de convulsão induzida por PTZ, uma vez que apenas esse ensaio apresentou alterações nos parâmetros comportamentais avaliados.

O pré-tratamento com o vDq (0,5 e 2,0 mg/kg; i.p.) foi capaz de reduzir os níveis de MDA e nitrato apenas na região do córtex pré-frontal dos camundongos (Figuras 1a e 2a, respectivamente).

Entretanto, o pré-tratamento endovenoso com o vDq (0,1 e 0,5 mg/kg) causou um aumento nos níveis de MDA nas regiões do córtex pré-frontal e hipocampo, e o vDq a uma dose de 0,5 mg/kg aumentou os níveis de MDA na região do corpo estriado (Figura 1b). Além disso, foi observado um aumento no conteúdo de nitrito nas áreas do córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado (Figura 2b).

Figura 1: Efeitos do veneno de *Dinoponera quadZiceps* (vDq; administrado por via intraperitoneal (a) ou endovenosa (b)) sobre o grau de peroxidação lipídica através da determinação dos níveis de MDA em modelo de convulsão induzida por pentilenotetrazol. Resultados expressos como as médias $\pm$ EPM. *p < 0,05 comparado com o grupo controle.

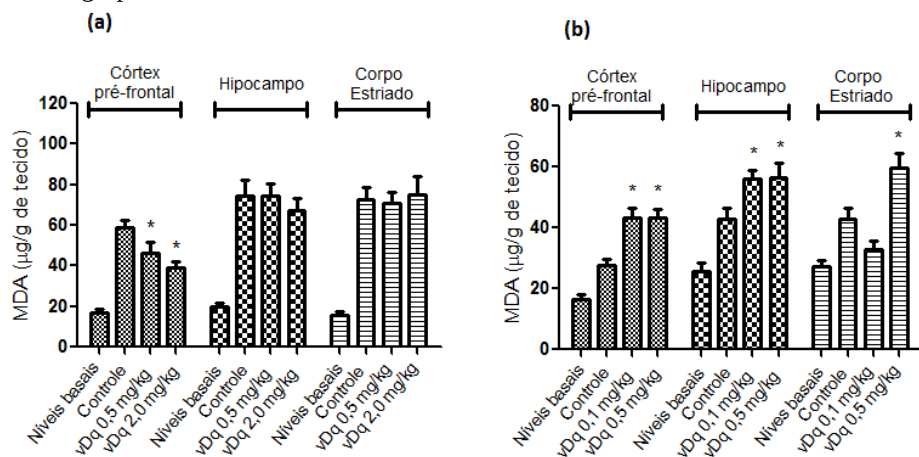
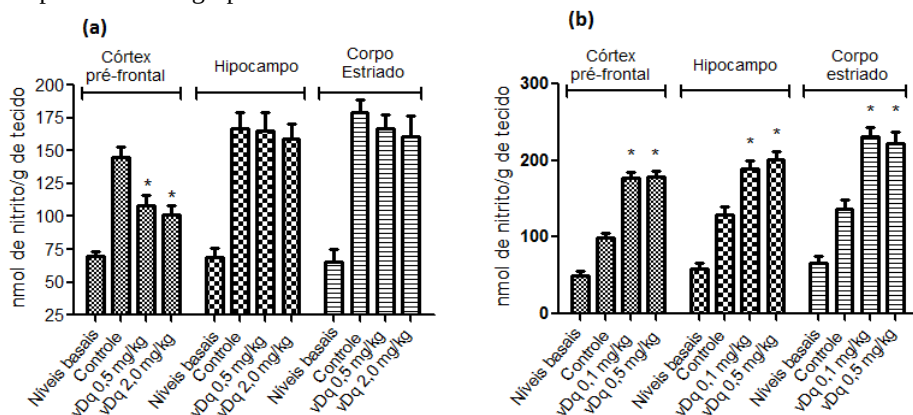


Figura 2: Efeitos do veneno de *Dinoponera quadriceps* (vDq; administrado por via intraperitoneal (a) ou endovenosa (b)) sobre a formação de radicais derivados de nitrogênio através da determinação do conteúdo de nitrito em modelo de convulsão induzida por pentilenotetrazol. Resultados expressos como as médias $\pm$ EPM. * p < 0,05 comparado com o grupo controle.



Considerações finais

Modelos experimentais utilizando animais têm sido amplamente utilizados em screenings farmacológicos com o intuito de identificar novas drogas anticonvulsivantes. Nesse estudo foi utilizado os modelos de convulsão induzida por PTZ, pilocarpina e estricnina. O PTZ é um antagonista não competitivo de receptores do tipo GABA_A, atuando através do fechamento de canais de Cl⁻, reduzindo assim a neurotransmissão inibitória mediada por GABA (Qu et al., 2005; Silva et al., 1998). O bloqueio do início da convulsão induzida por pilocarpina pode ser obtido pela administração de drogas anti-colinérgicas, sugerindo que a ativação de receptores colinérgicos muscarínicos contribui para o início do processo convulsivo (Freitas e Tomé, 2010). Já a estricnina atua como um antagonista competitivo da glicina, a qual terá seus efeitos inibitórios sobre o sistema nervoso central reduzidos (Kaputlu e Uzbay, 1997).

Na nossa avaliação dos efeitos do vDq em modelos de convulsões induzidas quimicamente, foram observadas alterações significativas em ambos os ensaios de avaliação comportamental e de determinação dos parâmetros de estresse oxidativo, em modelo de convulsão induzida por PTZ. Isso sugere que os efeitos observados com vDq não estão, provavelmente, relacionados com as vias colinérgicas ou glicinérgicas, possivelmente atuando sobre o sítio de ligação do PTZ, afetando, assim, a modulação dos canais de cloreto associados a de receptores GABA_A. Nesse sentido, foi relatado que o veneno de uma formiga do mesmo gênero, *Dinoponera australis*, apresenta em sua constituição componentes classificados como modificadores de canais iônicos (Hoffman, 2010;. Johnson et al, 2010).

Interessantemente, foram observados efeitos opostos do vDq quando os animais o receberam através da administração i.p. e e.v. Observamos que o pré-tratamento i.p. com vDq resultou em efeitos neuroprotetores, uma vez que a administração do mesmo causou aumento da latência para a primeira convulsão e reduziu os parâmetros de estresse oxidativo (o grau de peroxidação lipídica e o conteúdo de nitrito). Contudo, o pré-tratamento e.v. causou efeitos neurotóxicos, tal como demonstrado pela redução da latência para a primeira convulsão e aumento nos parâmetros oxidativos analisados. Deste modo, o veneno provavelmente atua através de uma modulação de receptor do tipo GABA_A por um mecanismo dependente da via de administração.

Com base nestes dados, sugerimos que o vDq pode conter ambos componentes neuroprotetores e neurotóxicos, os quais atuam em favor da neurotransmissão inibitória, bem como na redução deste tipo de neurotransmissão, respectivamente. Estudos relatam que o veneno de outra espécie da ordem Hymenoptera, a vespa social *Agelaia vicina*, contém dois peptídeos, AvTx 7 e AvTx 8, que atuam em ambas as neurotransmissões excitatória e inibitória (Oliveira et al, 2005;.. Pizzo et al, 2004).

Esses efeitos opostos também podem estar relacionados com a presença de componentes de elevado peso molecular no veneno. Estas moléculas, provavelmente, estiveram presentes na circulação sanguínea do animal quando o vDq foi administrado por via e.v., mas ausente quando esse veneno foi administrado por via i.p. Foi observado em outros trabalhos que a presença de componentes de alto peso molecular pode estar relacionada com efeitos deletérios sobre o sistema nervoso central, como no caso dos achados de Cunha et al. (2005), onde foi observado que o veneno desnaturado da vespa *Polybia ignobilis* apresentou efeitos anticonvulsivantes em comparação com os efeitos

tóxicos do veneno bruto. Com isso, podemos sugerir que a neurotoxicidade do vDq pode estar relacionada com alguns componentes macromoleculares.

Ativação ou inativação enzimática pode também ser considerada como outra hipótese para explicar os efeitos opostos do vDq sobre essas duas vias de administração. Quando o vDq foi administrado por via e.v., pode ter ocorrido uma inativação enzimática de algum componente neuroprotetor. Alternativamente, na ausência de inativação deste composto, algum componente neurotóxico poderia estar presente em maior concentração do que aquele neuroprotetor, apresentando efeitos prejudiciais sobrepostos àqueles benéficos.

Outra importante ocorrência envolvida em processos convulsivos é o estresse oxidativo (Ashrafi et al, 2007; Migliore et al, 2005; Perry et al, 2002). Tem sido relatado que a peroxidação lipídica contribui para a função deficiente da membrana lipídica durante a epileptogênese, e a determinação dos níveis de MDA pode ser usada como um marcador desse processo. Os metabólitos do óxido nítrico (NO) têm estado envolvidos no desenvolvimento da toxicidade relacionada ao oxigênio no sistema nervoso central. A elevação da concentração extracelular de NO está intimamente relacionada com o aumento do fluxo sanguíneo cerebral, que precede o aparecimento de descargas elétricas (Demchenko et al, 2001;.. Sato et al, 2001). Além disso, o NO pode reagir com os radicais superóxido formando peroxinitrito, o qual é um potente indutor de morte celular.

Os agentes antioxidantes podem ser uma ferramenta útil para atenuar os danos oxidativos envolvidos em desordens convulsivas. A determinação dos parâmetros de estresse oxidativo sugere que o vDq pode conter moléculas capazes de interferir positivamente ou negativamente com os mecanismos oxidantes/antioxidantes celulares envolvidos em uma convulsão induzida por PTZ.

Curiosamente, enquanto os efeitos neuroprotetores foram observados apenas no córtex pré-frontal de camundongos, os efeitos neurotóxicos ocorreram nas três áreas cerebrais analisadas. Assim, um possível componente com propriedades antioxidantes pode ter uma afinidade com uma estrutura cerebral específica, que só está presente no córtex pré-frontal.

Em conclusão, o vDq causou tanto efeitos neuroprotetores quanto neurotóxicos em modelo de convulsões induzidas por PTZ e esses efeitos foram dependentes da via de administração do veneno. Esses resultados são a primeira demonstração do efeito do veneno de *D. quadriceps* em modelos animais de convulsão, contribuindo, assim, para a expansão do conhecimento dos efeitos biológicos do veneno da formiga *Dinoponera quadriceps* e dando suporte para o futuro desenvolvimento de uma nova ferramenta farmacológica útil em eventos convulsivos.

Referências

- Aguiar, C.C.T., Almeida, A.B., Araújo, P.V.P., Vasconcelos, G.S., Chaves, E.M.C., do Vale, O.C., Macêdo, D.S., de Sousa, F.C.F., Viana, G.S.B.; Vasconcelos, S.M.M., 2012. Anticonvulsant effects of agomelatine in mice. *Epilepsy Behav.* 24, 324-328.
- Altmann, K.H., 2001. Microtubule-stabilizing agents: a growing class of important anticancer drugs. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 5, 424-431.

- Aprison, M.H., Lipkowitz, K.B., Simon, J.R., 1987. Identification of a glycine-like fragment on the strychnine molecule. *J. Neurosci. Res.* 17(3), 209-13.
- Ashrafi, M.R., Shams, S., Nouri, M., Mohseni, M., Shabanian, R., Yekaninejad, M.S., Chegini, N., Khodadad, A., Safaralizadeh, R., 2007. A probable causative factor for an old problem: selenium and glutathione peroxidase appear to play important roles in epilepsy pathogenesis. *Epilepsia*.48, 1750–1755.
- Beleboni, R.O., Pizzo, A.B.; Fontana, A.C.K., Carolino, R.O.G., Coutinho-Netto, J., Santos, W.F., 2004. Spider and wasp neurotoxins: pharmacological and biochemical aspects. *Eur. J. Pharmacol.* 493, 1-17.
- Carneiro, A.M.D., Kushmerick, C., Koenen, J., Arndt, M.H.L., Cordeiro, M.N., Chavez-Olortegui, C., Diniz, C.R., Gomez, M.V., Kalapothakis, E., Prado, V.F., 2003. Expression of a functional recombinant Phoneutria nigriventer toxin active on K⁺ channels. *Toxicon.* 41, 305-313.
- Clardy, J., Walsh, C., 2004. Lessons from natural molecules. *Nature.* 432, 829-837.
- Cunha, A.O., Mortari, M.R., Oliveira, L., Carolino, R.O., Coutinho-Netto, J., dos Santos, W.F., 2005. Anticonvulsant effects of the wasp *Polybia ignobilis* venom on chemically induced seizures and action on GABA and glutamate receptors. *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.* 141(c), 50-57.
- Demchenko, I.T., Boso, A.E., Whorton, A.R., Piantadosi, C.A., 2001. Nitric oxide production is enhanced in rat brain before oxygen-induced convulsions. *Brain Res.* 917, 253–261.
- Escoubas, P., King, G.F., 2009. Venomics as a drug discovery platform. *Expert Rev. Proteomics.* 6(3), 221-224.
- Freitas, R.M., Tomé, A.R., 2010. Ações neuroprotetoras da vitamina C no corpo estriado de ratos após convulsões induzidas pela pilocarpina. *Rev. Psiqu. Clín.* 37,105-8.
- Green, L.C., Tannenbaum, S.R., Goldman, P., 1981. Nitrate synthesis in the germfree and conventional rat. *Science.* 212, 56-58.
- Hoffman, D.R., 2010. Ant venoms. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 10, 342-346.
- Huong, N.T., Matsumoto, K., Kasa, R., Yamasaki, K., Watanebe, H., 1998. In vitro antioxidant activity of vietnamese ginseng saponin and its components. *Biol. Pharm. Bull.* 21, 978-981.
- Johnson, S.R., Copello, J.A., Evans, M.S., Suarez, A.V., 2010. A biochemical characterization of the major peptides from the venom of the giant neotropical hunting ant *Dinoponera australis*. *Toxicon.* 55, 702-710.
- Kaputlu, I., Uzbay, T., 1997. L-NAME inhibits pentylene-tetrazole and strychnine-induced seizures in mice. *Brain Research.* 753, 98-101.
- Kramer, M.A., Cash, S.S., 2012. Epilepsy as a Disorder of Cortical Network Organization. *The Neuroscientist.* 18(4), 360-372.
- Löscher, W., 1998. New visions in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur. J. Pharmacol.* 342, 1-13.
- Magalhães, A., Magalhães, H.P., Richardson, M., Gontijo, S., Ferreira, R.N., Almeida, A.P., Sanchez, E.F., 2007. Purification and properties of a coagulant thrombin-like enzyme from the venom of *Bothrops leucurus*. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* 146(4), 565-75.

- Migliore, L., Fontana, I., Colognato, R., Coppedè, F., Siciliano, G., Murri, L., 2005. Searching for the role and the most suitable biomarkers of oxidative stress in Alzheimer's disease and in other neurodegenerative diseases. *Neurobiol. Aging*, 26, 587-595.
- Mortari, M.R., Cunha, A.O., de Oliveira, L., Vieira, E.B., Gelfuso, E.A., Coutinho-Netto, J., Ferreira dos Santos, W., 2007. Anticonvulsant and Behavioural Effects of the Denatured Venom of the Social Wasp *Polybia occidentalis* (Polistinae, Vespidae). *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 97, 289-295.
- Oliveira, L., Cunha, A.O., Mortari, M.R., Pizzo, A.B., Miranda, A., Coimbra, N.C., Dos Santos, W.F., 2005. Effects of microinjections of neurotoxin AvTx8, isolated from the social wasp *Agelaia vicina* (Hymenoptera, Vespidae) venom, on GABAergic nigrotectal pathways. *Brain Res.* 103, 74-81.
- Oliveira, L., Cunha, A.O.S., Mortari, M.R., Pizzo, A.B., Miranda A., Coimbra, N. C., dos Santos, W.F., 2005. Effects of microinjections of neurotoxin AvTx8, isolated from the social wasp *Agelaia vicina* (Hymenoptera, Vespidae) venom, on GABAergic nigrotectal pathways. *Brain Res.* 1031, 74-81.
- Perry, G., Nunomura, A., Hirai, K., Zhu, X., Perez, M., Avila, J., Castellani, R.J., Atwood, C.S., Aliev, G., Sayre, L.M., Takeda, A., Smith, M.A., 2002. Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's and other neurodegenerative disease? *Free Radic. Biol. Med.* 33, 1475-1479.
- Pizzo, A.B., Beleboni, R.O., Fontana, A.C., Ribeiro, A.M., Miranda, A., Coutinho-Netto, J., dos Santos, W.F., 2004. Characterization of the actions of AvTx7 isolated from *Agelaia vicina* (Hymenoptera: Vespidae) wasp venom on synaptosomal glutamate uptake and release. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 18, 61-68.
- Pizzo, A.B., Beleboni, R.O., Fontana, A.C.K., Ribeiro, A.M., Miranda, A., Coutinho-Netto, J., dos SANTOS, W.F., 2004. Characterization of the actions of AvTx7 isolated from *Agelaia vicina* (Hymenoptera: Vespidae) wasp venom on synaptosomal glutamate uptake and release. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 18, 61-68.
- Pizzo, A.B., Fontana, A.C.K., Coutinho-Netto, J., Santos, W.F., 2000. Effects of the crude venom of the social wasp *Agelaia vicina* on gaminobutyric acid and glutamate uptake in synaptosomes from rat cerebral cortex. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 14, 88-94.
- Qu, H., Eloqayli, H., Sonnewald, U., 2005. Pentylene tetrazole affects metabolism of astrocytes in culture. *J. Neurosci. Res.* 79, 48-54.
- Sanchez, E.F., Swenson, S., 2007. Proteases from South American Snake Venoms Affecting Fibrinolysis. *Current Pharmaceutical Analysis.* 3(2), 147-157.
- Santos, L.D., Pieroni, M., Menegasso, A.R.S, Pinto, J.R.A.S, Palma, M.S., 2011. A new scenario of bioprospecting of Hymenoptera venoms through proteomic approach. *J. Venom Anim. Toxins incl. Trop. Dis.* 17(4), 364-377.
- Sato, T., Takeda, Y., Hagioka, S., Zhang, S., Hirakawa, M., 2001. Changes in nitric oxide production and cerebral blood flow before development of hyperbaric oxygen-induced seizures in rats. *Brain Res.* 918, 131-140.
- Schoeters, E., Billen, J., 1995. Morphology and ultrastructure of the convoluted gland in the ant *Dinoponera australis* (Hymenoptera: Formicidae). *Int. J. Insect Morphol. & Embryol.* 24(3), 323-332.
- Silva, L.F., Pereira, P., Elisabetsky, E., 1998. A neuropharmacological analysis of PTZ-induced kindling in mice. *Gen. Pharmac.* 31, 47-50.

- Siquieroli, A.C.S., Santana, F.A., Rodrigues, R.S., Vieira, C.U., Cardoso, R., Goulart, L.R., Bonetti, A.M., 2007. Phage display in venom gland in *Dinoponera australis* (HYMENOPTERA: FORMICIDAE). *J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis.* 13(1), 291.
- Souza, P.L., Quinet, Y., Ponte, E.L., Vale, J.F., Torres, A.F.C., Pereira, M.G., Assreuy, A.M.S., 2012. Venom's antinociceptive property in the primitive ant *Dinoponera quadricaps*. *J. Ethnopharmacol.* 144(1), 213-216.
- Tunncliffe, G., 1996. Basis of the antiseizure action of phenytoin. *Gen. Pharmacol.* 27(7), 1091-1097.
- Turski, W.A., Cavaleiro, E.A., Schwartz, M., Czuczwar, S.J., Kleinrok, Z., Turski, L., 1983. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. *Behav. Brain Res.* 9, 315-335.
- Yilmaz, I., Sezer, Z., Kayir, H., Uzbay, T.I., 2007. Mirtazapine does not affect pentylentetrazole- and maximal electroconvulsive shock-induced seizures in mice. *Epilepsy Behav.* 11(1), 1-5.
- Yokota, H., Tsubokawa, H., Miyawaki, T., Konno, K., Nakayama, H., Masuzawa, T., Kawai, N., 2001. Modulation of synaptic transmission in hippocampal CA1 neurons by a novel neurotoxin (beta-pompilidotoxin) derived from wasp venom. *Neurosci. Res.* 41, 365-371.

LEVANTAMENTO DAS CARACTERÍSTICAS DA ADEÇÃO TERAPÊUTICA EM PESSOAS COM HIPERTENSÃO ARTERIAL NA ATENÇÃO PRIMÁRIA

Amanda Gomes dos Santos; Ana Carla Pereira Alves;
Angélica Isabely de Moraes Almeida; Anna Caroline Grangeiro Nascimento;
Cláudia Saraiva dos Santos; Lidyane de Sousa Calixto; Maria Joelyne Santos Monteiro;
Natana de Moraes Ramos; Ruanna Gabriela Alves Rodrigues; Emiliana Bezerra Gomes;
Kenya Waléria de Siqueira Coelho Lisboa; Tahissa Frota Cavalcante;
Thelma Leite de Araujo; Célida Juliana de Oliveira¹

Resumo

A pesquisa objetivou analisar a associação entre o índice de adesão terapêutica de pacientes com hipertensão arterial com as dimensões da adesão Organização Mundial de Saúde. Estudo transversal de natureza quantitativa, realizado com 681 pessoas com hipertensão arterial, de ambos os sexos, cadastradas e acompanhadas nas quatro unidades de saúde da sede do município do Crato/CE que têm mais de uma equipe da Estratégia Saúde da Família em funcionamento e que detém os maiores números de pacientes com hipertensão. Foram inclusas as pessoas maiores de 18 anos, alertas e que foram atendidas pelo menos três vezes nos últimos 12 meses nas unidades, para que se tivesse condição de avaliar sua adesão terapêutica. Os pacientes foram captados nas dependências das unidades de saúde, durante a espera para suas consultas de rotina com o enfermeiro ou o médico. Houve prevalência de participantes do sexo feminino (74,5%), indivíduos não brancos ($p=.015$), com companheiro, aposentados, baixa escolaridade e baixa renda ($p=0,035$). Constatou-se que uma boa parte dos pacientes encontra-se com peso, valores da pressão arterial ($p=.031$) e circunferência abdominal acima do recomendado, especialmente se do sexo feminino. Os pacientes foram classificados como aderentes totais (6,9%), aderentes parciais (83,2%) e não aderentes (9,9%). As dimensões da adesão mais afetadas pelos problemas dos pacientes são as relacionadas ao próprio paciente, à doença e tanto ao tratamento medicamentoso da hipertensão [consumo diário de diferentes drogas anti-hipertensivas ($p=.001$)], como ao tratamento não medicamentoso [consumo de sal e gordura na alimentação diária ($p=.000$), inabilidade em lidar com o estresse e falta da prática regular de exercícios ($p=.000$)]. Conclui-se que a adesão dos pacientes das unidades básicas de saúde investigadas sofre influências diretas nas suas diversas dimensões, que incluem os próprios fatores pessoais e aqueles fatores relacionados à doença, seu tratamento ou ao próprio sistema de saúde. Esses fatores devem ser investigados precoce e constantemente, para que ações específicas e efetivas sejam planejadas e executadas, visando a prevenção de complicações ou outros eventos cardiovasculares decorrentes da

¹ Coordenadora do projeto. Enfermeira. Doutora em Enfermagem. Docente dos cursos de Graduação e Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Regional do Cariri – Crato/CE/Brasil. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3824650739951352>

pressão arterial não controlada Palavras-chave: Enfermagem; Hipertensão; Cooperação do paciente; Adesão ao medicamento.

Introdução

O presente estudo trata da adesão ao regime terapêutico instituído à pessoa com hipertensão arterial (HA), sendo que a proposta de estudar este fenômeno deve-se à reconhecida dificuldade em se manter bons índices de adesão ao tratamento de doenças crônicas, entre eles o tratamento anti-hipertensivo (COSTA; ARAUJO, 2008; GUEDES et al., 2011; OLIVEIRA, 2011; 2007).

É sabido que o modo como as pessoas fazem seus tratamentos está entre os maiores desafios no enfrentamento das doenças crônicas. Isso porque o tratamento dessas doenças envolve mudanças dietéticas, comportamentais, de estilo de vida e, em especial, uso de múltiplos medicamentos por períodos prolongados, ou mesmo por toda a vida.

As VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (DIRETRIZES, 2010) e o Ministério da Saúde (BRASIL, 2013) destacam a hipertensão arterial como uma doença crônica de alta prevalência (varia de 22,3% a 75%, dependendo da idade do indivíduo afetado), que, por depender da colaboração e participação ativa do indivíduo hipertenso para seu controle, constitui-se em um grande desafio para os profissionais de saúde. Se não tratada adequadamente, a hipertensão pode acarretar graves consequências para o indivíduo, como acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio, insuficiência renal, entre outras, estando entre as causas mais frequentes de morbimortalidade dos adultos e idosos.

Por ser uma doença silenciosa e agressiva, o cumprimento das medidas terapêuticas instituídas pela equipe de saúde é um aspecto de fundamental importância para que haja a redução dessas consequências. O seguimento da terapêutica medicamentosa e não medicamentosa torna-se um espaço onde o enfermeiro deve se encontrar inserido, buscando estratégias junto ao paciente para aumentar sua adesão e o cuidado em relação à redução da incidência dos fatores de risco para a hipertensão que possam contribuir para o surgimento de complicações dessa doença (OLIVEIRA, 2011).

O Projeto Adesão da Organização Mundial de Saúde adota uma definição mais ampla de adesão a tratamentos crônicos, como sendo o grau em que o comportamento de uma pessoa, representado pela ingestão de medicação e as mudanças no estilo de vida, corresponde e concorda com as recomendações de um médico ou outro profissional de saúde. Essa definição de adesão a tratamentos crônicos tem como base uma junção das definições de Haynes e Rand. Entretanto, a adesão é um construto multidimensional, já que o indivíduo pode ter adesão a um aspecto do regime terapêutico, mas não ter adesão a outros e isto é determinado pela interação de cinco fatores (Paciente; Cuidador; Doença; Tratamento; Sistema e equipe de saúde), denominados “dimensões” pela Organização Mundial de Saúde (GUSMÃO; MION JÚNIOR, 2006).

Para uma adesão eficiente ao tratamento medicamentoso ou não medicamentoso, o enfermeiro deve lembrar que por si só, algumas exigências do regime terapêutico, como ingestão dos medicamentos e alterações nos hábitos cotidianos, representam grandes modificações na vida do indivíduo e de sua família, que passa a ter sua dinâmica afetada. Desse modo, a adesão terapêutica perpassa o simples seguimento ao regime prescrito pelos profissionais de saúde ao ser problematizada dentro do cuidado. A identificação de fatores responsáveis pela ausência ou falhas na adesão ao tratamento mostra-se útil, permitindo às equipes de saúde atuarem mais efetivamente junto aos pacientes pouco aderentes e a elaboração de estratégias para contornar esses fatores, visando a obtenção de maiores taxas de adesão.

Por conta do panorama descrito, considerou-se pertinente a realização desta pesquisa, pois se acredita que ao promover a investigação dos índices de adesão ao tratamento da hipertensão arterial, dos aspectos que interferem positivamente ou negativamente nesta adesão e a associação desses fatores e/ou das características sociodemográficas e clínico-epidemiológicas com a adesão em si pode auxiliar as equipes multidisciplinares de saúde, a terem dados concretos para estimular o indivíduo a ter um seguimento adequado à terapêutica instituída. Especialmente para a Enfermagem, este conhecimento poderá favorecer a execução de cuidados de enfermagem melhor direcionados à saúde desta população específica, dimensionando a prática do trabalho do enfermeiro para as reais necessidades dessa clientela.

Em relação ao Sistema Único de Saúde, pesquisas desta natureza revelam as dificuldades em relação à adesão ao tratamento anti-hipertensivo, as quais acarretam um acréscimo no perfil de morbi-mortalidade por doenças cardiovasculares e cerebrovasculares no Estado do Ceará, aumento do número e tempo de internações hospitalares, aumento dos custos hospitalares e da invalidez. Assim, nesta esfera emerge a necessidade de conhecer as características da adesão terapêutica anti-hipertensiva na atenção primária, com vistas à elaboração e/ou à estruturação de políticas de promoção e proteção à saúde.

Dessa forma, objetivou-se analisar a associação entre o índice de adesão terapêutica de pacientes com hipertensão arterial com as dimensões da adesão Organização Mundial de Saúde, sendo que para tal deve-se descrever as características sociodemográficas e clínico-epidemiológicas dos pacientes com hipertensão arterial e, ainda, averiguar o índice de adesão terapêutica dos pacientes com hipertensão arterial.

Metodologia

Estudo transversal e de natureza quantitativa, caracterizado como exploratório, por investigar as dimensões de um determinado fenômeno, a maneira pela qual ele se manifesta e os outros fatores com os quais se relaciona (POLIT; BECK, 2011).

Foi realizado junto às quatro maiores Unidades Básicas de Saúde da Família (UBSF) da sede do município de Crato, que está localizado ao Sul do Estado do Ceará e conta com uma população residente de 121.428 habitantes, dos quais 7.825 pessoas têm hipertensão arterial, de acordo com o cadastro no Sistema de Informação da Atenção Básica (DATASUS, 2012).

A escolha dessas unidades ocorreu por serem as unidades que têm mais de uma equipe da ESF em funcionamento e com o maior número absoluto de pessoas com hipertensão cadastrados.

Em levantamento prévio realizado junto às unidades de saúde selecionadas, o município tem 1.261 pacientes com hipertensão, cadastrados e acompanhados nessas quatro unidades. A partir desses dados, o tamanho amostral foi calculado a partir da aplicação da fórmula para populações finitas (GIL, 2010) em 295 pacientes.

No entanto, dada a inclusão de novos alunos na equipe de pesquisa, resolveu-se ampliar a coleta no maior número possível de pacientes com hipertensão, que atendessem aos critérios de: Ter idade igual ou superior a 18 anos; Possuir diagnóstico médico de hipertensão arterial há, no mínimo, um ano; Estar em tratamento medicamentoso para hipertensão arterial há, pelo menos, seis meses; Estar orientada no momento da coleta; Ter sido atendida pelo menos três vezes nos últimos 12 meses nas referidas unidades, para que se tenha condição de avaliar sua adesão terapêutica.

Foram excluídas da pesquisa as pessoas com diabetes mellitus concomitante à hipertensão arterial, por acreditarmos que a associação com diabetes poderia gerar respostas diferenciadas de adesão nas pessoas com hipertensão arterial (FALCÃO, 2007). Foram excluídas também aquelas que não apresentaram condições físicas ou cognitivas de responder ao formulário.

Os pacientes foram captados nas unidades de saúde, no momento em que compareceriam às consultas regulares de acompanhamento com o médico ou o enfermeiro. Os indivíduos que corresponderam aos critérios citados foram esclarecidos sobre a pesquisa e convidados a participar, manifestando seu aceite mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Para garantir o anonimato dos pacientes participantes desse estudo foi utilizado um código numérico, de acordo com a ordem de aplicação do instrumento de coleta. Dessa forma, o número de pacientes captados para a amostra foi de 681 pacientes.

Após anuência dos participantes foi aplicado um instrumento de coleta de dados do tipo formulário, que abordou características sociodemográficas (idade, sexo, cor, ocupação, escolaridade, renda familiar, estado civil) e clínicas dos pacientes (valores do peso, estatura, circunferência abdominal e PA) e a adesão dessas pessoas ao tratamento não medicamentoso e medicamentoso da hipertensão.

Para a coleta de dados antropométricos (peso e estatura) foram utilizados os seguintes equipamentos: balança antropométrica devidamente testada e calibrada, com capacidade de 150 quilogramas (kg) e precisão de 100 gramas (g) e estadiômetro portátil, com graduação em centímetros (cm) e medida máxima de 2 metros (m). Foram excluídas desta medida todas as pessoas que não conseguiram se manter em pé para a verificação do peso e estatura. O Índice de Massa Corporal (kg/m^2) foi calculado e os pacientes classificados considerando o ponto de corte proposto pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2014).

Quanto à verificação da circunferência abdominal, as cifras foram classificadas de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Para as mulheres, considera-se a circunferência ideal de até 80cm e para os homens, de até 90 cm (SBC, 2014), com o limite de 88 cm para mulheres e 102 cm para os homens (DIRETRIZES, 2010).

O valor da pressão arterial foi aferido ao término da entrevista com o paciente, para assegurar que o mesmo se mantivesse nas condições de repouso físico e mental preconizadas. Além disso, a pressão arterial foi verificada por duas vezes em cada participante e tomada como referência a última medida. As medidas de pressão arterial seguiram as determinações das diretrizes com referência à técnica, equipamento, preparo do paciente e interpretação (DIRETRIZES, 2010). A classificação inicial dos valores foi adaptada dos valores diagnósticos das Diretrizes (2010) para alterada (pressão arterial sistólica - PAS - com valores maiores que 139 mmHg e pressão arterial diastólica - PAD – com valores maiores que 89 mmHg) e controlada (valores inferiores aos citados anteriormente).

Já para a estimativa dos níveis de adesão desses pacientes ao tratamento da hipertensão arterial, foi utilizado o questionário MBG (Martín-Bayarre-Grau), desenvolvido por Alfonso, Vea e Ábalo (2008) na Escola Nacional de Saúde Pública de Cuba. O Questionário MBG é um questionário curto, de fácil aplicação e cômodas possibilidades de resposta por parte do paciente, composto por 12 itens em forma de afirmações, com cinco possibilidades de resposta, que vão de *sempre* a *nunca*, numa escala tipo Likert. Para calcular a pontuação obtida por cada paciente se considerou que o valor “0” corresponde a “nunca”, “1” a “quase nunca”, “2” corresponde a alternativa “às vezes”, “3” a “quase sempre” e “4” corresponde a “sempre”, sendo possível alcançar até 48 pontos. Os pacientes serão classificados em aderentes totais (38 a 48 pontos), aderentes parciais (18 a 37 pontos) e não aderentes (0 a 17 pontos). Caso o paciente fosse classificado como aderente parcial ou não aderente, foram levantadas ainda as possíveis causas dessa falta de adesão (ALFONSO; VEA; ÁBALO, 2008).

O registro dos dados foi realizado usando-se a planilha eletrônica Excel 2007 for Windows, sendo que foram posteriormente submetidos à análise efetuada pelo pacote estatístico SPSS versão 20.0 for Windows®, com o auxílio de um estatístico (Chi-Square Test). Em todos os casos foi utilizado o critério de significância de $p < 0,05$. Os dados foram analisados estatisticamente tomando por base as variáveis de interesse para o estudo e organizados em tabelas e gráficos, com discussão realizada por meio da utilização de literatura pertinente à temática.

Atendendo às recomendações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, referentes às pesquisas envolvendo seres humanos (BRASIL, 2013b), o estudo foi avaliado e aprovado para sua implementação pelo Comitê de Ética da Universidade Regional do Cariri e a autorização para sua realização nas dependências das unidades de saúde foi solicitada à Secretaria Municipal de Saúde do Crato.

Resultados e Discussão

Foram investigados 681 pacientes com hipertensão, usuários do serviço de saúde da Atenção Básica do município do Crato.

Quanto aos dados sociodemográficos, houve prevalência de pacientes do sexo feminino (74,6%), corroborando com outros estudos (GIROTTI et al., 2013; SILVA et al., 2013; PIERIN et al., 2011; NASCIMENTO et al., 2013) nos quais também se observou que as mulheres aparecem em maior número dentre os pacientes com hipertensão que buscam a Estratégia Saúde da Família. De acordo com Carvalho et al. (2012), este fato provavelmente pode ser justificado pela baixa procura da população masculina pelas

unidades básicas de saúde, associada à desvalorização do autocuidado e à preocupação incipiente com a saúde, fazendo com que o diagnóstico das doenças seja dificultado e, consequentemente, aumente o número de casos.

Em relação à cor da pele, a maioria dos entrevistados (66,4%) era de cor não branca, destacando que a percepção sobre a cor de sua pele foi do próprio paciente. De acordo com as Diretrizes de Hipertensão (2010), a hipertensão é duas vezes mais prevalente em indivíduos de cor não branca, fato que foi possível ser notado neste estudo.

A maioria dos pacientes referiu que convive com companheiro (55,5%), fato este que é favorável para o controle da doença. Estudos mostram que os níveis de PA são mais elevados em pessoas não casadas, associando essa elevação à possível falta de apoio familiar (CAVALARI et al., 2012).

Constatou-se que 65,6% dos participantes eram idosos, com média de idade de 63,02 anos, sendo a idade mínima de 24 anos e a máxima de 89 anos. As alterações anatômicas e fisiológicas relacionadas ao envelhecimento explicam a frequência da hipertensão arterial na população idosa. A partir da quinta década de vida, ocorre um progressivo aumento da rigidez das grandes artérias, ocasionando redução da sua distensibilidade e um contínuo aumento da pressão arterial sistólica. Sua prevalência aumenta de forma progressiva com o envelhecimento, resultando nas altas taxas observadas em indivíduos com mais de 65 anos de idade (REINERS et al., 2012) e que a PA se torna mais elevada em mulheres a partir da quinta década em relação aos homens (DIRETRIZES, 2010).

Prevaleceram também pessoas que não possuem o ensino fundamental completo (8 anos de estudo), especialmente aqueles com menos de 4 anos completos de estudo. Martins e Ferreira (2010) e Cipullo et al. (2010) relatam que a baixa escolaridade tem sido apresentada como fator determinante para a condição socioeconômica, que influencia diretamente no manejo do estado de saúde. Este fato pode estar relacionado ao difícil acesso à escola que a população estudada possuía antigamente, como a distância do centro da cidade, prioridade para o trabalho e a falta de meios de transporte.

Constatou-se também, renda média de 1,37 salário mínimo, visto que a maioria dos entrevistados eram aposentados e donas de casa, sem renda fixa, corroborando com os estudos de Alves et al. (2013), Ribeiro et al. (2012) e Cavalari et al. (2012).

Em relação às condições clínicas dos pacientes, constatou-se que houve presença considerável de fatores de risco para o aparecimento de doenças cardiovasculares, como circunferência abdominal acima do ideal, sobrepeso/obesidade e pressão arterial descontrolada.

Observou-se que mais de 70% dos pacientes apresentam peso acima do recomendado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. A média encontrada para o IMC foi de 27,64 (desvio padrão de 4,65), sendo o valor mínimo de 15,2 (peso abaixo do ideal) e o máximo 40,1 (obesidade tipo I).

Verificou-se também, com a medida da circunferência abdominal, que a maioria das mulheres entrevistadas foi classificada com circunferência abdominal superior ao recomendado pela SBC (68,5%), fato que representa um fator de risco considerável. Para os homens, este valor foi menor (26,7%), mas que também é preocupante.

O sobrepeso e a obesidade são fatores de risco reais para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares. Daniel e Veiga (2013), ao analisarem o IMC de um determinado número de pessoas com hipertensão, constataram que, na população

estudada, predominavam indivíduos com sobrepeso e com circunferências abdominais acima do padrão de normalidade, destacando haver forte relação de IMC elevado e medida de circunferência abdominal com os fatores que contribuem para a elevação da PA e desenvolvimento da doença cardiovascular.

Foi constatado que menos da metade dos pacientes (46%) estava com pressão arterial sistólica (PAS) e/ou diastólica (PAD) descontrolada, mas que apesar de não ser a maioria absoluta, deve ser um fator de preocupação para os profissionais da saúde, visto que este inadequado controle da pressão arterial pode ser consequência das baixas taxas de adesão ao tratamento medicamentoso prescrito. A não aderência ao tratamento anti-hipertensivo é um dos principais fatores responsáveis pelas altas taxas de doenças cerebrovasculares em nosso país (GREZZANA; STEIN; PELLANDA, 2013).

Pessoas com hipertensão que abandonam o tratamento apresentam risco de síndrome coronária aguda três vezes superior aos pacientes que mantêm o tratamento. A hipertensão também é uma das principais causas de doença renal no Brasil, visto que daqueles que necessitam de terapia renal substitutiva cerca de 80% a 90% dos pacientes são hipertensos (BRASIL, 2013).

Em se tratando das medidas não medicamentosas adotadas no tratamento da hipertensão, tem-se que alguns pacientes relataram hábitos de vida inadequados, como consumo de sal (64,8% dos pacientes), consumo de gordura vegetal ou animal na alimentação diária (53,7%), etilismo e tabagismo atual (14,4% e 16,7%, respectivamente).

Neste aspecto, a alimentação e a nutrição ocupam lugar de destaque na mudança de estilo e hábitos de vida dos indivíduos com HAS; a educação nutricional deve desenvolver-se rumo a estratégias mais saudáveis de viver, cuidar e ser, auxiliando esses indivíduos na superação de mitos e crenças e no desenvolvimento de valores, percepções e atitudes ativas à saúde (RIBEIRO et al., 2012).

De acordo com o Caderno de Atenção Básica nº 37 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2013a), fumar um cigarro eleva momentaneamente a PA, podendo, ter um aumento de até 20mmHg na pressão sistólica após o primeiro cigarro do dia e o seu efeito pode se manter por até duas horas. Além disso, o cigarro aumenta a resistência às drogas anti-hipertensivas, diminuindo a sua eficácia. Já a redução do consumo de álcool diminui discretamente a PA, promovendo redução de 3,3 mmHg em pressão sistólica e 2,0 mmHg em diastólica (BRASIL, 2013a). Uma quantidade maior de etanol eleva a PA e está associada a maiores morbidade e mortalidade cardiovasculares. A orientação para quem tem o hábito de ingerir bebidas alcoólicas é que não ultrapassem 30 g de etanol ao dia, para homens, sendo a metade dessa quantidade a tolerada para as mulheres (DIRETRIZES, 2010).

Os participantes também referiram a presença do estresse em sua realidade cotidiana (59%), sendo este um fator que pode influenciar diretamente no aumento da pressão arterial, principalmente em pessoas que já tem alteração destes valores. O estresse contribui para grande número de enfermidades, tanto de ordem psíquica como orgânica e, nesta, se enquadra a hipertensão arterial (FONSECA et al., 2009).

Quando à prática de atividade física, 67,8% referiram não praticar regularmente algum exercício regular. Dentre os pacientes que realizam atividade, houve maior prevalência da caminhada (88%). Houve citação ainda da ginástica, dança e musculação. A

frequência dessa prática foi de 3,6 vezes por semana e com duração média de 46 minutos.

O enfermeiro tem papel importante para estimular o paciente a aderir à prática de exercício físico. A utilização de abordagens que promovam o aumento do conhecimento e da satisfação do paciente tem como consequência, o aumento da adesão e melhora dos resultados de saúde, visando também capacitação para gerenciamento dos problemas de saúde. Acrescenta-se que instruções sobre os exercícios individualizadas, compreensíveis e planejadas segundo necessidades, metas, capacidades iniciais e história clínica do paciente, são consideradas benéficas (GUEDES et al., 2013).

Dessa forma, observa-se que a modificação do hábito alimentar, o abandono do álcool, tabagismo e sedentarismo, pode constituir para alguns indivíduos um desafio difícil, porém é necessário que ele tenha consciência dos benefícios causados à saúde pelo abandono de certos hábitos e essas mudanças são geradoras de conflitos, principalmente quando a pessoa que tem hipertensão arterial convive com familiares que não aceitam essas mudanças (SILVA, 2010).

Em relação ao tratamento farmacológico, foi identificado que 36,6% dos indivíduos estão em tratamento monoterápico; 47,9% consomem dois medicamentos; 11,6% usam três medicamentos anti-hipertensivos diferentes e 4% chegam a utilizar até cinco medicamentos diferentes por dia.

O tratamento medicamentoso utiliza diversas classes de fármacos selecionados de acordo com a necessidade de cada pessoa, com a avaliação da presença de comorbidades, lesão em órgãos-alvo, história familiar, idade e gravidez. Frequentemente, pela característica multifatorial da doença, o tratamento da HAS requer associação de dois ou mais anti-hipertensivos (BRASIL, 2013a).

No entanto, alguns autores afirmam haver forte relação entre o número de medicamentos e a adesão ao tratamento farmacológico, ou seja, quanto mais medicamentos forem necessários para o controle da PA, mais dificuldades os pacientes apresentam em aderir ao tratamento medicamentoso (OLIVEIRA, 2011; VERAS; OLIVEIRA, 2012; SANTOS et al., 2013).

Mesmo com 63,4% dos pacientes em uso de mais de um medicamento anti-hipertensivo, somente 14,5% relataram precisar de algum tipo de ajuda para a realização desta modalidade de tratamento. Todos os que necessitam dessa ajuda, relataram que precisam de ajuda para lembrar do horário do medicamento anti-hipertensivo e quem mais oferta ajuda são os cônjuges, filhos e netos.

Alves et al. (2013) enfatizam que para algumas pessoas é difícil habituar-se aos remédios no dia a dia, principalmente para os homens, que muitas das vezes são lembrados de tomar o remédio pela esposa ou parentes próximos.

Quanto ao índice de adesão à terapêutica anti-hipertensiva, calculado por meio da aplicação do Questionário MBG (ALFONSO; VÉA; ÁBALO, 2008), tem-se que 93,1% dos pacientes (634 indivíduos) apresentaram falhas na adesão terapêutica, sendo que desses, 68 pacientes (9,9%) foram classificados como não aderentes ao tratamento anti-hipertensivo e os demais (83,2%) são aderentes parciais, merecendo atenção prioritizada da equipe de saúde.

Oliveira (2011) ressalta que uma para uma adesão ao tratamento medicamentoso ou não medicamentoso ser considerada eficiente, o enfermeiro deve lembrar que por si só, algumas exigências do regime terapêutico, como ingestão dos medicamentos e

alterações nos hábitos cotidianos, representam grandes modificações na vida do indivíduo e de sua família, que passa a ter sua dinâmica afetada, áreas chave para a implementação de dinâmicas educativas.

A adesão ao tratamento inclui fatores terapêuticos e educativos relacionados aos pacientes e envolvem aspectos ligados ao reconhecimento, à aceitação de suas condições de saúde, a uma adaptação ativa a essas condições, a identificação de fatores de risco no estilo de vida, ao cultivo de hábitos e atitudes promotores de qualidade de vida e ao desenvolvimento da consciência para o autocuidado. O tratamento deve favorecer a adaptação a esta condição, instrumentalizando-o para que, desenvolva mecanismos que permitam conhecer seu processo saúde/doença (SILVA, 2011).

A seguir, tem-se o detalhamento de alguns fatores, na tentativa de investigar quais características dos pacientes influenciam na adesão:

Tabela 1: Verificação de associação entre as características sociodemográficas e o índice de adesão dos pacientes com hipertensão. Crato, 2014.

Características sociodemográficas	Aderentes parciais f	Aderentes totais f	Não aderentes f	p-valor
Sexo				
Masculino	139	9	25	,055*
Feminino	427	38	43	
Cor				
Não branco	363	34	55	,015*
Branco	203	13	13	
Renda				
Menos de 1SM	23	-	-	,035*
1 SM a 2 SM	504	44	66	
Mais de 2SM	35	3	2	

*teste qui-quadrado; ** razão de verossimilhança.

Observa-se que o sexo, a cor da pele e a renda salarial são fatores que influem diretamente na adesão ao tratamento da hipertensão. De acordo com as frequências obtidas, pode-se inferir que ser do sexo feminino, ter a cor da pele parda ou negra e quanto menor a renda familiar, maior a chance de o indivíduo apresentar mais falhas na adesão ao tratamento, fatos que se assemelham à literatura especializada (DIRETRIZES, 2010; OLIVEIRA, 2011, NASCIMENTO et al., 2013).

Segundo Machado, Pires e Lobão (2012) a baixa renda pode ser um fator determinante para a adesão ao tratamento, uma vez que dificulta o acesso a medicamentos, a alimentos adequados, a frequentar academias, entre outros, compromete ainda mais a adesão, o que acaba atrasando o diagnóstico e, conseqüentemente, leva ao tratamento inadequado.

Já em relação às características clínicas dos pacientes e o índice de adesão, tem-se:

Tabela 2: Verificação de associação entre as características clínicas e o índice de adesão terapêutica dos pacientes com hipertensão. Crato, 2014.

Características clínicas	Aderentes parciais f	Aderentes totais f	Não aderentes f	p-valor
Consumo de sal				
Sim	369	10	63	,000*
Não	197	37	5	
Consumo de gordura				
Sim	314	5	47	,000*
Não	252	42	68	
Fumo				
Sim	85	5	24	,001**
Não	478	41	44	
Consumo de bebida alcoólica				
Sim	78	2	18	,007**
Não	487	44	50	
Prática de exercícios				
Sim	181	34	4	,000**
Não	384	13	64	
PAS				
Normal	312	25	26	,031*
Alterada	254	22	42	
PAD				
Normal	330	25	29	,044*
Alterada	236	22	68	
Quantidade de anti-hipertensivos				
Monoterapia	208	8	33	,001**
2 drogas	266	34	26	
3 drogas	68	3	8	
4 drogas	21	-	1	
5 drogas	3	2	-	

*teste qui-quadrado; ** razão de verossimilhança.

Observa-se que o consumo de sal e gordura na alimentação diária, o uso do cigarro e a falta de prática de atividades regulares têm estreita relação com as falhas na adesão terapêutica de grande parte dos entrevistados, observada nos valores da PA alterados. É certo afirmar esses são agravantes para o desenvolvimento de complicações decorrentes da hipertensão e o controle da pressão arterial é importante na prevenção de sequelas decorrentes dessa doença.

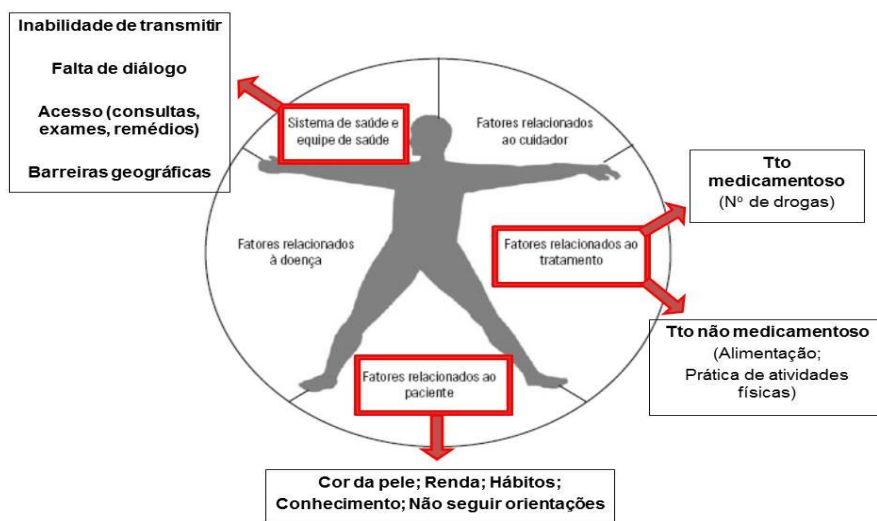
Dessa forma, compreende-se que a adesão à terapêutica não farmacológica da hipertensão requer muito esforço e determinação tanto por parte do paciente com hipertensão quanto dos profissionais que o assistem (OLIVEIRA; MOREIRA, 2010).

Outro aspecto importante revelado foi o relacionamento entre paciente e equipe de saúde, no qual a falta de diálogo e incentivo à co-participação do paciente no tratamento, além da inabilidade dos profissionais em transmitir algumas informações cruciais sobre o tratamento influenciaram de forma significativa na adesão desses indivíduos. Nesse sentido, ressalta-se a necessidade de capacitação permanente e uma atuação multidisciplinar, enfatizando o enfermeiro, atuando principalmente na orientação do paciente com hipertensão sobre os efeitos que o não controle da pressão arterial causa ao corpo e a necessidade do seguimento terapêutico para se evitar as complicações cardiovasculares.

Sobre o tratamento medicamentoso, observou-se que o número de drogas anti-hipertensivas ingeridas diariamente também é um fator complicador da adesão, comprovado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (DIRETRIZES, 2010).

Na tentativa de entender como as características dos indivíduos afetam nas dimensões da adesão, tem-se a figura a seguir:

Figura 1: Aspectos das dimensões da adesão terapêutica (GUSMÃO; MION JÚNIOR, 2006) afetadas. Crato, 2014.



Por ser um construto multidimensional, é essencial a investigação de todos os aspectos que interferem no processo da adesão ao tratamento da hipertensão arterial. A interação das cinco dimensões reveladas na figura 1 desconstrói a opinião comum de que os pacientes são unicamente responsáveis por seguir seu tratamento e reflete o equívoco de como outros fatores afetam o comportamento e a capacidade da pessoa aderir a seu tratamento (GUSMÃO; MION JÚNIOR, 2006).

Priorizar a produção do conhecimento sobre os fatores que interferem na adesão pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias inovadoras, que possam favorecer o paciente a motivar-se por seu tratamento; contribuir com os profissionais no

planejamento, execução e avaliação da assistência prestada; e garantir uma política de saúde eficaz para o controle da HA, nos diferentes níveis de complexidade (DANIEL; VEIGA, 2013).

Observa-se que o indivíduo que não tem esclarecimentos sobre sua real situação de saúde, causas e consequências do tratamento e importância da adesão ao mesmo, possivelmente terá o tratamento anti-hipertensivo interrompido ou mesmo abandonado. As orientações que são fornecidas aos pacientes pelo profissional de saúde devem ser passadas da forma mais clara possível para que o entendimento aconteça, bem como as mesmas devem estar conectadas com a vida da pessoa e a vivência que ela tem com a HAS, de forma específica e personalizada. Dessa forma o paciente se sentirá mais envolvido no seu tratamento e consequentemente terá uma melhoria na sua qualidade de vida. Da mesma forma, o comprometimento da equipe de saúde e a melhoria do acesso aos serviços de saúde também são fatores primordiais para o sucesso do tratamento.

Conclusão

Diante dos dados coletados, conclui-se que houve associação entre alguns fatores de risco cardiovascular e a adesão terapêutica de pacientes com hipertensão acompanhados na Estratégia Saúde da Família. Destacam-se hábitos alimentares inadequados, como o consumo de sal e gordura animal e/ou vegetal na alimentação diária, uso de cigarro e a falta da prática de atividades físicas regulares, o que contribuiu para a identificação de alterações na circunferência abdominal, índice de massa corporal e valores tensionais, o que, consequentemente, provocou redução dos índices de adesão à terapêutica da hipertensão arterial. A quantidade de drogas ingeridas diariamente pelos pacientes também apresentaram associação com a adesão terapêutica.

A identificação e o conhecimento dos fatores que influenciam na adesão é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de saúde pública na prevenção primária, visando à redução da morbimortalidade por esses problemas.

Em se tratando da assistência prestada pelos profissionais de Enfermagem, que atuam de forma direta e contínua no cuidado a estes pacientes, é necessário que haja uma verificação das estratégias utilizadas para obter adesão dos pacientes ao tratamento, partindo do princípio que a promoção da saúde e prevenção de agravos são peças fundamentais para a saúde dos indivíduos e melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

Com a realização da pesquisa, a detecção precoce de pessoas com hipertensão arterial e baixos índices de adesão terapêutica foi sendo diagnosticada. Naqueles pacientes, naqueles em que foi detectado problema na adesão terapêutica muito baixo e/ou alterações importantes nos valores de pressão arterial ou outros índices, o enfermeiro da unidade à qual o paciente está vinculado foi comunicado prontamente, para as devidas providências e encaminhamento ao médico da Unidade Básica de Saúde ou outros serviços, caso necessário.

Após esta consolidação dos resultados, as equipes de saúde de cada unidade foram informadas sobre em quais pontos seus pacientes estão com falhas na adesão e pode planejar e executar intervenções de enfermagem e de toda a equipe que possibilitem à adesão terapêutica dos pacientes com hipertensão arterial.

Neste aspecto, o grupo de alunos e pesquisadores da Universidade Regional do Cariri está auxiliando as equipes de saúde a desenvolverem ações educativas grupais, tanto para os próprios pacientes com problemas na adesão, como para a população em geral que busca atendimento nestas unidades, como para crianças e adolescentes de escolas municipais das áreas adstritas às unidades de saúde, visando a prevenção e agravos relacionados à saúde cardiovascular.

A Secretaria Municipal de saúde também está sendo informada de todos os dados encontrados, para que estes possam servir de base para o desenvolvimento de indicadores de avaliação da qualidade da assistência da Estratégia Saúde da Família do Crato aos pacientes com hipertensão arterial, visto que ao ampliar o conhecimento sobre adesão terapêutica e em que aspectos há falhas, ou ainda, a que dimensões (se ao próprio paciente, se por conta da doença ou tratamento em si, aos cuidadores ou por conta de problemas no sistema de saúde) essas falhas estão vinculadas, pode-se direcionar as ações preventivas no controle das complicações associadas à hipertensão arterial.

Referências

- ALFONSO, L. M.; VEA, H. D. B.; ÁBALO, J. A. G. Validación del cuestionario MBG (Martín-Bayarre-Grau) para evaluar la adherencia terapéutica en hipertensión arterial. **Rev. cub. salud publica.** v. 34, n. 1. 2008. Disponível em: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol34_1_08/spu12108.htm
- ALVES, M. C. B. et al. A qualidade de vida de pacientes hipertensos em uma estratégia saúde da família, Ananindeua – Pará. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde** v.4, n. 1, p.1659-1671, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial.** Brasília: Ministério da Saúde, 2013a. 128p. (Cadernos de Atenção Básica, n. 37).
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012.** Conselho Nacional de Saúde. Brasília: 2013b.
- CARVALHO, A. L. M. et al. Adesão ao tratamento medicamentoso em usuários cadastrados no Programa Hiperdia no município de Teresina (PI). **Ciência & Saúde Coletiva.** v. 17,n.7, p.1885-1892, 2012.
- CAVALARI, E. et al. Adesão ao tratamento: Estudo entre portadores de hipertensão arterial em seguimento ambulatorial. Rio de Janeiro. **Rev. enferm. UERJ.** v. 20, n. 1, p. 67-72, jan/mar, 2012.
- CIPULLO, J. P. et al. Prevalência e fatores de risco para hipertensão em uma população urbana brasileira. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v. 94, n.4, p.519-526, 2010.
- COSTA, F. B. C.; OLIVEIRA, C. J.; ARAUJO, T. L. Intervenções de enfermagem a portadores de hipertensão arterial: análise documental. **Rev. Enf. UERJ,** 2008; 16: 74-9.
- DANIEL, A. C. Q. G.; VEIGA, E. V. Fatores que interferem na adesão terapêutica medicamentosa em hipertensos. **Rev. Einstein.** v. 11, n. 3, p.331-7, 2013
- DATASUS. Ministério da Saúde. **Informações de Saúde.** Acesso em 31 de julho de 2012. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?siab/cnv>

- DIRETRIZES Brasileiras de Hipertensão Arterial, VI. **Rev. Bras. Hipertens.** v. 7, n. 1, 2010.
- FALCÃO, L. M. **Cuidado à pessoas com hipertensão arterial: fundamentação no sistema interpessoal de King.** 2007. Dissertação (Mestrado em Cuidados Clínicos em Saúde). Centro de Ciências da Saúde. Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza, 115f.
- FONSECA, F. C. A. et al. A influência de fatores emocionais sobre a hipertensão arterial. **J Bras Psiquiatr.** v. 58, n.2, p.128-134, 2009.
- GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa.** 5. ed. São Paulo: Atlas, 2010.
- GIROTO, E. et al. Adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico e fatores associados na atenção primária da hipertensão arterial. **Rev. Ciência & Saúde Coletiva,** v. 18, n. 6, p. 1763- 1772, 2013.
- GREZZANA, G. B.; STEIN, A. T.; PELLANDA, L. C. Adesão ao tratamento e controle da pressão arterial por meio da monitorização ambulatorial de 24 horas. **Arq. Bras. Cardiol.** v.100, n. 4, p. 355-361, 2013.
- GUEDES, N. G. et al. Revisão do diagnóstico de enfermagem *estilo de vida sedentário* em pessoas com hipertensão arterial: análise conceitual. **Rev. Esc. Enferm. USP.** v. 47, n. 3, p. 742-9, 2013.
- GUSMÃO, J. L.; MION JUNIOR, D. Adesão ao tratamento-conceito. **Rev Bras Hipertens.** v. 13, n. 1, p. 23-25, 2006.
- MACHADO, M. C.; PIRES, C. G. S.; LOBÃO, W. M. Concepções dos hipertensos sobre os fatores de risco para a doença. **Ciência & Saúde Coletiva,** v.17,n.5.2012.
- MARTINS, M. S. A. S.; FERREIRA, G. V. Hipertensão arterial e estilo de vida em Sinop, Município da Amazônia Legal. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v. 94, n.5, p.639-644, 2010.
- NASCIMENTO, A. C. G. et al. Características da adesão terapêutica em pessoas com hipertensão arterial e identificação do diagnóstico de enfermagem “Falta de Adesão” na Atenção Primária. **Rev. APS,** v. 16, n. 4, p. 365-377, 2013
- OLIVEIRA, C. J. **Idosos em tratamento farmacológico anti-hipertensivo: parâmetros para o cuidado clínico de Enfermagem.**2007. Dissertação (Mestrado em Cuidados Clínicos em Saúde). Centro de Ciências da Saúde. Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza, 128f.
- OLIVEIRA, C. J. **Revisão do diagnóstico de enfermagem “Falta de Adesão” em pessoas com hipertensão arterial.**2011. Tese (Doutorado em Enfermagem). Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 246f.
- OLIVEIRA, C. J.; MOREIRA, T. M. M. Caracterização do tratamento não-farmacológico de idosos portadores de hipertensão arterial. **Rev Rene.** v.11, n.1, p.76-85, 2010.
- PIERIN, A. M. G. et al. Controle da hipertensão arterial e fatores associados na atenção primária em Unidades Básicas de Saúde localizadas na Região Oeste da cidade de São Paulo. **Ciência & Saúde Coletiva,** v.16, n. 1, p. 1389-1400, 2011.
- POLIT, D. F.; BECK, C. T. **Fundamentos de Pesquisa em Enfermagem: métodos, avaliação e utilização.** 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.
- REINERS, A. A. O. et al. Adesão ao tratamento de hipertensos da atenção básica. **Rev. Cienc. Cuid. Saude,** v. 11, n. 3, p. 581-587, jul/set, 2012

- RIBEIRO, A. G. et al. Hipertensão arterial e orientação domiciliar: o papel estratégico da saúde da família. **Rev. Nutr., Campinas**, v. 25, n. 2. 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rn/v25n2/09.pdf>>. Acessado em: 22 de Agosto de 2013.
- SANTOS, M. V. R. et al. Adesão ao tratamento anti-hipertensivo: conceitos, aferição e estratégias inovadoras de abordagem. **Rev. Bras. Clin. Med**, São Paulo. v. 11, n. 1, p 55-61, jan/mar, 2013
- SBC Sociedade Brasileira de Cardiologia. Teste o seu coração. Rio de Janeiro. 2014. Disponível em: <<http://prevencao.cardiol.br/testes/>>. Acesso em 12 de fevereiro de 2014.
- SILVA, C. S. **Análise da dimensão adesão/vínculo dos hipertensos com níveis pressóricos não controlados nas unidades de saúde da família do município de João pessoa**. 2011. 118f. Dissertação (Mestrado em Modelos de Decisão e Saúde). Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2011.
- SILVA, C. S. et al. Controle pressórico e adesão/ vínculo em hipertensos usuários da atenção primária á saúde. **Rev. Esc. Enferm. USP**. v. 47, n. 3, p. 584-90, 2013.
- SILVA, M. E. D. C. **Representações sociais da hipertensão arterial elaboradas por portadoras e profissionais de saúde: uma contribuição para enfermagem**. Teresina. 2010. Dissertação (Mestrado em Enfermagem). 153p. Universidade Federal do Piauí.
- VERAS, R. F. S.; OLIVEIRA, J. S. Aspectos sócio-demográficos que influenciam na adesão ao tratamento anti-hipertensivo. **Rev. Rene**. Fortaleza, v. 10, n. 3. 2009.

ISOLAMENTO E GENOTIPAGEM DE CEPAS DE *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* ISOLADAS DE PACIENTES DO HOSPITAL HAROLDO JUAÇABA DO INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ.

Cecília Leite Costa, Carlos Quesada-Gómez, Rafael H. González, Markus A. Gifoni, Ronaldo A. Ribeiro, Cibele B. Mano de Carvalho, Gerly Anne de Castro Brito¹

Resumo

Clostridium difficile é um bacilo Gram positivo, anaeróbio estrito, formador de esporos e produtor de toxinas. Atualmente, representa a principal causa de diarreia hospitalar associada ao uso de antibióticos. Pacientes oncológicos são um dos principais grupos de risco para infecção por *C. difficile* (CDI), visto que o uso de agentes quimioterápicos pode alterar a mucosa intestinal. Além disso, estes pacientes normalmente são imunodeprimidos e frequentemente utilizam antibióticos de largo espectro. Tendo em vista a patogenicidade do *C. difficile* e a importância da doença induzida por essa bactéria em ambiente hospitalar este estudo visou determinar a incidência e caracterização fenotípica e genotípica de cepas de *C. difficile* isoladas de pacientes oncológicos internados do Hospital Haroldo Juaçaba, Fortaleza, Ceará. Durante o período de 12 meses (maio/2013 a maio/2014) foram coletadas 41 amostras de fezes diarreicas. Toxinas A e/ou B foram detectadas a partir das fezes por meio de um kit de detecção comercial ELISA. Em seguida, as amostras foram cultivadas em Agar Cicloserina, Cefoxitina, Frutose (CCFA) e incubadas em anaerobiose. As cepas isoladas foram processadas e realizadas identificação fenotípica e análise de detecção dos genes das toxinas e do fragmento do gene *tpi* (identificação definitiva) por PCR convencional. A sensibilidade das cepas isoladas a 12 antimicrobianos foi determinada por meio de *E-test*. Também foi realizado a genotipagem das cepas por meio da análise molecular PFGE. 46,3% (19/41) das amostras foram positivas para presença das toxinas A/B por ELISA e/ou cultura do *C. difficile*. Dessas amostras, foram isolados *C. difficile* de três amostras (15,8% - 3/19). Em todos os isolados foram detectados os genes *tpi*, *tcdA* e *tcdB*. O domínio de ligação da toxina binária (*cdtB*) não foi detectado assim como também não foram observadas deleções no gene *tcdC* nos isolados. Todas as cepas apresentaram o mesmo genótipo, NAP4. Com relação à sensibilidade das cepas aos antimicrobianos foi verificado resistência a dois ou mais antimicrobianos (azitromicina, tetraciclina, ciprofloxacina, levofloxacina, ceftriaxona e cefotaxima). 57,9% (11/19) faziam uso de antibióticos e quimioterápicos. Este trabalho descreveu a incidência de CDI em pacientes oncológicos, e evidenciou pela primeira vez a presença de *C. difficile*

Coordenadora do Projeto, Doutorado em Farmacologia – UFC e Pós Doutorado na University of Virginia. Professor Titular UFC, Departamento de Morfologia/Faculdade de Medicina da UFC. Rua Delmiro de Farias, s/n, Bairro Rodolfo Teófilo, Fortaleza,

CE, CEP: 60416-030, Fone 85 33668471, FAX: 85 33668494 Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8991062042568398>, e-mail: gerlybrito@hotmail.com em casos associados a comunidade (CA-CDI) nesses pacientes no Brasil, ressaltando a importância do estudo dessa bactéria para a compreensão da situação epidemiológica dessa infecção e de sua dispersão entre unidades hospitalares brasileiras.

Palavras-chave: *Clostridium difficile*; CDI; Diarreia; Pacientes oncológicos.

Introdução

Clostridium difficile é um bacilo Gram positivo anaeróbio estrito, formador de esporos e produtor de toxinas (KHAN *et al*, 2012). Foi isolado pela primeira vez em 1935 e a partir da década de 1970 foi identificado como o agente etiológico da colite pseudomembranosa. Entretanto, estudos têm relatado que infecções por *C. difficile* podem variar desde a forma assintomática à limitada diarreia leve e aquosa, a colite pseudomembranosa, colite fulminante e morte (RUPNIK; WILCOX; GERDING, 2009).

Atualmente, infecções por *C. difficile* (CDI – *Clostridium difficile* infection) representam a causa mais importante de diarreia hospitalar associada ao uso de antibióticos, com uma crescente incidência de mais de 250 mil casos/ano e com um gasto anual estimado em 3,5 bilhões de dólares nos EUA (DUBBERKE; WERTHEIMER, 2009; McGLONE *et al*, 2012).

Na Europa a incidência de *C. difficile* em pacientes hospitalizados varia de cerca de 6% em países como França e Bélgica a 20% na Eslovênia e Bulgária (BAUER *et al.*, 2011). Já na América Latina alguns países como Brasil, Argentina, Chile e México apresentam esses percentuais bem elevados comparados aos da Europa, aproximadamente 45% em um estudo no Brasil (MARCON; GAMBA; VIANNA, 2006). Na Costa Rica esses percentuais, segundo alguns estudos, já atingiram cerca de 30% (ZUMBADO-SALAS *et al.*, 2008; BALASSIANO *et al*, 2012).

Alguns fatores predisponentes estão envolvidos no desenvolvimento das CDI como o desequilíbrio da microbiota intestinal normal causado geralmente pelo uso de antibióticos de largo espectro, exposição ao *C. difficile* que ocorre habitualmente no ambiente hospitalar e condições de risco do hospedeiro principalmente, idosos e imunodeprimidos (RUPNIK; WILCOX; GERDING, 2009; PREDRAG *et al*, 2012).

Diversos fatores de virulência do *C. difficile* contribuem para a colonização e o desenvolvimento de infecção, como flagelos, enzimas proteolíticas, esporos e resistência a antibióticos, mas o principal e mais estudado fator de virulência são as toxinas produzidas por algumas cepas (RUPNIK; WILCOX; GERDING, 2009; KHANNA; PARDI, 2012).

A maioria das cepas toxigênicas do *C. difficile* produzem ambas as toxinas, toxina A, uma enterotoxina, e a toxina B, uma potente citotoxina (CARROLL; BARTLETT, 2011).

Além da produção de toxinas A e B, algumas cepas de *C. difficile* podem produzir uma terceira toxina chamada toxina binária CDT (ADP-ribosiltransferase específico para actina) (CARROLL; BARTLETT, 2011).

Evidências mostram que o surgimento de uma nova cepa hipervirulenta, caracterizada como pulstipo NAP1 (*North American Pulsotype I*) ou BI (*Restriction enzyme a analysis type*) ou PCR ribotipo 027 (NAP1/BI/027), está ligado ao aumento da incidência e da gravidade de infecções por *C. difficile* (McDONALD *et al*, 2005; WARNY *et al*, 2005).

Essa cepa tem sido identificada em diversos países, sendo os primeiros os Estados Unidos e Canadá (McDONALD *et al*, 2005; WARNY *et al*, 2005). Várias características encontradas em NAP1/BI/027 podem contribuir para sua hipervirulência, incluindo polimorfismos no gene regulador negativo, *tcdC*, aumentando a produção das toxinas A e B, presença dos genes que codificam a toxina binária (*ctdAe ctdb*) e elevado nível de resistência a fluoroquinolonas (McDONALD *et al*, 2005; WARNY *et al*, 2005). Além disso, recentes análises comparativas do genoma inteiro da NAP1/BI/027 têm demonstrado uma série de rearranjos genéticos. Esses múltiplos mecanismos que *C. difficile* tem para modificar o seu conteúdo genético podem oferecer novas pistas sobre por que NAP1/BI/027 surgiu como um esforço global dominante (LESSA; GOULD; MCDONALD, 2012).

Esses múltiplos mecanismos e características das cepas de *C. difficile* fazem com que a incidência e a resistência das CDI em ambientes hospitalares sejam crescentes. Pacientes oncológicos são um dos grupos de risco a este tipo de infecção exigindo bastante atenção, visto que o uso de agentes quimioterápicos pode alterar a mucosa intestinal e provavelmente este é o fator mais importante que predispõe a CDI nesses pacientes. Além disso, esses pacientes são normalmente imunodeprimidos e frequentemente utilizam antibióticos de largo espectro, o que pode agravar o seu estado geral e comprometer a resposta à quimioterapia, constituindo risco de morte (KHAN *et al*, 2012).

Tendo em vista a patogenicidade do *C. difficile* e o papel dessa infecção na morbimortalidade em ambiente hospitalar, especialmente em pacientes imunossuprimidos, é evidenciada a importância de realizar um estudo aprofundado sobre a incidência e caracterização de cepas de *C. difficile* em pacientes com câncer de um hospital terciário de Fortaleza, permitindo um maior conhecimento da situação epidemiológica desta infecção e assim contribuir com a melhoria da qualidade de atenção a saúde no Estado do Ceará.

Materiais e Métodos

Delineamento do estudo

Este é um estudo prospectivo, analítico e transversal, que foi realizado em um hospital de atendimento de pacientes com fator de risco para a doença associada ao *Clostridium difficile*. Os pacientes foram identificados clinicamente pela equipe médica do hospital e foram aplicados Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Questionário para o paciente participar do estudo. Esse estudo faz parte do projeto intitulado “Isolamento, genotipagem e estudo comparativo da virulência de cepas de *Clostridium difficile* em pacientes do Hospital Haroldo Juaçaba do Instituto do Câncer do Ceará” submetido e aprovado pelo comitê de ética do Instituto do Câncer do Ceará e financiado pela

FUNCAP, nº de processo 12535679-0, referente a Chamada 03/2012 Pesquisa para o SUS: gestão compartilhada em saúde PPSUS-REDE-MS/CNPq/FUNCAP/SESA.

Local de realização

O Hospital Haroldo Juaçaba é a primeira instituição filantrópica do Estado a receber Certificação Nível 1 de Acreditação Hospitalar emitido pela Organização Nacional de Acreditação – ONA. Esse hospital realiza por mês cerca de 20.000 atendimentos, dos quais aproximadamente 70% são prestados a pacientes provenientes do Sistema Único de Saúde (SUS). Possui em sua estrutura 115 leitos e recebe aproximadamente 6.000 internações clínicas e cirúrgicas (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ, 2014).

O processamento das amostras, com posterior isolamento e identificação bacteriana, foi realizado no Laboratório de Bacteriologia, Centro de Biomedicina da Faculdade de Medicina (UFC). As detecções dos genes do *C. difficile* e das toxinas foram executadas no Centro de Investigação em Enfermidades Tropicais e no Laboratório de Investigación en Bacteriología Anaerobia da Faculdade de Microbiologia na Universidad da Costa Rica.

Crítérios de inclusão e coleta dos espécimes clínicos

A coleta dos espécimes clínicos foi realizada no Hospital Haroldo Juaçaba do Instituto do Câncer do Ceará, durante o período de 12 meses (maio de 2013 a maio de 2014).

As amostras fecais diarreicas foram coletadas de pacientes hospitalizados, acima de 18 anos de idade, com câncer, que fizeram uso de quimioterápicos ou antibióticos nas últimas oito semanas antes do início do quadro diarreico. Pacientes com enteropatia causadora de diarreia crônica, doença inflamatória intestinal, síndrome do intestino curto foram excluídos da pesquisa assim como qualquer condição médica que pudesse comprometer a capacidade do paciente de participar do estudo.

Como critério para paciente com diarreia foi definido como três ou mais evacuações de fezes não formadas em 24 horas ou em menos horas consecutivas (COHEN *et al*, 2010).

A coleta foi realizada a partir da evacuação espontânea de qualquer horário do dia, dentro de um frasco de coleta estéril com boca larga e uma tampa bem ajustada. A amostra foi transportada em um recipiente com gelo. O tempo decorrido entre a coleta e a sementeira não excedeu a seis horas ou então a amostra foi congelada a – 20 °C e analisada dentro de um prazo máximo de dois meses.

Deteção de toxinas de *Clostridium difficile* em amostras fecais

Toxinas A/B foram detectadas em amostras de fezes diarreicas através do kit de detecção comercial ProSpecT™ *Clostridium difficile* Toxin A/B Microplate (Remel®, Lenexa, KS, USA), seguindo as recomendações do fabricante.

Exames parasitológico e bacteriológico em amostras fecais

Os exames parasitológico e bacteriológico foram realizados nas amostras de fezes positivas para *C. difficile*.

No exame parasitológico foram utilizados os métodos direto e Lutz para pesquisa de protozoários e helmintos (KONEMAN *et al*, 2008). No exame bacteriológico, a amostra foi inoculada diretamente em placas de ágar MacConkey para isolamento de bactérias entéricas. As placas foram incubadas a 37 °C durante 24-48 horas. As colônias suspeitas foram identificadas por meio de coloração de Gram e provas bioquímicas (KONEMAN *et al*, 2008).

Isolamento de *Clostridium difficile* a partir de amostras fecais

Antes do cultivo das amostras fecais, as amostras passaram por um tratamento de choque com álcool. Em seguida as fezes foram deixadas em repouso por 35 minutos à temperatura ambiente e então foram centrifugadas a 3.500 rpm por 5 minutos. O sobrenadante (álcool) foi descartado e o *pellet* semeado em placa de Petri contendo o meio CCFA (OXOID®) por meio de um *swab*. Em seguida as placas foram incubadas em anaerobiose por 72 horas a 37 °C. Para obtenção de anaerobiose foi utilizada jarra de anaerobiose (DIFCO®/OXOID®) e envelope gerador de anaerobiose (PROBAC®/OXOID®). Após a incubação as colônias características crescidas no CCFA foram examinadas (ALFA *et al*, 2000; MILLER *et al*, 2010; QUESADA-GÓMEZ *et al*, 2010). Todas as amostras fezes foram congeladas a -20 °C.

Identificação presuntiva dos isolados de *C. difficile*

Colônias suspeitas foram cultivadas no meio de cultura agar Brucella suplementado com vitamina K (1 µg/mL) e 5% de sangue lisado de carneiro (BAK) e em 5 mL de caldo BHI suplementado com a mesma quantidade de vitamina K e hemina (5 µg/mL, Sigma®), ambos foram incubados em anaerobiose por 72 horas a 37 °C. As colônias crescidas em agar BAK foram submetidas à prova de tolerância ao oxigênio, coloração de Gram e detecção de fluorescência em luz UV (MILLER *et al*, 2010).

Também foi realizado o teste rápido de aglutinação em látex, que detecta especificamente a proteína glutamato-desidrogenase de *C. difficile* (*C. difficile* Test Kit® da Oxoid®), seguindo as recomendações do fabricante.

Identificação definitiva dos isolados de *C. difficile*

As cepas isoladas a partir do meio BAK foram identificadas mediante provas bioquímicas comerciais (RapID™ ANA II System, Remel®). Além disso, a sua identificação foi confirmada pela detecção de um fragmento do gene *tpi* exclusivo de *C. difficile* (triose fosfato isomerase) por PCR, com os iniciadores e as condições descritas (KATO *et al*, 1991; SPIAGLIA *et al*, 2004; QUESADA-GÓMEZ *et al*, 2010).

Extração do DNA genômico bacteriano de *C. difficile*

O DNA genômico foi extraído de cada cepa previamente cultivadas em caldo BHI suplementado com vitamina K (1 µg/mL, Sigma®) e hemina (5 µg/mL, Sigma®). As

cepas foram incubadas por 12 a 18 horas, a 37 °C e sob condições anaeróbias. A extração foi realizada por meio do kit InstaGene Matrix® (BioRad®) seguindo as recomendações do fabricante e segundo descrito em Miller *et al* (2010) e Quesada-Gómez *et al* (2010).

Deteção de genes das toxinas (*tcdA*, *tcdB*, *cdtB* e *tcdC*)

A determinação da presença de fragmentos dos genes das toxinas A (*tcdA*), toxina B (*tcdB*), domínio de ligação da toxina binária (*cdtB*) e o potencial regulador negativo do PaLoc (*tcdC*) foi realizada por meio de PCR Multiplex. O protocolo, iniciadores e as condições utilizadas foram as descritas na literatura (KATO *et al*, 1991; SPIGAGLIA *et al*, 2004; QUESADA-GÓMEZ *et al*, 2010).

Os controles positivos de amplificação foram as seguintes cepas: uma cepa hipervirulenta NAP1 (*tcdA*+, *tcdB*+, deleção 18 pb em *tcdC*, *cdtB*+), NAP7 (*tcdA*-, *tcdB*+, deleção > 18 pb em *tcdC*, *cdtB*+) e uma cepa que apresentasse somente a toxina B (*tcdA*-, *tcdB*+, sem deleção no *tcdC*, *cdtB*-).

Tipificação mediante eletroforese de campo pulsado (PFGE - Pulsed-field Gel Electrophoresis)

O padrão de macrorestrição foi determinado por meio da digestão do genoma com a enzima de restrição *Sma*I, obtido pelo equipamento PFGE, para cada um dos isolados de *C. difficile* de acordo com o método descrito (ALFA *et al*, 2000; QUESADA-GÓMEZ *et al*, 2010).

As imagens dos géis foram analisadas com software BioNumerics® (Applied Maths®) e com o banco de dados do National Microbiology Laboratory (NML), Winnipeg, Manitoba, Canadá. Com isso, o genótipo foi determinado e dado uma designação "NAP" para cada cepa em estudo.

Como um controle do tamanho dos fragmentos de DNA foi utilizado a cepa *Salmonella* serovar Braenderup H9812, estabelecida para esta metodologia, com uma digestão enzimática com *Xba*I (Roche®) durante 18-24 horas a 37 °C (Roche®) (ALFA *et al*, 2000; QUESADA-GÓMEZ *et al*, 2010).

Teste de sensibilidade a antimicrobianos

A concentração inibitória mínima (CIM) de clindamicina, levofloxacina, ciprofloxacina, moxifloxacina, rifampicina, cefotaxima, metronidazol, cloranfenicol, ceftriaxona, tetraciclina, vancomicina e azitromicina para *C. difficile* foi determinada por meio de *E-test* (bioMérieux®) em agar Brucella suplementado com 5% sangue de carneiro, hemina (5 µg/mL), e vitamina K (1 µg/mL). Os pontos de corte utilizados foram os descritos no CLSI (2012). O controle utilizado foi a cepa *C. difficile* ATCC® 700057.

Correlação entre os dados clínicos e os resultados bacteriológicos

Os dados clínicos, obtidos por meio do questionário, foram correlacionados com os resultados bacteriológicos. Os dados utilizados foram: sexo, idade, febre, leucócitos, creatinina, quimioterápicos e antibióticos utilizados (tipos e quantidade).

Análise estatística dos dados

A análise descritiva das características dos pacientes foi realizada utilizando para as variáveis contínuas, médias, e para as variáveis categóricas, frequências e teste do Qui-quadrado. Análises uni e multivariadas foram utilizadas para corrigir eventuais desvios causados pela interdependência das variáveis e para eliminar potenciais fatores de confundimento. O nível de significância adotado na comparação das variáveis nas análises uni e multivariadas foi o valor de erro de primeira ordem inferior a 5% ($p < 0,05$).

Todas as análises estatísticas do estudo foram realizadas utilizando o software IBM® SPSS® Statistics 20.

Resultados e Discussão

Durante o período de estudo (2013-2014), foram coletadas um total de 41 amostras de fezes diarreicas de pacientes internados no Hospital Haroldo Juaçaba.

46,3% (19/41) das amostras foram positivas para presença das toxinas A/B por ELISA e/ou cultura do *C. difficile*. Foram obtidos três isolamentos de *C. difficile* (15,8% - 3/19), sendo um isolado das amostras positivas para detecção de toxinas e dois isolados de amostras que tiveram resultados negativos quanto à presença de toxinas.

Todas as 19 amostras de fezes positivas para presença de *C. difficile* foram submetidas aos exames parasitológico e bacteriológico. No entanto, em nenhuma amostra foi detectado outro patógeno.

No presente estudo foi encontrada uma incidência de CDI maior do que as relatadas em demais estudos com pacientes oncológicos no Mundo. No Brasil, os trabalhos de Balassiano e colaboradores (2012), Secco e colaboradores (2014), Pires e colaboradores (2014) detectaram uma incidência de CDI variando de 6,8% a 44,7%, percentuais menores que o obtido nesse estudo. Esse achado pode ser explicado pelo fato dos pacientes desse estudo apresentarem diversos fatores de risco para CDI, como o uso de quimioterápicos e antibióticos, hospitalização prolongada e serem imunossuprimidos (COHEN *et al*, 2010; FREEMAN *et al*, 2010).

Dos 41 pacientes do estudo, 23 (56,1%) eram mulheres, com média de idade de 58 anos. Os pacientes com CDI também apresentaram uma maior predominância do sexo feminino (63,2%) e com idade média de 56 anos. As idades dos pacientes variaram de 28 a 84 anos, com predominância de idosos, conforme detalha a Tabela 1.

Tabela 1 – Faixa etária dos pacientes estudados do Hospital Haroldo Juaçaba, Fortaleza, Ceará (2013-2014).

Faixa etária	Amostragem Total		Amostragem Positiva	
	Frequência	Porcentagem (%)	Frequência	Porcentagem (%)
18-38 anos	6	14,6	3	15,8

39-59 anos	12	29,3	7	36,8
60-80 anos	21	51,2	8	42,1
81-101 anos	2	4,9	1	5,3
Total	41	100,0	19	100,0

Não foram observadas diferenças significativas entre a faixa etária e sexo da amostragem total e positiva quando comparadas por meio da análise do teste do Qui-quadrado ($p>0.05$).

Os pacientes identificados com CDI nessa pesquisa foram predominantemente idosos e mulheres. O fato de o gênero feminino predominar também pode estar relacionado à elevada incidência de câncer de mama. O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres, respondendo por 22% dos casos novos a cada ano. No Brasil, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada tardiamente (INCA, 2014). A idade avançada é um importante fator de risco para CDI. As possíveis razões para a associação entre idade e CDI provavelmente são a diminuição da resposta imunológica, aumento de comorbidades, aumento da exposição a agentes antibacterianos e ao ambiente hospitalar (COHEN *et al*, 2010; DePESTEL; ARONOFF, 2013; KRISHNA *et al*, 2013).

As cepas isoladas foram processadas e realizadas análises de detecção dos genes das toxinas e do fragmento do gene *tpi* (identificação definitiva), e em todos os isolados foram detectados os genes *tpi*, *tcdA* e *tcdB*. O domínio de ligação da toxina binária (*cdtB*) não foi detectado assim como também não foram observadas deleções no gene *tcdC* nos isolados. A caracterização desses isolados foi detalhada na Tabela 2.

Tabela 2 – Caracterização das cepas de *C. difficile* isoladas de pacientes internados no Hospital Haroldo Juacaba, Fortaleza, Ceará (2013-2014).

Identificação dos isolados	Perfil toxigênico	Pulsotipo	CIM*					Período de isolamento
			AZI	CIP	CTX	LEV	TET	
ICC-01 feminino, 68, CA de reto	<i>tcdA+</i> , <i>tcdB+</i> , <i>cdtB-</i> , sem deleções <i>tcdC</i>	NAP4	>256	25	1.5	4	128	Maio 2013
ICC-05 masculino, 63, CA de bexiga	<i>tcdA+</i> , <i>tcdB+</i> , <i>cdtB-</i> , sem deleções <i>tcdC</i>	NAP4	0.75	>32	>32	4	0.125	Junho 2013
ICC-14 feminino, 37, Linfoma de Burkitt	<i>tcdA+</i> , <i>tcdB+</i> , <i>cdtB-</i> , sem deleções <i>tcdC</i>	NAP4	0.25	2	>32	3	8	Agosto 2013

CA – câncer

Perfil toxigênico – *tcdA* (enteroxina TcdA), *tcdB* (enterotoxina TcdB), *cdtB* (domínio de ligação da toxina binária) e *tcdC* (gene regulador negativo que controla a produção de TcdA e TcdB).

Breakpoints de acordo com CLSI (2012): AZI=azitromicina (16 µg/mL), CIP=ciprofloxacina (≥8 µg/mL), CTX=ceftriaxona (≥64 µg/mL), LEV=levofloxacina (≥4 µg/mL), TET=tetraciclina (≥16 µg/mL).

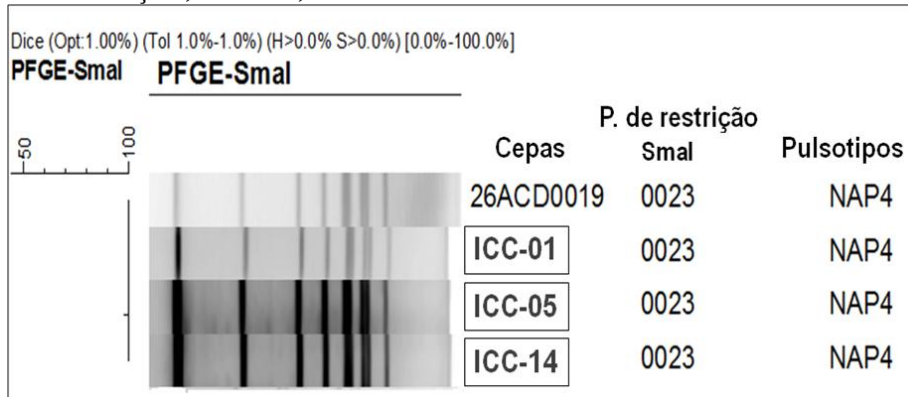
*Todas as cepas apresentaram CIM >32 µg/mL para cefotaxima.

Características epidemiológicas e clínicas de casos de CDI são fundamentais para investigações em surtos hospitalares. E a tipagem molecular é uma ferramenta importante para a compreensão de uma variedade de aspectos da epidemiologia de CDI, sendo a caracterização molecular de isolados essencial para a compreensão dos modos e locais de transmissão (COHEN *et al*, 2010; TENOVER *et al*, 2011).

A análise molecular PFGE revelou que os três isolados apresentam o mesmo genótipo, NAP4 (Tabela 2 e Figura 1).

NAP4 tem sido um genótipo comum para a CDI associada a ambientes hospitalares, embora tenha se tornado menos comum nos últimos anos, visto que na maioria dos estudos a cepa hipervirulenta, NAP1, tem sido a mais identificada (LIMBAGO *et al*, 2009; FREEMAN *et al*, 2010; SEE *et al*, 2014).

Figura 1 – Pulsotipos de *C. difficile* isolados de pacientes internados no Hospital Haroldo Juaçaba, Fortaleza, Ceará.



Com relação à sensibilidade aos antimicrobianos, foi verificado que as cepas foram sensíveis a cloranfenicol, clindamicina, moxifloxacina, rifampicina, vancomicina, metronidazol. A cepa ICC-01 apresentou multirresistência a cinco antimicrobianos (azitromicina, tetraciclina, ciprofloxacina, levofloxacina e cefotaxima), a ICC-05 a quatro antibióticos (ciprofloxacina, levofloxacina, ceftriaxona e cefotaxima) e a ICC-14 a dois (ceftriaxona e cefotaxima) (Tabela 2).

A exposição a antimicrobianos é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de CDI (DePESTEL; ARONOFF, 2013). As cepas isoladas nesse estudo apresentaram sensibilidade aos antibióticos de escolha para o tratamento dessa infecção, metronidazol e vancomicina, e resultados semelhantes foram relatados em outros estudos (BALASSIANO *et al*, 2010; RODRÍGUEZ-PARDO *et al*, 2013).

Várias classes de antimicrobianos aumentam o risco para o desenvolvimento de CDI comparativamente em relação a outras, como lincosaminas (clindamicina), cefalosporinas e fluoroquinolonas (BLONDEAU, 2009; CARROLL; BARTLETT, 2011; DESHPANDE *et al*, 2013).

Dos pacientes estudados, 73,1% (30/41), faziam uso de um ou mais antibióticos. Os antibióticos mais utilizados nos pacientes com diarreia e CDI eram Tazocin (Piperacilina + Tazobactam), Metronidazol, Bactrim F (Sulfametaxol + Trimetoprima) e Ciprofloxacina.

Oitenta e três por cento (34/41) dos pacientes estavam recebendo quimioterapia e 39% (16/41) faziam uso de radioterapia.

Os pacientes diagnosticados com CDI que faziam uso de antibióticos e quimioterápicos representavam 57,9% (11/19). Apenas 15,8% (3/19) não estavam recebendo quimioterapia. Os quimioterápicos mais utilizados foram ciclofosfamida, xeloda (capecitabina), 5-FU (5-fluorouracil) e taxol (paclitaxel).

O uso de quimioterápicos tem sido descrito como um fator de risco para o desenvolvimento de CDI, com ou sem o uso de antibióticos (KHAN *et al*, 2012). Esse fato pode justificar a presença, nesse estudo, de CDI em 21% (4/19) dos pacientes que não usavam antibiótico, mas estavam fazendo quimioterapia.

Os diagnósticos mais frequentes dos pacientes foram 22% (9/41) câncer de mama e 12,2% (5/41) câncer de cólon.

Todos os pacientes com CDI (19/19) apresentaram um quadro de anemia. 26% dos pacientes estavam com leucopenia e neutropenia e 37% de leucocitose e neutrofilia. 53% dos pacientes apresentaram linfopenia. Todos os pacientes apresentaram ureia dentro dos parâmetros e apenas um paciente apresentou a creatinina elevada. 32% dos pacientes apresentaram além da diarreia, febre.

Algumas comorbidades predis põe o desenvolvimento de casos graves de CDI (BLONDEAU, 2009). Câncer, doenças cardiovasculares, hipertensão, doenças respiratórias e renais e diabetes são as comorbidades mais relacionadas com o aumento de mortalidade em pacientes com CDI (WELFARE *et al*, 2011). E nesse estudo outras comorbidades relatadas entre os pacientes com CDI foram hipertensão (41,4%) e diabetes (13,8%). 17,2% (5/19) dos pacientes não apresentaram nenhuma comorbidade além de CDI e câncer.

A maioria dos casos de CDI é adquirida em hospitais ou instalações de cuidados de longo prazo, mas recentemente, casos de CDI associados à comunidade (CA-CDI) estão cada vez mais frequentes (DESHPANDE *et al*, 2013). Dados recentes sugerem que CA-CDI representam um terço de todos os casos de *C. difficile* (CHITNIS *et al*, 2013).

36,8% (7/19) dos pacientes deste estudo com CDI foram internados por sintomas de diarreia, indicando casos de CA-CDI e não de infecção hospitalar. A cepa isolada ICC-01, genótipo NAP4, é o primeiro caso de infecção adquirida na comunidade em pacientes oncológicos na América Latina.

Os casos de CA-CDI geralmente são menos graves do que os adquiridos em ambientes hospitalares, sendo frequentemente, limitados a uma diarreia leve e, assim apenas uma minoria dos pacientes procura assistência médica (CHITNIS *et al*, 2013).

No Brasil a infecção promovida pelo *C. difficile* é subnotificada, especialmente quanto à incidência de CDI, a disseminação do patógeno em hospitais e sua resistência a vários antibióticos (SECCO *et al*, 2014). Estudos e pesquisas sobre a epidemiologia dessa infecção tanto no ambiente hospitalar como na comunidade são necessários. A caracterização molecular das cepas de *C. difficile* circulantes é uma das principais medidas de vigilância necessária, a fim de informar estratégias de prevenção adicionais

às autoridades de saúde pública para evitar surtos de CDI no Brasil, principalmente em pacientes de risco como os pacientes com câncer.

Referências

- ALFA, M. J.; KABANI, A.; LYERLY, D., et al. Characterization of a toxin A-negative, toxin B-positive strain of *Clostridium difficile* responsible for a nosocomial outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Journal of Clinical Microbiology*. 38, p. 2706-2714, 2000.
- BALASSIANO, I. T.; DOS SANTOS-FILHO, J.; DE OLIVEIRA, M. P.; et al. An outbreak case of *Clostridium difficile*-associated diarrhea among elderly inpatients of an intensive care unit of a tertiary hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 68(4):449-55, 2010.
- BALASSIANO, I. T.; YATES, E. A.; DOMINGUES, R. M.; FERREIRA, E. O. *Clostridium difficile*: a problem of concern in developed countries and still a mystery in Latin America. *Journal of Medical Microbiology*. Feb;61(Pt 2):169-79, 2012.
- BAUER, M. P.; NOTERMANS, D. W.; VAN BENTHEM, B. H.; et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*. 377, p.63-73, 2011.
- BLONDEAU, J. M. What have we learned about antimicrobial use and the risks for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 63:238-42, 2009.
- CARROLL, K. C.; BARTLETT, J. G. Biology of *Clostridium difficile*: implications for epidemiology and diagnosis. *Annual Review of Microbiology*. 65:501-21, 2011.
- CHITNIS, A. S.; HOLZBAUER, S. M.; BELFLOWER, R. M.; et al. Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. *JAMA Internal Medicine*. 173(14):1359-67, 2013.
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. Approved Standard, 8th ed. CLSI M11-A8. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2012.
- COHEN, S. H.; GERDING, D. N.; JOHNSON, S.; KELLY, C. P.; LOO, V. G.; MCDONALD, L. C.; PEPIN, J.; WILCOX, M. H.; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 31:431-55, 2010.
- DePESTEL, D. D.; ARONOFF, D. M. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection. *Journal of Pharmacy Practice*. 26:464-75, 2013.
- DESHPANDE, A.; PASUPULETI, V.; THOTA, P.; et al. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 68:1951-61, 2013.
- DUBBERKE, E.R.; WERTHEIMER, A.I. Review of current literature on the economic burden of *Clostridium difficile* infection. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 30(1), p.57-66, 2009.

- FREEMAN, J.; BAUER, M. P.; BAINES, S. D.; et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clinical Microbiology Reviews*. 23:529-49, 2010.
- INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ (Fortaleza). História do Hospital Haroldo Juaçaba. Disponível em: <<http://www.hospcancer-icc.org.br/>>. Acesso em: 23 jul. 2014.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014.
- KATO, N.; OU, C-Y.; KATO, H.; BARTLEY, SL.; BROWN, V.K.; DOWELL, V.R.; UENO, L. Identification of toxigenic *Clostridium difficile* by the polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Microbiology*. 29, p. 33–37, 1991.
- KHAN, A.; RAZA, S.; BATUL, S.A.; KHAN, M.; AKSOY, T.; BAIG, M.A.; BERGER, B.J. The evolution of *Clostridium difficile* infection in cancer patients: epidemiology, pathophysiology, and guidelines for prevention and management. *Recent Patents on Anti-infective Drug Discovery*. Aug 1;7(2), p. 157-70, 2012.
- KHANNA, S.; PARDI, D. S. *Clostridium difficile* infection: new insights into management. *Mayo Clinic Proceedings*. 87:1106-17, 2012.
- KONEMAN, E.W.; WINN JR, W.; ALLEN, S.D.; et al. Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 1760p.
- KRISHNA, S. G.; ZHAO, W.; APEWOKIN, S. K.; et al. Risk factors, preemptive therapy, and antiperistaltic agents for *Clostridium difficile* infection in cancer patients. *Transplant Infectious Disease*. 15:493-501, 2013.
- LESSA, F. C.; GOULD, C. V.; MCDONALD, L. C. Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. *Clinical Infectious Diseases*. 55 Suppl 2:S65-70, 2012.
- LIMBAGO, B. M.; LONG, C. M.; THOMPSON, A. D.; et al. *Clostridium difficile* strains from community-associated infections. *Journal of Clinical Microbiology*. 47(9):3004-7, 2009.
- MARCON, A. P.; GAMBA, M. A.; VIANNA, L. A. Nosocomial diarrhea in the intensive care unit. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 10(6):384-9, 2006.
- MCDONALD, L.C.; KILLGORE, G.E.; THOMPSON, A.; et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine*. 8, p. 2433-2441, 2005.
- MCGLONE, S.M.; BAILEY, R.R.; ZIMMER, S.M.; POPOVICH, M.J.; TIAN, Y.; UFBERG, P.; MUDER, R.R.; LEE, B.Y. The economic burden of *Clostridium difficile*. *Clinical Microbiology and Infection*. 18, p.282-9, 2012.
- MILLER, M.; GRAVEL, D.; MULVEY, M.; TAYLOR, G.; BOYD, D.; SIMOR, A.; GARDAM, M.; MCGEER, A.; HUTCHINSON, J.; MOORE, D. Y.; KELLY, S. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in Canada: patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. *Clinical Infectious Diseases*. 50, p. 194–201, 2010.
- PIRES, R.N.; MONTEIRO, A. A.; CARNEIRO, L. C.; BAETHGEN, L. F.; TAVARES, R.; LINCHO, C. S.; PARK, S.; PERLIN, D.; RODRIGUES FILHO, E. M.; PASQUALOTTO, A. C. *Clostridium difficile* infection in Brazil: a neglected problem? *American Journal of Infection Control*. 42(4):459-60, 2014.
- PREDRAG, S.; BRANISLAVA, K.; MIODRAG, S.; BILJANA, M. S.; SUZANA, T.; NATASA, M. T.; TATJANA, B. Clinical importance and representation of toxigenic

and non-toxicogenic *Clostridium difficile* cultivated from stool samples of hospitalized patients. Brazilian Journal of Microbiology. p. 215 – 223, 2012.

QUESADA-GÓMEZ, C.; RODRÍGUEZ, C.; GAMBOA-CORONADO, M. M.; RODRÍGUEZ-CAVALLINI, E.; MULVEY, M.; VILLALOBOS-ZÚÑIGA, M.; BOZA-CORDERO, R. Emergence of *Clostridium difficile* NAP1 in Latin America. Journal of Clinical Microbiology. 48, p. 669-670, 2010.

RODRÍGUEZ-PARDO, D.; ALMIRANTE, B.; BARTOLOMÉ, R. M.; POMAR, V.; MIRELIS, B.; NAVARRO, F.; SORIANO, A.; SORLÍ, L.; MARTÍNEZ-MONTAUTI, J.; MOLINS, M. T.; LUNG, M.; VILA, J.; PAHISSA, A.; BARCELONA CLOSTRIDIUM DIFFICILE STUDY GROUP. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection and risk factors for unfavorable clinical outcomes: results of a hospital-based study in Barcelona, Spain. Journal of Clinical Microbiology. 51:1465-73, 2013.

RUPNIK, M.; WILCOX, M.H.; GERDING, D.N. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. Nature Reviews Microbiology. Jul;7(7), p. 526-36, 2009.

SECCO, D. A.; BALASSIANO, I. T.; BOENTE, R. F.; MIRANDA, K. R.; BRAZIER, J.; HALL, V.; DOS SANTOS-FILHO, J.; LOBO, L. A.; NOUÉR, S. A.; DOMINGUES, R. M. *Clostridium difficile* infection among immunocompromised patients in Rio de Janeiro, Brazil and detection of moxifloxacin resistance in a ribotype 014 strain. Anaerobe. Aug;28:85-9, 2014.

SPIGAGLIA, P.; MASTRANTONIO, P. Comparative analysis of *Clostridium difficile* clinical isolates belonging to different genetic lineages and time periods. Journal of Medical Microbiology. 53, p. 1129–1136, 2004.

SEE, I.; MU, Y.; COHEN, J.; BELDAVS, Z. G.; WINSTON, L. G.; DUMYATI, G.; HOLZBAUER, S.; DUNN, J.; FARLEY, M. M.; LYONS, C.; JOHNSTON, H.; PHIPPS, E.; PERLMUTTER, R.; ANDERSON, L.; GERDING, D. N.; LESSA, F. C. NAP1 strain type predicts outcomes from *Clostridium difficile* infection. Clinical Infectious Diseases. 58(10):1394-400, 2014.

TENOVER, F. C.; AKERLUND, T.; GERDING, D. N.; GOERING, R. V.; BOSTRÖM, T.; JONSSON, A. M.; WONG, E.; WORTMAN, A. T.; PERSING, D. H. Comparison of strain typing results for *Clostridium difficile* isolates from North America. Journal of Clinical Microbiology. 49(5):1831-7, 2011.

WARNY, M.; PEPIN, J.; FANG, A.; KILLGORE, G.; THOMPSON, A.; BRAZIER, J.; FROST, E.; MCDONALD, C. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet. 366: 1079-1084, 2005.

WELFARE, M. R.; LALAYIANNIS, L. C.; MARTIN, K. E.; CORBETT, S.; MARSHALL, B.; SARMA, J. B. Co-morbidities as predictors of mortality in *Clostridium difficile* infection and derivation of the ARC predictive score. Journal of Hospital Infection. 79(4):359-63, 2011.

ZUMBADO-SALAS, R.; GAMBOA-CORONADO, M. DEL M.; RODRÍGUEZ-CAVALLINI, E.; CHAVES-OLARTE, E. *Clostridium difficile* in adult patients with nosocomial diarrhea in a Costa Rica hospital. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 79, p. 164–165, 2008

O DIÁLOGO COMO INSTRUMENTO DE INTERVENÇÃO DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE NA RELAÇÃO COM PACIENTES²

Maria Izabel Santos Magalhães¹ (UFC); Claudiana Nogueira de Alencar (UECE)
Nádia Marques Gadelha (UFC); Claudênia Lemos (UFC); Rebeca Sales Pereira (UFC)

Resumo

Nos últimos anos, pesquisas na área da saúde coletiva têm-se ocupado da relação entre profissionais e pacientes na Estratégia de Saúde da Família do Sistema Único de Saúde (ESF/SUS). Nos estudos da linguagem, há, também, estudos norteadores sobre o tema. Esta pesquisa tem o objetivo de investigar o diálogo e as práticas discursivas na interação entre profissionais de saúde e pacientes na ESF. O suporte teórico é da Análise de Discurso Crítica, adotando-se a metodologia etnográfico-discursiva. A pesquisa foi conduzida em 5 municípios do Ceará, com 50 participantes. Os resultados apontam para a existência de um diálogo na relação entre profissionais de saúde e pacientes, que promove o vínculo terapêutico, contribuindo para a saúde dos pacientes. A avaliação do atendimento feita por profissionais e pacientes manifesta-se como julgamento, relacionado às políticas públicas de saúde, no caso dos profissionais, e à atuação dos profissionais, no caso dos pacientes.

Introdução

O objetivo principal desta pesquisa é investigar o diálogo, as práticas discursivas e sociais na interação entre profissionais de saúde e pacientes no contexto da Estratégia de Saúde da Família, no Ceará, e contribuir com uma reflexão sobre a práxis comprometida com o fortalecimento do vínculo terapêutico resolutivo e cidadão de usuários do Sistema Único de Saúde (SUS).

Os objetivos específicos são: 1) analisar o atual modelo interacional-dialógico entre profissionais de saúde e pacientes, com vistas ao fortalecimento do vínculo terapêutico dos pacientes e controle de agravos, morbidade e prevenção de mortalidades evitáveis; 2) promover oficinas locais para avaliação de ações de promoção de saúde e diálogo

² Projeto financiado por PPSUS-MS/CNPq/FUNCAP/SESA – Edital 3/2012. Também participaram da pesquisa as bolsistas de Iniciação Científica Júlia Salvador Argenta e Adelenia Leitão Silva, estudantes de Letras da UFC.

¹ Maria Izabel Santos Magalhães, coordenadora da pesquisa, é Professora Visitante na Universidade Federal do Ceará e Pesquisadora Colaboradora na Universidade de Brasília. Doutora em Linguística, com Pós-Doutorado; endereço do CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4374185200753724>

interacional da equipe multidisciplinar e pacientes, para facilitar a realização de metas desejáveis nas diversas políticas da Estratégia de Saúde da Família (doravante, ESF), tais como a adesão e o vínculo terapêutico às ações de cuidado e controle de: hipertensão, diabetes, pré-natal, aleitamento materno, ações de puericultura, saúde da mulher, planejamento familiar, saúde do homem, atendimento a transexuais, gays e lésbicas, questões de gênero e sexualidade; 3) fortalecer o vínculo terapêutico como objeto responsivo às demandas de prevenção/controle das doenças crônicas (diabetes, hipertensão) e demais políticas institucionais das principais morbidades no âmbito da saúde coletiva adstritas à ESF nas macrorregiões de saúde do Ceará; 4) examinar a presença da escrita e como ela se manifesta na comunicação entre profissionais de saúde e pacientes.

Nos últimos anos, pesquisas na área da saúde coletiva têm-se ocupado das relações entre profissionais e pacientes na Estratégia de Saúde da Família (CAPRARA e RODRIGUES, 2004; FRANCO *et al.*, 2005). Nos estudos da linguagem, as pesquisas de Magalhães (2000), Berardi (2010) e Ostermann e Meneghel (2012) são referenciais teóricos profundamente balizadores do tema e oferecem vasto campo de estímulos à continuidade do estudo da práxis relacional na ESF, entre profissionais de saúde e pacientes. Um conceito relevante é o de prática social conforme a Análise de Discurso Crítica (MAGALHÃES, 2004; CHOULIARAKI e FAIRCLOUGH, 1999; FAIRCLOUGH, 2003, 2010). Por prática social entendemos “formas de atividades sociais que apresentam relativa estabilidade, formadas de diversos elementos, entre os quais o discurso (semiose) [...] ações, sujeitos e relações sociais, instrumentos, objetos, tempo e lugar, formas de consciência, valores” (MAGALHÃES, 2004, pp. 114-115).

Investigamos cinco municípios do Ceará: Fortaleza e Pacatuba (Macrorregião Metropolitana de Fortaleza), Crato e Salitre (Macrorregião do Cariri), e Croatá (Macrorregião de Sobral). A escolha de tais municípios relaciona-se ao maior e ao menor IDH de cada macrorregião, de acordo com o censo de 2000, visto que o resultado do censo de 2010 ainda não havia sido divulgado no início de nossas atividades. No projeto inicial, incluímos Sobral; no entanto, a Secretaria de Saúde dessa cidade exigiu a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa, que atrasou o resultado. Em decorrência desse atraso, e considerando o prazo de dois anos dado pelo SUS para a finalização da pesquisa, foi necessário retirar Sobral da amostra.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará.

Metodologia

Nesta seção, apresentaremos as técnicas de pesquisa, que são: entrevistas semiestruturadas, observação participante e notas de campo (relatos de pesquisa), grupos focais, oficinas, artefatos (textos) e fotos. Nas entrevistas, adotamos um roteiro (Quadro 1), mas procuramos deixar os entrevistados à vontade para falar. Nos grupos focais, também tínhamos um roteiro para os profissionais e outro para os pacientes, com três perguntas: (pacientes) Como vocês se sentem nas consultas? Como vocês fazem para resolver os problemas de saúde de vocês? Como vocês entendem as receitas médicas? (profissionais) Quais são as soluções possíveis para os problemas de infraestrutura do

PSF³? Diante da assimetria entre profissionais de saúde e pacientes e o constrangimento causado por essa assimetria, como vocês podem melhorar a relação entre vocês, profissionais, e os usuários do PSF? Com relação aos médicos, como é o entendimento das receitas médicas? Nem sempre foi possível realizar os grupos focais com os mesmos participantes das entrevistas. Os grupos focais foram realizados por duas pesquisadoras e um mínimo de três participantes. Este artigo analisa dados de entrevistas, complementados por observação participante e relatos de pesquisa. Conforme Magalhães (2000, 2006) e Resende (2009), denominamos nossa abordagem de pesquisa etnográfico-discursiva, pois transcrevemos os dados orais, provenientes de entrevistas e grupos focais, e os analisamos como textos. Quanto à pesquisa de campo, seguimos os princípios defendidos pela abordagem etnográfica (ANGROSINO, 2009).

Tabela 1: Codificação dos arquivos de entrevistas e grupos focais

Técnica de pesquisa	Cidade	Tipo de participante	Gênero
Entrevista: Ent	Fortaleza: For	Usuário(a): Usu	(a)
Grupo focal: GF	Pacatuba: Pac	Médico(a): Med	(o)
	Crato: Cra	Enfermeiro(a): Enf	(o/a)
	Salitre: Sal	Agent. Com. de Saúde: ACS	
	Croatá: Cro	Dentista: Dent	
		Pro. De Saúde: ProSau	

(Havendo mais de um entrevistado do mesmo tipo e gênero, coloca-se um número no final da codificação, separado por _. Exemplo: Ent_Sal_Med(a)_1)

Foram adotadas as seguintes convenções na transcrição dos dados

Tabela 2: Convenções de transcrição (MAGALHÃES, 2000)

Convenção	Correspondência
/	Interrupção no fluxo da fala
...	Pausa na fala
[]	Fala simultânea
[...]	Omissão de trecho
Letra Maiúscula	Ênfase
Entre Hífens	Repetição

Usamos diferentes roteiros nas entrevistas com profissionais e pacientes.

³Programa de Saúde da Família, atualmente Estratégia de Saúde da Família.

Quadro 1: Roteiros de Entrevistas

Para profissionais	Para pacientes
1. Na sua experiência, comente sobre o atendimento do Programa de Saúde da Família.	1. Comente sobre o atendimento que você recebe aqui no posto.
2. Comente sobre as especificidades clínico-preventivas em relação às demandas do Programa de Saúde da Família.	2. Como você avalia as orientações que os médicos lhe dão aqui?
3. Comente sobre sua relação com os usuários.	3. Como é sua relação com os profissionais que o (a) atendem no posto?
4. Comente casos específicos relacionados ao retorno dos usuários.	4. Qual dos profissionais você acha mais fácil de conversar?
5. Se dependesse de você, o que deveria ser mudado no atendimento?	5. E o mais difícil?
6. Comente sobre o atendimento domiciliar.	6. Comente sobre o atendimento do posto diante de suas necessidades de saúde.
7. O que acha da quantidade de pacientes que o Ministério da Saúde preconiza no atendimento?	7. Sobre a resolução das coisas relacionadas a sua saúde, que nota você dá ao posto? (1 a 10)
8. Se dependesse de você, o que deveria ser mudado no Programa de Saúde da Família?	8. Se dependesse de você, o que deveria ser mudado no atendimento?

Participantes da pesquisa

Tabela 3: Fortaleza

Profissionais de Saúde			
Pseudônimo	Idade	Gênero	Profissão
Lúcia	33	Feminino	Enfermeira
Ricardo	55	Masculino	Médico
Bruna	26	Feminino	Médica
Paola	35	Feminino	Dentista
Célia	50	Feminino	Agente Comunitária de Saúde

Pacientes		
Pseudônimo	Idade	Gênero
Deniele	22	Feminino
Cristiele	28	Feminino
Joaquim	51	Masculino
Roberta	65	Feminino
Maressa	69	Feminino

Tabela 4: Pacatuba

Profissionais de Saúde			
Pseudônimo	Idade	Gênero	Profissão
Luciana	-	Feminino	Dentista
Dandara	-	Feminino	Técnica de enfermagem
Melissa	-	Feminino	Técnicas de enfermagem
Lola	-	Feminino	Enfermeira
Jaime	-	Masculino	Médico

Pacientes		
Pseudônimo	Idade	Gênero
Ananda	-	Feminino
Zenith	-	Feminino
Cibele	-	Feminino
Dolores	-	Feminino
Rodrigo	-	Masculino

Obs.: Devido ao número de consultas no dia das entrevistas, não houve tempo de perguntar sobre a idade.

Tabela 5: Crato

Profissionais de Saúde			
Pseudônimo	Idade	Gênero	Profissão
Edilene	-	Feminino	Agente Comunitária de Saúde
Carine	56	Feminino	Enfermeira
Dâmaris	26	Feminino	Enfermeira
Dalva	50	Feminino	Técnica de enfermagem
Amélia	-	Feminino	Técnica de enfermagem

Pacientes		
Pseudônimo	Idade	Gênero
Cristiane	17	Feminino
Alber	-	Masculino
Tércia	29	Feminino
Joelma	50	Feminino
Carinele	66	Feminino

Tabela 6: Salitre

Profissionais de Saúde			
------------------------	--	--	--

Pseudônimo	Idade	Gênero	Profissão
Marília	28	Feminino	Dentista
Rita	22	Feminino	Enfermeira
Brenda	44	Feminino	Enfermeira
Diana	-	Feminino	Técnica de enfermagem
Herlon	-	Masculino	Médico
Pacientes			
Pseudônimo	Idade	Gênero	
Iasmim	-	Feminino	
Áurea	-	Feminino	
Genifer	28	Feminino	
Daniela	69	Feminino	
Jhonatan	-	Masculino	

Tabela 7: Croatá

Profissionais de Saúde			
Pseudônimo	Idade	Gênero	Profissão
Cíntia	30	Feminino	Agente Comunitária de Saúde
Elita	35	Feminino	Técnica de enfermagem
Patrícia	-	Feminino	Dentista
Angelina	26	Feminino	Enfermeira
Judite	-	Feminino	Enfermeira
Pacientes			
Pseudônimo	Idade	Gênero	
Vilma	69	Feminino	
Cindy	65	Feminino	
Edyla	20	Feminino	
Rejane	-	Feminino	
Bernabete	-	Feminino	

Portanto, foram 50 participantes da pesquisa, 25 profissionais de saúde e 25 pacientes. Como se vê, nem sempre foi possível obter a idade, mas todos os participantes foram informados sobre os objetivos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Contexto sociocultural dos municípios

Esta pesquisa realizou-se em Unidades Básicas de Saúde das cidades de Fortaleza, Pacatuba, Croatá, Crato e Salitre. A seguir, com base nos relatos de observação etnográfica, faremos um breve comentário sobre cada um dos municípios.

Fortaleza

Certamente, o município mais poderoso dentre os cinco. Porém, o bairro onde a pesquisa foi realizada guarda características rurais, com forte presença de migrantes do interior do estado e mazelas comuns a periferias de grandes centros urbanos no país. Cercado por um cinturão de favelas, o bairro apresenta entre seus residentes muitos idosos não alfabetizados e jovens drogados que circulam pelas ruas durante o dia.

Pacatuba

Município próximo a Fortaleza, é tido como extremamente violento. O guarda do posto Nossa Senhora da Assunção comentou que esse era um dos motivos para o município ter dificuldade de conseguir médicos. Os atendimentos em outro posto eram realizados mediante o deslocamento dos profissionais para uma casa, que também funcionava como posto. Parecia um local abandonado. A consulta era em uma sala muito pequena, onde a maca era utilizada como mesa, onde estavam caixas de remédio.

Crato

Importante centro da região do Cariri, Crato é uma cidade cara, mas muito festiva, apresentando uma espécie de mescla entre o urbano e o rural. Por exemplo, lá as pessoas ainda usam o pau de arara como meio de transporte. Apesar de em alguns momentos os residentes referirem-se à violência da cidade, em outros comentam que lá é tranquilo, violenta seria Juazeiro. A religiosidade é muito presente na maneira de viver da população.

Salitre

Apesar de ter o menor IDH da região do Crato, é uma cidade pacata, com uma população muito religiosa. São raros os casos de violência. Curiosamente, na igreja matriz, há um dia reservado para mulheres e outro para homens. Além da igreja católica, nota-se a presença de igrejas evangélicas. Como em todas as áreas urbanas atuais, existe o consumo de drogas. O uso de tecnologias é visível na praça, principalmente celulares.

Croatá

Este é o município de menor IDH da região de Sobral, mas aqui não se tem notícia de violência. Na localidade em que se realiza o deslocamento de profissionais de saúde, a equipe multidisciplinar do posto é recebida com carinho pela comunidade. A mesa de jantar das residências transforma-se em mesa de atendimento. Além disso, os pacientes veem com naturalidade o quarto da família ser transformado em consultório.

Categorias de análise

Adotamos as seguintes categorias de análise neste artigo: os Significados do Discurso – o Significado Representacional e o Significado Identificacional (FAIRCLOUGH, 2003).

Significado Representacional

No que diz respeito a esse significado, analisamos os discursos encontrados nas entrevistas e nos grupos focais. Por discurso entendemos: “uma forma de construir aspectos do mundo associados a uma perspectiva social particular” (FAIRCLOUGH, 2009, p. 163).

Significado Identificacional

Nesse significado, analisamos a avaliação (julgamento, afeto e apreciação) e a modalidade. A avaliação relaciona-se à natureza da atitude de falantes, a atitudes positivas ou negativas, pois os textos adotam posições que são negociadas intersubjetivamente. A avaliação subdivide-se em julgamento, afeto e apreciação (WHITE, 2011, p. 15). O julgamento indica a aceitabilidade social do comportamento de atores sociais em relação a um sistema de normas. O afeto relaciona-se às emoções de falantes ou às reações emotivas de outros. Já a apreciação refere-se às atitudes de falantes em relação a valores de uma área específica, relacionados a aspectos estéticos (WHITE, 2011, pp. 16-17).

Análise

Significado Representacional

Fortaleza

Uma categoria relevante nesta pesquisa, uma vez que os discursos de prevenção e promoção da saúde presentes nas falas de profissionais de saúde e pacientes da Estratégia de Saúde da Família (ESF) são os principais focos da ESF, que trata da atenção primária de saúde. A seguir, apresentaremos alguns trechos relevantes destacados no levantamento de dados.

Pacientes / Promoção

Ent_For_Usu(o)_2:

Sobre como é o atendimento na Estratégia de Saúde da Família:

Felipe: Por mim é PÉSSIMO [...] Por falta de despreparo dos-dos atendente. Num...tão nem aí pa ninguém.

Sobre a relação com as pessoas que atendem no posto:

Felipe: A minha é/ a melhor possível e eles é a pior possível, né [...] Falta de compromisso com o trabalho deles, inguinorância...viu?

Sobre a comunicação com os profissionais de saúde no posto:

Felipe: Á, arruína tudo, sabe, não é o que...num é o que a gente pensa.

Sobre o que mudaria na Estratégia de Saúde da Família:

Felipe: Por mim, eu mudaria um bucade coisa (ininteligível) compromisso, gostar do que faz, atender as pessoa bem, entendeu? [Então tá] Medicamento, né.

Pacientes / Prevenção

Ent_For_Usu(a)_4:

Sobre o atendimento na unidade de saúde:

Roberta: Deixa muito a desejá [...] Por quê? Porque sim. Cadê, não teve médico. Tô com a pressão 437, cadê, cadê o atendimento, deixa muito a deseja. Que não tem pra eles, deveria ter outros, deveria ter um atendimento melhor né, 437 na glicemia é ruim. Fazê o que (ininteligível) 20 ml de insulina (ininteligível).

Sobre sua relação com os atendentes do posto:

Roberta: Normal né? Quando não tem ficha não tem, pronto [...] Pra casa, fazê o que, a moça que me atendeu na na glicemia pediu a moça pra limpá a sala. Digo, ela num tem como porque o dr. Manuel só atende 16 pessoas, já tinha 2 pessoas que uma doutora deixou pra ele. Ficou com 18, entendeu, não faltou ninguém. Então não podia fazê mais nada. E se você vai pra emergência é mesmo que nada. Manda pra UPA (Unidade de Pronto Atendimento). Chega lá na UPA. Olha fui lá com esse pé aqui doendo num num tava podendo caminhá, cheguei lá, não perguntou nem meu NOME, nem se tinha pressão ALTA, não tirô pressão, não tiro nada. Senhora, aqui tem uma injeção que dói muito...mas mas é a única que pode passá sua dor. A senhora qué toma, faço, dor por dor, manda, né, agora eu tenho diabetes, tenho pressão alta, ele não perguntou nada disso se eu vou, desse jeito eu fui por conta própria, eu queria era aliviar a dor, mas se tivesse acontecido algo mais, quem disse que ia se responsabilizar, não é não?

Profissionais / Promoção

Nenhuma fala encontrada.

Profissionais / Prevenção

Ent_For_Dent(a):

Sobre o que mudaria na ESF:

Dent. Paola: É, uma uma amplitude maior MAIOR da cobertura de todas as áreas porque como a gente não trabalha só PSF...devido à demanda livre como o posto não TEM profissional suficiente nem capacidade suficiente para cobrir todas as áreas próximas, então a gente recebe demanda livre o que dificulta o é o cumprimento do-do funcionamento mesmo do PSF porque o PSF ele só era pra atender a demanda PROGRAMADA os AGENDAMENTOS e como aqui nem todas as áreas são cobertas a gente acaba recebendo pacientes que não são da nossa área.

Assim como no município de Pacatuba (a seguir), os dados indicam que há mais recorrências a discursos de prevenção de doenças por parte dos profissionais de saúde. Os pacientes referem-se pouco a esses discursos e quando o fazem é por meio de presunções valorativas negativas, indicando que há pouca promoção da saúde por parte dos profissionais e que a prevenção nem sempre é alcançada por diversos motivos, dentre eles a falta de médicos nas Unidades Básicas de Saúde.

A fala dos pacientes geralmente aponta como principal problema na eficácia da promoção de saúde a pouca relação afetiva que há entre eles e os profissionais de saúde. Estes, por sua vez, acreditam que a prevenção se torna difícil mediante a carência de investimentos na parceria entre educação e saúde, o que influi diretamente na prevenção de doenças e no tratamento de doenças crônicas preexistentes. Além disso, o programa perde seu principal foco, que é o atendimento de prevenção, em vista do número de pacientes que só vão à Unidade Básica de Saúde em caso de emergência.

Pacatuba

Pacientes / Promoção

Ent_Pac_Usu(a)-8:

Sobre a relação com os profissionais de saúde:

Dolores: Não. Eu não tenho muita relação, assim, com eles, não. Só...a pessoa que dão as fichas que a gente tem mais, assim, um-um [contato] contato, né.

Pacientes / Prevenção

Ent_Pac_Usu(a)_8:

Sobre o atendimento:

Dolores: é-é o atendimento, eu-eu mesma, num acho muito bom não, né, porque a gente...quando vem procurar, assim já tá necessitando muito, aí é...DEMORADO. Eu tenho até exemplo de família minha que-que passou seis meses por/ pra/ anh/ pra fazer uns exame. Essa pessoa FALECEU e não foi feito os exames. Faleceu agora, tá cum um mês e NÃO FOI FEITO ESSE EXAME, então eu não tenho coisa boa a dizer daqui, não do atendimento.

Ainda sobre o atendimento:

Dolores: é...na ho/ ã/ pelo menos assim, a gente vem se consultar...quando tem médico a gente é atendido, né, QUANDO tem médico.

Profissionais / Promoção

Ent_Pac_Med(o)_2:

Sobre o atendimento:

Dr. Jaime: [...] Então, assim, é muito mais válido atender DEZ pacientes, MUITO BEM atendidos, esses dez pacientes sejam, né, assim, consigam entender a questão da prevenção, da promoção, que ELES também já façam parte da DIVULGAÇÃO, né [...].

Ent_Pac_Dent(a)_2_b:

Sobre as especificidades clínico-preventivas:

Dent. Luciana: [...] O dentista só sai do posto praaa escola. Que é educação e saúde. Aí a gente faz orientação de escovação, é, aplicação de flúor. Só nas escolas eeee faz éé PALESTRAS, distribui escova, só ação coletiva na escola, mesmo, mas visita domiciliar a gente nunca faz, só aqui no posto, mesmo.

Profissionais / Prevenção

Ent_Pac_Tenf(A)_1:

Sobre o atendimento:

Tenf. Dandara: Bom. O atendimento aqui, EU ACHO ÓTIMO, porque devido aos outros lugares que você vê, assim, Fortaleza, né, aqui o paciente vem pela manhã, sete horas, pega a ficha e É ATENDIDO e você vê a dificuldade nos outros lugares, que é mais difícil do que aqui. Aqui tem prevenção, tem consulta agendada, pré-natal. Toda semana tem um dia/ os cronograma, né, tem atendimento normal...às vezes fa/ o médico vem...como teve uma troca de médico agora, doutor Bruno/ ele tava só provisório, mas agora tem um médico PSF, vai se tornar melhor, porque quando é o médico do PSF, aí eles começam a conhecer os prontuários dos pacientes, aí começa a conhecer os pacientes. Aí assim...se torna BEM MELHOR do que quando vem assim um/fica na troca de médico...e até pra gente mesmo, né?

Ent_Pac_Med(o)_2:

Sobre o programa:

Dr. Jaime: Eu acho o Programa Saúde da Família até como um programa, é-é-é, na verdade, assim, é uma disciplina, uma disciplina médica...é, eu acho que tá dando uma grande dificuldade, ee, com relação aos atendimentos, assim, seguindo o que realmente a essência do programa, eu acho que...acho que é muito vago, assim, com relação ao que se pretende com o programa em termos deee tanto de prevenção como consta, e como, de qualquer forma, é-é de remediar o paciente que já tem certas patologias, é-é-é eu só não sei, assim, se é aplicado na prática como deveria ser, como, realmente, uma-ferramenta né de-de-de promoção de saúde...mas eu-eu tenho visto...assim, a gente atingiu o que, por exemplo, na residência de uma certa família, eu fiz residência em medicina de família também, eee a gente aprende que a gente tem que, pelo menos, tentar resolver oitenta por cento dos problemas dos pacientes e, acima de tudo, parece até redundante para isso, mais uma vez, a questão da prevenção, da promoção de saúde [...].

Como já comentado, os pacientes criticam o atendimento, sem reconhecerem o trabalho de promoção e prevenção da saúde. São os profissionais que falam da promoção e prevenção. No caso do Dr. Jaime, ele diz que é preciso “tentar resolver oitenta por cento dos problemas dos pacientes”, mas ele desconhece se, na prática a ESF é, realmente, “uma ferramenta” de promoção e prevenção de saúde.

Significado Identificacional

A avaliação, como categoria analítica do Significado Identificacional, subdivide-se em julgamento, afeto e apreciação, que são subcategorias pelas quais os atores sociais podem manifestar-se (FAIRCLOUGH, 2003; MARTIN, WHITE, 2003; WHITE, 2004, 20011).

Fortaleza

O levantamento de dados em Fortaleza indica um número alto de manifestações de julgamento, tanto na fala de pacientes como na de profissionais de saúde de diversas especializações, como podemos visualizar na Tabela 8. Ressaltamos que as menções foram contabilizadas pela quantidade de trechos de falas dos participantes relativos a cada tipo de avaliação em cada resposta da entrevista, e que algumas manifestações de julgamento também foram classificadas como de afeto.

Tabela 8: Ocorrências de Avaliação em Fortaleza

	Julgamento	Afeto	Apreciação
Entrevistas Pacientes	20	2	1
Entrevistas Profissionais	18	2	1

De acordo com a Tabela 8, é praticamente igual o número de manifestações de avaliação entre profissionais e pacientes, mas ao considerar todas os municípios do estudo, os profissionais de saúde avaliaram mais do que os pacientes. A seguir, apresentaremos alguns trechos de avaliações que se destacam no levantamento de dados.

Pacientes / Julgamento

Ent_For_Usu(a)_1:

Sobre como é o atendimento na ESF:

Débora: É um pouco lento, né, mas todo hospital que a gente vai todos são dum jeito só. No-no...no questão de atendimento, todo hospital é de um jeito só. É, você sai daqui vai pro Hospital Geral, vai pro Hospital de Centro pensando que é melhor má é a mesma coisa. Tudo são lento...os atendimento.

Ent_For_Usu(o)_2

Sobre o atendimento na unidade de saúde:

Felipe: Em casa é uma coisa, no posto é outra, né, em casa é uma co/ uma beleza, e aí quando vem pro posto é a mor/ (risos) dá é um desgosto.

Afeto:

Ent_For_Usu(o)_2:

Sobre como é o atendimento na ESF:

Felipe: Por mim é PÉSSIMO [...] Por falta de despreparo, dos-dos atendente. Num... tão nem aí pa ninguém.

Pacientes/ Apreciação

Ent_For_Usu(o)_2

Sobre a falta de medicamento no posto:

Felipe: Demais. Tem medicamento nem pa dor de cabeça. Pior pa outras coisa, né, fui fazer um...tirar uns ponto...ponteado num tinha/ num tinha pinça num tinha nada, pior remédio.

Profissionais / Julgamento

Ent_For_Med(o):

Sobre o atendimento na ESF:

Dr. Ricardo: O atendimento do Programa de Saúde da Família, ele é um atendimento precário, pur conta da falta muitas vezes de-de material, falta de medicamentos, falta até de material de expediente, tendeu, mas em relação à comunicação entre-entre o médico e o e os pacientes, eu acho que a gen/ é satisfatório.

Sobre a comunicação com os pacientes:

Dr. Ricardo: Boa porque eu sou daqui da terra, né, e conheço linguajar dos pacientes, então é fácil da gente se comunicar...até pelo vínculo também que a gente cria com as famílias...que a gente conhece todos, né.

Profissionais / Afeto:

Ent_For_Med(o):

Sobre a relação com os pacientes:

Dr. Ricardo: Eu acho que boa. É uma relação boa. Porque aqui a gente/ como é um programa que a gente fica sempre acompanhando as famílias fica fácil ter vínculo, cria vínculo, num é, você chega e já conhece, você visita as casas, né, vai nos acamados que ele não pode vir ao qual/ ao programa ao-ao-ao posto principalmente, vai visita, então conhece in loco, a-a-as famílias, os problema dele, né, então fica fácil manter o vínculo, o vínculo facilita o tratamento.

Profissionais / Apreciação:

Ent_For_Med(o):

Sobre o que mudaria na ESF:

Dr. Ricardo: Mudaria quase tudo, não-não a-a finalidade, né, do programa nem os objetivos, os objetivos e o-o a forma como ele foi concebido. Mudaria que os governantes dessem mais ATENÇÃO ao programa, porque nos países desenvolvidos...ele é um programa que é altamente valorizado, é um programa de pouco é de pouca é como é que eu vou dizer, complexidade em termo de aparelhagem, mas com muito complexidade técnica, né, de conhecimento médico mermo...então você vai atuar, tem gente que atoa com pouco aparelho, né, de diagnóstico só o básico, mas com muita, muito emprego do exame, do exame clínico, do exame físico a medicina de modo de modo mais específico, né [...].

Mediante os dados apresentados, e considerando os outros profissionais e pacientes entrevistados, podemos confirmar o maior índice de avaliação por meio de julgamento, sendo mais elevado nas falas dos profissionais. Os pacientes também fizeram muitas declarações de julgamento, mas normalmente eram sucintas e se dirigiam ao trabalho dos profissionais, enquanto estes manifestaram mais julgamentos a respeito das políticas públicas envolvidas na ESF.

Os profissionais de saúde e os pacientes pouco proferiram avaliações com traços de afeto. Porém, ambos apresentaram manifestações de afeto nas relações entre eles como um dos pontos centrais para o aperfeiçoamento do atendimento no núcleo de atendimento de saúde que frequentam.

A apreciação não foi uma estratégia utilizada com frequência nas manifestações avaliativas sobre a ESF. Nem profissionais, nem pacientes recorreram a apreciações do mundo material do contexto da ESF mais de uma vez.

Resultados

Significado Representacional:

Os dados indicam que existe um diálogo na relação entre profissionais de saúde e pacientes, que promove o vínculo terapêutico, e, portanto, contribui para a saúde dos pacientes. Há dois discursos relacionados na interdiscursividade, que definem a política de educação em saúde: o de promoção da saúde e o de prevenção de doenças. Porém, a preocupação dos profissionais com o número de pacientes a atender, como também as dificuldades na realização de exames e na marcação de consultas com especialistas, pode interferir com a qualidade do diálogo.

Os dados não apresentaram referências à saúde dos homens e nem às minorias, como gays e lésbicas, transgêneros, pessoas com doenças sexualmente transmissíveis, pessoas com deficiência.

Significado Identificacional

A avaliação feita por profissionais e pacientes manifesta-se como julgamento: enquanto os profissionais criticam a falta de profissionais e as dificuldades relacionadas a exames e consultas com especialistas, os pacientes resumem sua insatisfação na atuação dos profissionais.

Vínculo Terapêutico

Apesar de esta pesquisa indicar a existência de vínculo terapêutico, a Estratégia de Saúde da Família (ESF) não consegue acolher demandas para além das classificações gerais das doenças engessadas no paradigma biologista hegemônico, que trata corpos biológicos e desvios orgânicos desfigurados de subjetividade, valores, condições culturais e sociais. As pessoas e suas humanidades, quando demandadas por outras situações de angústia que envergam manifestações centralizadas e prioritárias, são barradas por uma hierarquização clínica obtusa que dificulta rupturas terapêuticas. Uma medicina humanizada é silenciada, incapaz de recuperar saberes de povos holísticos nos quais as concepções do corpo são tributárias das concepções das pessoas.

Considerações finais

Em relação à comunicação entre profissionais de saúde e pacientes, tanto nas informações dadas por atendentes quanto em consultas, sugerimos, com base na análise

dos dados, que se evitem os problemas apontados por pacientes, como a demora no atendimento e a dificuldade de comunicação. Esses problemas nem sempre são reconhecidos por profissionais. Há, também, problemas relacionados à falta de profissionais, à marcação de consultas com especialistas e à realização de exames. Esses problemas podem ser resolvidos com um trabalho de comunicação eficaz entre as unidades de saúde e outras instâncias administrativas.

Contudo, uma evidente vantagem da Estratégia de Saúde da família (ESF) é a oportunidade de estabelecer vínculo terapêutico entre profissionais de saúde e pacientes, com o acompanhamento dos problemas de saúde das famílias. Finalmente, é preciso continuar este estudo para aprofundar os resultados, como também para investigar outros aspectos da comunicação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Referências

- ANGROSINO, M. *Etnografia e observação participante*. Trad. J. Fonseca. Porto Alegre: Artmed, 2009.
- BERARDI, L. Empoderamiento y calidad de atención en salud. *Cadernos de Linguagem e Sociedade*, 11 (1): 38-65, 2010.
- CAPRARA, A.; RODRIGUES, J. A relação assimétrica médico-paciente: repensando o vínculo terapêutico. *Ciência e Saúde Coletiva*, 9 (1), 2004.
- CHOULIARAKI, L.; FAIRCLOUGH, N. *Discourse in late modernity: rethinking Critical Discourse Analysis*. Edimburgo: Edinburgh University Press, 1999.
- FAIRCLOUGH, N. *Analysing discourse: textual analysis for social research*. Londres/Nova York: Routledge, 2003.
- _____. A dialectical-relational approach to Critical Discourse Analysis in social research. In: WODAK, R.; MEYER, M. (Orgs.) *Methods of Critical Discourse Analysis*. Londres: Sage, 2009, pp. 162-186.
- _____. *Critical Discourse Analysis: the critical study of language*. 2a ed. Londres/Nova York: Longman/Pearson, 2010.
- FRANCO, A. L. S.; BASTOS, A. C. S.; ALVES, V. S. A relação médico-paciente no Programa Saúde da Família: um estudo em três municípios do Estado da Bahia., Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, 21 (1): 246-255, 2005.
- MAGALHÃES, I. *Eu e tu: a constituição do sujeito no discurso médico*. Brasília: Thesaurus, 2000.
- _____. Teoria crítica do discurso e texto. *Linguagem em (Dis)curso*, 4 (especial): 113-131, 2004.
- _____. Discurso, ética e identidades de gênero. In: MAGALHÃES, I. et al. (Orgs.) *Práticas identitárias: língua e discurso*. São Carlos, SP: Claraluz, 2006, pp. 71-96.
- OSTERMANN, A. C.; MENEGHEL, S. N. (Orgs.) *Humanização, gênero, poder: contribuições dos estudos de fala-em-interação para a atenção em saúde*. Campinas, SP: Mercado de Letras; Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2012.
- RESENDE, V. de M. *Análise de Discurso Crítica e Realismo Crítico: implicações interdisciplinares*. São Paulo: Pontes, 2009.
- WHITE, P. R. R. Appraisal. In: ZIENKOWSKI, J.; ÖSTMAN, J.-O.; VERSCHUEREN, J. (Orgs.) *Discursive Pragmatics*. Amsterdam: John Benjamins, 2011.

CARACTERIZAÇÃO DA VARIABILIDADE GENÉTICA DO HIV-1 EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS NO CENTRO DE TESTAGEM E ACONSELHAMENTO DE FORTALEZA

Colares, J.K.B.; Mello, L.M.S.; Guimarães, A.L.O.; Barbosa, J.R.;
Silva, S.S.; Silva-Santiago, S.C.; Lopes, G.I.S.L.; Lima, D.M.;
Brígido, L.F.M.; Jeová Keny Baima Colares¹

Resumo

A terapia antirretroviral proporcionou melhora importante na sobrevida e qualidade de vida das pessoas com HIV/AIDS. Seu objetivo é suprimir a replicação viral, evitando o dano ao sistema imune e o surgimento de mutações no vírus HIV-1. Paradoxalmente, o tratamento irregular pode favorecer a seleção de variantes resistentes, representando uma das principais causas de falha terapêutica. Tais cepas resistentes podem ser transmitidas a outros indivíduos (resistência transmitida), predispondo à falha precoce do tratamento inaugural. Os testes de resistência, principalmente a genotipagem, permitem a detecção de mutações do genoma viral. O objetivo deste estudo foi caracterizar as mutações de resistência transmitida do HIV-1 aos antirretrovirais em pacientes recém-diagnosticados no Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA) de Fortaleza. Durante o período de outubro de 2013 a setembro de 2014, foram recrutados pacientes com sorologia reagente para o HIV, realizado no CTA. Foram colhidas amostras para a realização de quantificação da carga viral (Abbott RealTime), contagem de linfócitos CD4+ (FACSCalibur BD) e genotipagem HIV-1 (TruGene Siemens). As sequências genéticas foram alinhadas pelo programa MEGA e BioEdit. Os subtipos do vírus HIV-1 foram determinados e identificados empregando análises no banco de dados do REGA HIV Subtyping Tool. A análise das mutações de resistência aos antirretrovirais foi realizada utilizando o algoritmo da Universidade de Stanford (HIVdb Program) e as mutações de resistência transmitida foram identificadas empregando a Calibração de Resistência Populacional (CPR). Durante o estudo foram obtidas amostras biológicas de 108 pacientes, sendo que em 105 delas foi possível realizar a reação de sequenciamento e a avaliação quanto à presença de mutações de resistência associadas aos antirretrovirais. A prevalência global de resistência transmitida encontrada neste estudo foi de 9,5% (N=10), sendo 2,9% aos análogos de nucleosídeos, 5,7% aos não-análogos, 1,9% aos inibidores da protease. A mutação mais prevalente foi a K103N (25%). A identificação de subtipos foi realizada em 105 amostras, tendo sido mais prevalente o subtipo B (86,7%), seguido do F1 (3,8%) e C (2,8%), além de formas recombinantes (5,7%). Foi detectado pela primeira vez no Ceará o CRF02_AG

(1,9%). Foram encontrados 3,8% de recombinantes BF nos genes da PR e TR, sendo subtipo F na protease e subtipo B na transcriptase reversa e um desses foi classificado como

¹ Coordenador do projeto, Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7791998940815454>, Maior titulação: Doutorado, Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas - Universidade de Fortaleza.

CRF12_BF. A vigilância da prevalência das mutações de resistência transmitida e a caracterização da diversidade genética da epidemia na população da região são fundamentais para a definição de políticas públicas de saúde.

Palavras-chave: HIV-1/transmissão; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Farmacorresistência Viral; variação genética.

Introdução

A pandemia do HIV se estabeleceu há cerca de 30 anos, tornando-se um dos maiores desafios enfrentados na história da saúde pública em âmbito global. Estima-se que neste período cerca de 78 milhões de pessoas foram infectadas, sendo causados 39 milhões de óbitos. Atualmente, cerca de 35 milhões de pessoas vivem com HIV/Aids em todo o mundo. Na última década foram obtidos importantes avanços, que têm sido relacionados aos esforços de oferecer de forma cada vez mais ampla os recursos de prevenção e tratamento desta doença, especialmente o acesso à terapia antirretroviral de alta potência. Como consequência, tem sido observada queda de 38% na detecção de novos casos desde 2001 e 35% do número de óbitos desde 2005.¹

A epidemia brasileira apresenta características peculiares, estando historicamente concentrada principalmente na região Sudeste e envolvendo desproporcionalmente algumas populações mais vulneráveis. O Ministério da Saúde brasileiro estimava que ao final do ano de 2013 existiam 734 mil brasileiros infectados pelo HIV, sendo que destes apenas 80% já haviam sido diagnosticados. A evolução histórica das taxas de detecção e de óbitos apresentam comportamento de estabilidade na última década, embora existam importantes diferenças entre as regiões do país, com queda acentuada do número de casos e de óbitos, especialmente na região Sudeste, enquanto nas regiões Norte e Nordeste ainda é observado o aumento destes indicadores.² Tais discrepâncias nos apontam a necessidade do estudo mais aprofundado da realidade epidemiológica em tais regiões, buscando compreender as suas peculiaridades e traçar novas abordagens que possibilitem o controle da epidemia.

O uso de antirretrovirais tem se demonstrado ferramenta extremamente valiosa, tanto para evitar a instalação da doença e o óbito em indivíduos infectados,³ quanto na redução significativa da transmissibilidade.⁴ Os maiores limitantes ao controle da pandemia do HIV parecem ser o diagnóstico tardio, o acesso aos antirretrovirais, a baixa vinculação e retenção dos indivíduos aos serviços e a baixa adesão ao tratamento, além da variabilidade genética viral, que pode resultar em resistência viral e falência do

esquema terapêutico. O Brasil oferece acesso universal aos antirretrovirais desde 1996, com a lei 9113/96.⁵ Entretanto, os resultados obtidos estão aquém do esperado.

Em dezembro de 2013 o Brasil adotou mais uma corajosa medida no enfrentamento da epidemia do HIV/Aids, passando a recomendar o início imediato da terapia antirretroviral a todos os indivíduos infectados pelo HIV, independente da contagem de linfócitos CD4+.⁶ O racional para tal recomendação se baseia em evidências de acentuada redução na transmissibilidade viral, resultante da redução da viremia, quando a terapia antirretroviral é recomendada precocemente. Além disso, também são crescentes as evidências de que o tratamento precoce é capaz de preservar o sistema imune, além de evitar o dano causado aos outros sistemas orgânicos, que costumam ser indiretamente acometidos, por conta do estado de ativação imune crônica.⁶

A consequência mais temida em relação ao uso ampliado da terapia antirretroviral é a possibilidade de aumento da prevalência de infecções por vírus resistentes. O vírus HIV-1 apresenta grande variabilidade genética, que está relacionada à sua alta taxa de replicação e a baixa fidelidade da enzima transcriptase reversa, que costuma cometer erros frequentes, introduzindo mutações nas sequências produzidas.^{7; 8; 9} O uso de antirretrovirais, especialmente quando realizado de forma irregular, pode atuar como poderoso mecanismo de seleção de cepas com mutações aos antirretrovirais, levando a falha do esquema terapêutico.¹⁰ Ainda mais preocupante é a possibilidade de tais mutações serem transmitidas a outros indivíduos, que consequentemente podem apresentar falha precoce quando do tratamento inaugural. Tal possibilidade enfatiza a importância da realização de estudos de vigilância da variabilidade genética viral.

Os Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA) consistem em importante serviço, disponibilizando a oportunidade de realizar sorologias para o HIV, além de outras DST, de forma rápida e descomplicada, preservando a privacidade de seus usuários. Por este motivo costuma ser o serviço mais procurado por indivíduos com recente exposição de risco. Esta característica faz com que os CTA sejam também considerados locais prioritários para realização de estudos de vigilância de variabilidade genética viral. Assim, nosso estudo tem como objetivo avaliar as características dos indivíduos diagnosticados no CTA de Fortaleza, assim como de seus isolados virais.

Metodologia

No período de outubro/2013 a setembro/2014 foi desenvolvido estudo observacional, prospectivo e transversal, avaliando indivíduos que espontaneamente procuraram o Centro de Testagem e Aconselhamento de Fortaleza (CTA), único serviço do estado com tais características, com o objetivo de realizar exames sorológicos para o HIV.

Crítérios de inclusão/exclusão: Foram convidados a participar no estudo indivíduos com idade mínima de 18 anos, que obtiveram resultados reagentes em dois testes rápidos realizados durante o período do estudo. Foram excluídos indivíduos que já conheciam previamente seu estado sorológico e àqueles que não pudessem compreender os termos do termo de consentimento.

Dados clínicos e epidemiológicos: Os voluntários do estudo foram entrevistados utilizando questionário estruturado.

Aspectos éticos: o estudo foi submetido para avaliação ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Fortaleza (UNIFOR) e aprovado sob o número

302.336/2013. Os pacientes foram informados em detalhes sobre o estudo e foi oferecida a participação voluntária, mediante o consentimento por escrito com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Exames laboratoriais: Na fase inicial (triagem) os usuários foram submetidos à realização de testes rápidos, a partir amostra obtida de punção digital, utilizando métodos baseados em imunocromatografia (Rapid Check HIV 1/2 e Bio Manguinhos HIV 1/2), de acordo com as orientações do Ministério da Saúde.¹¹ Após a inclusão no estudo foram coletadas amostras sanguíneas, mediante punção venosa, com o objetivo de realização dos exames de rotina, preconizados nas recomendações do Ministério da Saúde, que incluem a realização de contagem de linfócitos CD4/CD8 e quantificação de carga viral.⁶ Foram ainda colhidas amostras para realização da reação de sequenciamento genético.

Contagem de CD4/CD8: realizada pela metodologia de citometria de fluxo do sistema BD FACSCalibur (Becton-Dickinson Immunocytometry Systems, Califórnia, USA), seguindo as especificações e procedimentos do fabricante.

Quantificação da carga viral: realizada com o kit comercial Abbott RealTime HIV-1 Assay (Abbott Molecular, Des Plaines, IL, USA), de acordo com os procedimentos e instruções do fabricante.

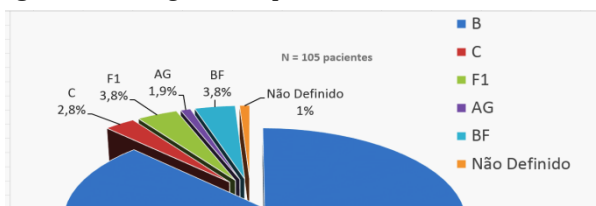
Genotipagem: realizada utilizando o kit comercial TruGene® Genotyping Assay e OpenGene® DNA Sequencing System (Siemens Diagnostics, USA)¹², no Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará, conforme protocolo do fabricante. Amostras não amplificadas, foram sequenciadas no Instituto Adolfo Lutz em São Paulo, utilizando a técnica de Nested PCR *in-house*, utilizando equipamento automático ABI 3130.¹³

Análise das sequências: Foi realizado o sequenciamento do gene *pol* do HIV-1. As sequências genéticas geradas da protease e da transcriptase reversa foram analisadas pelo OpenGene® DNA Sequencing System (Siemens Diagnostics, USA). As sequências foram alinhadas pelo programa MEGA e BioEdit. As análises de mutações de resistência foram realizadas utilizando algoritmo disponível na página da Universidade de Stanford (HIVdb Program - Genotypic Resistance Interpretation Algorithm). As mutações de resistência transmitida foram identificadas empregando a ferramenta de bioinformática Calibração de Resistência Populacional (CPR) disponibilizada na página da Universidade de Stanford (Stanford HIV Drug Resistance Database). Os subtipos do vírus HIV-1 foram determinados e identificados empregando análises no banco de dados do REGA HIV Subtyping Tool.

Resultados

Foram atendidos no CTA 5.469 indivíduos no período do estudo, que fizeram o teste anti-HIV. Destes, 5.211 (95,3%) pessoas obtiveram resultado não reagente (negativo) no teste anti-HIV e 258 (4,7%) pessoas com resultado reagente (positivo) em dois testes rápidos para o HIV. Dentre os 258 indivíduos diagnosticados com infecção pelo HIV, foram incluídos no estudo 119 indivíduos, sendo que 108 compareceram à coleta e a reação de sequenciamento foi obtida em 105 amostras (**Figura 1**).

Figura 1: Fluxograma de pacientes avaliados no estudo.



Entre os indivíduos do estudo houve predomínio do sexo masculino (86,7%). A mediana da idade foi 27 anos, com 53,4% dos pacientes com faixa etária de 18 a 28 e 83,8% entre 18 a 39 anos. O contato sexual representou a via principal de exposição (100%), sendo do tipo HSH (76,2%) a categoria de exposição predominante. Do total de pacientes, 33,3% tiveram DST nos últimos 12 meses. Quatro indivíduos (3,8%) relataram ser profissionais do sexo e 1,9% Travesti/Transexual. Com relação ao nível de escolaridade, 55,2% cursaram de 4 a 11 anos de estudo e 28,6% estudaram 12 ou mais anos. Os 105 pacientes residiam em Fortaleza ou região metropolitana, sendo 74,3% solteiros.

A mediana de linfócitos T CD4+ foi de 457 células/μl (1 – 1.609) e da carga viral foi de 4,34 log (2,44 - 7,01)

(**Tabela 1**). O total de 17 pacientes (16,3%) apresentava contagem de LT CD4 inferior a 200 células/μl, 39,4% entre 200 e 500 células/μl e 44,3% com CD4 superior a 500 células/μl. Quanto à carga viral (CV), 63,9% dos pacientes apresentavam níveis acima de 10.000 cópias/ml, 26,8% tinham viremia entre 10.000 e 1.000, enquanto 9,3% (10) estavam abaixo desse limite.

Tabela 1: Dados laboratoriais e clínicos dos 105 participantes

Variável	N (%)
Carga Viral (Cópias/ml)	
Mediana	22.106 (277 - 10.000.000)
Carga Viral (Log 10)	
Mediana	4,34 (2,44 - 7,01)
CD4 (Células/μl)	
Mediana	457 (1 - 1.609)
< 200	17 (16,3)
200 a 350	11 (10,6)
351 a 500	30 (28,8)
501 a 750	27 (26,0)
> 750	19 (18,3)
CD8(Células/μl)	
Mediana	1.239 (211 - 3.348)

As mutações que conferem resistência aos antirretrovirais foram evidenciadas em 10 pacientes (9,5%) (**Tabela 2**). Destes, sete eram do sexo masculino. Entre esses pacientes, nove foram infectados com HIV-1 do subtipo B e um com subtipo C. Entre os homens, todos os sete pacientes relataram categoria de exposição HSH, sendo um profissional do sexo, dois bissexuais e um com parceiro HIV soro positivo. Entre as mulheres, duas eram casadas e uma solteira.

Entre os casos com resistência, três (2,9%) apresentaram mutações que conferem resistência aos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN). As mutações encontradas foram D67N (n=1), T69D (n=1), V75A (n=1) e V75M (n=1). A análise do perfil de resistência sugeriu que estas resultariam em baixa resistência ao AZT e d4T e resistência intermediária ao DDI.

Seis (5,7%) pacientes apresentaram mutações que conferem resistência aos inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN). As mutações encontradas foram K101E (n=2), K103N (n=3) e G190A (n=1). A mutação K103N está relacionada a elevado nível de resistência a NVP e EFV. A mutação K101E causa resistência intermediária à NVP e baixo nível de resistência a EFV, ETR e RPV. A

mutação G190A confere alto nível de resistência à NVP e nível intermediário de resistência ao EFV, podendo também resultar em baixo nível de resistência a ETR e RPV.

Dois (1,9%) pacientes apresentaram mutações relacionadas aos inibidores da protease (IP). As mutações evidenciadas foram M46I (n=1) e V82L (n=1). A M46I é selecionada pelos IP e reduz a susceptibilidade ao IDV, NFV, FPV, LPV e ATV. A mutação V82L costuma ser selecionada pelo TPV e reduz a susceptibilidade à esta droga

Tabela 2: Mutações do HIV-1 relacionadas à resistência transmitida aos ARVs

Nº da amostra	Classe de Drogas	Perfil de Resistência				
	ITRN	ITRNN	IP	Alto	Intermediário	Baixo
1		K103N		NVP, EFV		
2			V82L		TPV	ATV, FPV, IDV, LPV, NFV, SQV
3		K101E			NVP, RPV	EFV, ETR
4			M46I			ATV, FPV, IDV, LPV, NFV
5	V75M				D4T	AZT, DDI
6		G190A		NVP	EFV	ETV, RPV
7		K101E			NVP, RPV	EFV, ETR
8	D67N, T69D	K103N		EFV, NVP	DDI	AZT, D4T
9		K103N		NVP, EFV		
10	V75A					D4T, DDI

Tabela 3 – Características clínico-epidemiológicas dos pacientes com subtipo não B.

Amostra	CD4	CVLog	Subtipo/Recombinante	Sexo	Idade	Exposição	DST
A	327	5,92	F1	M	24	Heterossexual	Sim
B	546	4,82	BF (CRF12_BF)	M	30	HSH	Não
C	174	2,44	BF	M	67	Heterossexual	Sim
D	800	4,07	C	M	23	HSH	Sim
E	75	7,01	C	M	32	Heterossexual	Não
F	07	5,58	AG (CRF02_AG)	F	29	Heterossexual	Sim
G	289	4,44	F1	F	33	Heterossexual	Sim
H	467	2,48	F1	M	28	HSH	Não
I	1609	4,21	AG (CRF02_AG)	M	26	Heterossexual	Não
J	365	5,48	BF	F	27	Heterossexual	Não
K	22	5,99	BF	M	37	Heterossexual	Não
L	515	3,48	F1	M	22	HSH	Não
M	586	5,01	C	M	18	HSH	Não

HSH= Homem que faz sexo com homem.

A análise da diversidade genética do HIV-1 na região *pol* indicou o predomínio do subtipo B, que foi identificado em 86,7% das amostras. Em 13 amostras (12,4%) foram identificados subtipos não-B, sendo em 3,8% F1 e C em 2,8% (Figura 2). Foram identificados recombinantes intersubtipos em 5,7% das amostras, sendo o recombinante BF em 3,8, sendo que em um paciente foi identificado o CRF12_BF. Foi encontrado também recombinantes AG em 1,9%, identificado como CRF02_AG. As características clínicas e epidemiológicas de tais pacientes estão resumidas na tabela 3.

Discussão

Os achados gerais do estudo sugerem que a epidemia do HIV-1 em Fortaleza parece refletir algumas das principais tendências nacionais, com predominância de novos casos entre homens (86,7%), jovens (18 a 28 anos; 53,4%), da categoria de exposição HSH (76,2%), caracterizando este como o grupo populacional de maior vulnerabilidade. A prevalência de novos casos de infecção pelo HIV na população de usuários atendidos no CTA foi de 4,7%, sendo cerca de 12 vezes mais elevada que na população geral (0,4%), provavelmente devido ao perfil do grupo populacional de risco mais elevado atendido no serviço.²

Neste estudo, proporção significativa dos indivíduos apresentou níveis de linfócitos T CD4+ mais elevados, com mediana de 457 células/ μ L. Em 73,1% dos indivíduos foi verificado CD4+ superior a 350 células/ μ L, sendo 44,3% acima de 500 e 18,3% acima de 750. Por outro lado, somente 16,3% dos casos apresentavam linfócitos T CD4+ abaixo de 200, caracterizando doença avançada (AIDS). Dados recentes vêm demonstrando tendência de declínio na proporção de indivíduos com CD4+ inferior a 200, no momento do diagnóstico, nos diferentes serviços de saúde do país, que foi reduzida de 31% em 2009 para 26% até outubro de 2014. Os dados obtidos contrastam com aqueles disponíveis do estado do Ceará, que mostram que 32% dos casos diagnosticados costumam apresentar níveis de CD4 inferiores a 200, sendo esta a quinta maior proporção no país.² Isto sugere que a população atendida no CTA pode ter características distintas da população geral do estado.

A prevalência global de resistência transmitida encontrada neste estudo foi de 9,5%, sendo 2,9% aos ITRNs, 5,7% aos ITRNNs e 1,9% aos IPs, que segundo os critérios da OMS, é considerada prevalência intermediária (5 a 15%). Tais resultados corroboram com estudos realizados em diversas regiões do Brasil com prevalência de resistência transmitida de 13,9% em São Paulo;¹⁴ 11% em Florianópolis;¹⁵ 8,8% em Curitiba;¹⁶ 7,6% em São Paulo¹⁷ e 4,6% em Recife.¹⁸

Estudo realizado no Ceará, entre 2008/2009, avaliou 74 pacientes virgens de terapia antirretroviral, atendidos em duas unidades de referência secundária e terciária, apresentando mediana de CD4+ de 418 células/ μ L e CV de 4,41 log (nos adultos), evidenciando prevalência global de resistência primária de 9,5%, sendo 4,1% aos ITRNs, 2,7% aos ITRNNs e 4,1% aos IPs.¹⁹ Este dado demonstra estabilidade, do ponto de vista absoluto, no comportamento da prevalência de resistência transmitida. Porém, do ponto de vista relativo podemos perceber o aumento na proporção de isolados

resistentes aos ITRNN. Este achado representa importante repercussão clínica, visto que esta classe tem sido recomendada em nosso país como preferencial na composição dos esquemas inaugurais. Além disso, a classe dos ITRNN se caracteriza pela sua baixa barreira genética e ampla resistência cruzada entre as drogas desta classe. O conjunto dos achados sugere a necessidade de acompanhamento estreito dos pacientes que iniciam seu tratamento, buscando detectar precocemente indícios de falha terapêutica primária, comumente relacionada à resistência transmitida.

A avaliação da variabilidade genética mostrou que o subtipo B foi predominante (86,7%), seguido pelo F1 (3,8%), C (2,8%) e formas recombinantes (5,7%). Foi detectada pela primeira vez no Ceará a forma recombinante circulante CRF02_AG (1,9%). Foram encontrados 3,8% de recombinantes BF nos genes da TR e PR, respectivamente. Os dados encontrados ratificam aqueles previamente encontrados no Ceará em 2003,²⁰ 2007²¹ e 2011.¹⁹ Em 2003 foram encontrados pela primeira vez no Ceará, o subtipo F (2,7%) e recombinantes BF (2,7%).²⁰ Em 2011 foi descrito pela primeira vez no Ceará o subtipo C (5,4%),¹⁹ com achados semelhantes sendo encontrados nesse estudo (2,8% de subtipo C).

O recombinante AG (1,9%), constituído pelos subtipos A e G, foi encontrado pela primeira vez no Ceará neste estudo, um achado compatível com o aumento da diversidade genômica do vírus HIV-1, principalmente devido à intensa circulação de indivíduos infectados em viagens internacionais, sendo o Ceará rota turística com grande fluxo de pessoas de vários países do mundo, além de também aumento dos intercâmbios com universidades africanas no Ceará.

Com a política do tratamento como prevenção, desde dezembro de 2013 no Brasil, 62 mil novos indivíduos infectados iniciaram tratamento no ano de 2014 até outubro, somando quase 400 mil de indivíduos em tratamento.²

Conclusões

O estudo permitiu caracterizar que o perfil demográfico da população diagnosticada no CTA de Fortaleza possui semelhanças com as características gerais da epidemia, onde predominam os casos novos em jovens, do sexo masculino e da categoria HSH. Por outro lado, os dados de escolaridade, além do melhor perfil imunológico mostram que os usuários do CTA possuem características privilegiadas, que não espelham o perfil epidemiológico e clínico descritos em nosso estado. Tais informações sugerem que o CTA, como estratégia de vigilância passiva, pode não estar favorecendo o diagnóstico entre as populações de maior vulnerabilidade.

O estudo dos isolados virais demonstram níveis intermediários de resistência transmitida, embora assinala o crescimento da prevalência de mutações para os ITRNN, podendo representar risco mais elevado de falha precoce em pacientes iniciando terapia. Tais dados sugerem monitoramento cuidadoso de pacientes com diagnóstico recente e alimentam a polêmica discussão em relação ao custo-benefício da realização do exame de genotipagem em tais pacientes. Embora a maioria dos isolados virais terem sido caracterizados como do subtipo B, historicamente prevalente no país e no estado, a maior diversidade de subtipos não-B demonstram a evolução temporal da variabilidade genética em nossa cidade.

A transmissão de cepas do HIV-1 resistentes pode implicar no aumento da possibilidade de falha primária e na amplificação de resistência, restringindo as opções terapêuticas posteriores. Por este, estudos de vigilância de mutações de resistência aos ARVs são fundamentais para o monitoramento da epidemia regional e para o planejamento da gestão em saúde, principalmente no contexto do uso ampliado de TARV no Brasil.

Referências

- 1 UNAIDS. **UNAIDS Gap Report: Ending the AIDS epidemic**. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS - World Health Organization 2014.
- 2 BRASIL. **Boletim Epidemiológico - Aids e DST**. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - DEPARTAMENTO DE DST, A. E. H. V. Brasília-DF: Ministério da Saúde 2014.
- 3 PALELLA, F. J. J. et al. Mortality in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: Changing Causes of Death and Disease in the HIV Outpatient Study. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 43, n. 1, p. 27-34, 2006. ISSN 1525-4135. Disponível em: <
http://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2006/09000/Mortality_in_the_Highly_Active_Antiretroviral.5.aspx >.
- 4 COHEN, M. S. et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. **N Engl J Med**, v. 365, n. 6, p. 493-505, Aug 11 2011. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767103> >.
- 5 BRASIL. **Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. Lei Nº 9.313**. CIVIL, C. Brasília-DF: Presidência da República 1996.
- 6 _____. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. DEPARTAMENTO DE DST, A. E. H. V. Brasília-DF: Ministério da Saúde 2013.
- 7 PERELSON, A. S. et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. **Science**, v. 271, n. 5255, p. 1582-6, Mar 15 1996. ISSN 0036-8075 (Print)0036-8075 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8599114> >.
- 8 ROBERTS, J. D.; BEBENEK, K.; KUNKEL, T. A. The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1. **Science**, v. 242, n. 4882, p. 1171-3, Nov 25 1988. ISSN 0036-8075 (Print) 0036-8075 (Linking).
- 9 PRESTON, B. D.; POIESZ, B. J.; LOEB, L. A. Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase. **Science**, v. 242, n. 4882, p. 1168-71, Nov 25 1988. ISSN 0036-8075 (Print)0036-8075 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2460924> >.
- 10 CLAVEL, F.; HANCE, A. J. HIV drug resistance. **N Engl J Med**, v. 350, n. 10, p. 1023-35, Mar 4 2004. ISSN 1533-4406 (Electronic)0028-4793 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14999114>>.
- 11 BRASIL. **Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV**. DEPARTAMENTO DE DST, A. E. H. V. Brasília-DF: Ministério da Saúde 2014.

- 12 GRANT, R. M. et al. Accuracy of the TRUGENE HIV-1 genotyping kit. **J Clin Microbiol**, v. 41, n. 4, p. 1586-93, Apr 2003. ISSN 0095-1137(Print) 0095-1137 (Linking).
- 13 SNOECK, J. et al. Discordances between interpretation algorithms for genotypic resistance to protease and reverse transcriptase inhibitors of human immunodeficiency virus are subtype dependent. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 50, n. 2, p. 694-701, Feb 2006. ISSN 0066-4804 (Print) 0066-4804 (Linking).
- 14 SANABANI, S. S. et al. Characterization of partial and near full-length genomes of HIV-1 strains sampled from recently infected individuals in Sao Paulo, Brazil. **PLoS One**, v. 6, n. 10, p. e25869, 2011. ISSN 1932-6203 (Electronic)1932-6203 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22022460>>.
- 15 GRAF, T. et al. HIV-1 genetic diversity and drug resistance among treatment naive patients from Southern Brazil: an association of HIV-1 subtypes with exposure categories. **J Clin Virol**, v. 51, n. 3, p. 186-91, Jul 2011. ISSN 1873-5967 (Electronic)1386-6532 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21622023>>.
- 16 FERREIRA, J. L. et al. Molecular characterisation of newly identified HIV-1 infections in Curitiba, Brazil: preponderance of clade C among males with recent infections. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 103, n. 8, p. 800-8, Dec 2008. ISSN 1678-8060 (Electronic)0074-0276 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19148420>>.
- 17 FERREIRA, J. L. et al. Transmitted Drug Resistance among People Living with HIV/Aids at Major Cities of São Paulo State, Brazil. **Adv Virol**, v. 2013, p. 878237, 2013. ISSN 1687-8639 (Print)1687-8639 (Linking).
- 18 CAVALCANTI, A. M. et al. Primary resistance of HIV to antiretrovirals among individuals recently diagnosed at voluntary counselling and testing centres in the metropolitan region of Recife, Pernambuco. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 4, p. 450-7, Jun 2012. ISSN 1678-8060 (Electronic)0074-0276 (Linking).
- 19 ARRUDA, E. et al. Short communication: intermediate prevalence of HIV type 1 primary antiretroviral resistance in Ceara State, Northeast Brazil. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 27, n. 2, p. 153-6, Feb 2011. ISSN 1931-8405 (Electronic)0889-2229 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20929346>>.
- 20 GADELHA, S. R. et al. Molecular epidemiology of human immunodeficiency virus-1 in the state of Ceara, Northeast, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 4, p. 461-3, Jun 2003. ISSN 0074-0276 (Print)0074-0276 (Linking).
- 21 CAVALCANTI, A. M. et al. Antiretroviral resistance in individuals presenting therapeutic failure and subtypes of the human immunodeficiency virus type 1 in the Northeast Region of Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 102, n. 7, p. 785-92, Nov 2007. ISSN 0074-0276 (Print)0074-0276 (Linking).

CARTILHA EDUCATIVA NA PREVENÇÃO DAS DST/HIV/AIDS: O IDOSO COMO FOCO

Luana Ibiapina Cordeiro¹, Thais de Oliveira Lopes²,
Adriano Rodrigues de Souza³, Janaína Fonseca Victor Coutinho⁴,
Maria Eliana Peixoto Bessa⁵, Aline Rodrigues Feitoza⁶

Resumo

O objetivo deste estudo foi construir uma cartilha educativa voltada para a população idosa a partir da auto-percepção de risco dos próprios idosos com relação ao HIV/AIDS. Esta pesquisa foi do tipo metodológico, realizada no município de Fortaleza e para a construção da cartilha obedeceu 02 fases: diagnóstico situacional e montagem da cartilha. Para uma melhor compreensão do conteúdo da cartilha optamos por um diálogo entre dois amigos, onde o primeiro tem ideias errôneas e preconceituosas e o segundo é um idoso que vive com HIV e a sequência do diálogo foi dividida em três categorias (mitos e tabus, desconhecimento, e prevenção e importância do diagnóstico). A cartilha “Cuidar de si é se amar: um diálogo sobre HIV/AIDS entre idosos” esclarece suas dúvidas, fornecendo conhecimentos sobre as DST/AID, suas formas de transmissão, prevenção e desmitificando mitos, sem que ele precise verbalizar, expondo a sua intimidade sem interferência de outrem, minimizando angústias e medos. Os profissionais de saúde, principalmente, os enfermeiros, tem papel preponderante na educação dessas populações, lançando mão de estratégias dessa natureza.

Palavras chave: Idoso; Material educativo; DST/Aids.

Introdução

O mundo está envelhecendo, estima-se que a população idosa no Brasil em 2025, será de aproximadamente 15 milhões de pessoas com 60 anos ou mais, ocupando assim o 6º lugar do mundo na população de crescimento da terceira idade. Com o envelhecimento

¹ Enfermeira. Graduada pela Universidade de Fortaleza/ UNIFOR.

² Enfermeira. Graduanda pela Universidade de Fortaleza/ UNIFOR.

³ Enfermeiro. Doutor em Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Docente do curso de Graduação em Enfermagem da Universidade de Fortaleza (UNIFOR) e técnico da Célula da Vigilância Epidemiológica do município de Fortaleza.

⁴ Enfermeira. Doutora em Enfermagem pela UFC. Docente do curso de Graduação em Enfermagem da UFC

⁵ Enfermeira. Doutora em Enfermagem pela UFC. Docente do curso de Graduação em Enfermagem da UNIFOR.

⁶ Enfermeira. Doutora em Enfermagem pela UFC. Docente do curso de Graduação em Enfermagem da UNIFOR. Enfermeira do Hospital da Mulher de Fortaleza.
<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4709980U3>

populacional, o número de mortes pelas doenças crônicas degenerativas aumentará, necessitando de alternativas não só para prevenir, mas de retardar essas doenças e suas consequências, melhorando a expectativa de vida ativa desses idosos, proporcionando saúde e bem-estar, ou seja, através de ações que visem à promoção da saúde dessa população (FEITOZA, 2008).

Com a expectativa média de vida aumentando, as melhorias da qualidade de vida da população, do avanço da medicina, fazem com que aumente também a sexualidade na população idosa. Assim, contribuindo para a liberdade sexual dessa população e sendo no mínimo ingênuo conferir assexualidade às pessoas acima de 50 anos de idade, portanto essa parcela da população encontra-se no cenário de risco, visto que tiveram uma juventude não educada ao uso de preservativo em geral (SILVA; PAIVA e SANTIAGO, 2005).

Este aumento de idosos com Aids deve-se a vários fatores como exemplo pela vulnerabilidade física e psicológica, e pouco acesso a serviços de qualidade, ficando mais vulnerável em razão de demandas terapêuticas, o que demarca outros tipo de exposição ao HIV, além do sexual, ou seja, transfusão sanguínea e uso de drogas ilícitas- questões que devem ser ressaltadas em qualquer outra idade, além do aumento do número das relações sexuais nessa faixa etária por meio de novas terapias medicamentosas e o aumento da sobrevida dos doentes de AIDS.

Alguns pontos devem ser observados na elaboração de matérias educativos para prevenção das DST/HIV/AIDS, para grupos específicos, como os idosos. Na população idosa as questões culturais que permeiam a sexualidade devem ser trabalhadas com cautela, soma-se as este fator as características sócio-demográficas, principalmente no nordeste do Brasil que revelam altas taxas de analfabetismo (MOREIRA, NOBRE, SILVA; 2003 apud INEP; 1999). Moreira, Nobre e Silva (2003), ressaltam ainda que pessoas com pouca escolaridade ou dificuldade de leitura podem utilizar matérias escritas, desde que, se utilizem técnicas que favoreçam a compreensão, tais como linguagem simples e/ ou uso de recursos pictográficos.

A lacuna existente de materiais educativos para abordagem das DST/ HIV/ AIDS justifica esse estudo que tem como proposta desenvolver cartilha educativa que aborde essa temática acredita-se que a mesma será uma ferramenta de relevante não só para o meio acadêmico, mas como para a gestão dos serviços de saúde.

Como podemos perceber, existe uma lacuna enorme nas ações destinadas a população idosa no que diz respeito à prevenção do HIV/AIDS. Sabemos ainda que as ações de educação em saúde devam ser repensadas, uma vez que a forma de abordar o idoso não pode ser a mesma utilizada com o jovem.

A relevância do estudo para a ciência e a sociedade está em fornecer material educativo como uma ferramenta para a prevenção do HIV/AIDS na população idosa.

A universidade estará contribuindo para que os profissionais de saúde estejam preparados para intervir nos fatores de risco os quais os idosos estão expostos, oferecendo uma assistência integral e de qualidade ao idoso.

Metodologia

Optou-se por uma pesquisa do tipo metodológico, esse tipo de pesquisa consiste no desenvolvimento, avaliação e aperfeiçoamento de instrumentos e

estratégias metodológicas, através da investigação dos métodos de obtenção, organização e análise dos dados, possibilitando à construção de um instrumento que seja confiável, preciso e utilizável (POLI, BECK E HUNGLER, 2011) A pesquisa foi realizada no município de Fortaleza-Ce e para a construção da cartilha obedeceu 02 fases: diagnóstico situacional e montagem da cartilha.

O diagnóstico situacional analisou 06 pesquisas de campo realizadas entre o período de 2008 a 2013, onde as mesmas apontaram as lacunas no conhecimento de idosos com relação ao HIV/Aids e a montagem da cartilha, após a análise dos resultados das pesquisas, foram selecionadas as principais lacunas e mitos que precisavam ser desmistificados em relação ao HIV/Aids nas pessoas idosas.

A confecção da cartilha seguiu as orientações de Moreira; Nóbrega; Silva (2003) quanto à linguagem, ilustração e Layout. os mesmos seguiram alguns critérios descritos a seguir que foram utilizados para a construção da cartilha: 1) Linguagem (Evitamos textos longos, principalmente para aqueles com dificuldades na leitura e compreensão, como os idosos; Cada tema foi desenvolvido completamente, somente depois de esgotado o tema é que foi passado para o seguinte; Declarou claramente o que se espera do cliente; As informações seguiram uma ordem lógica; As idéias e conceitos abstratos foram clarificados como exemplos; Incluiu apenas as informações necessárias, para o leitor compreender e seguir a mensagem; Destacou as ações positivas, dizendo ao leitor o que ele deve fazer e não o que ele não deve fazer; informou ao leitor os benefícios que eles terão com a leitura do material; Sempre que possível, foi utilizado palavras curtas, devendo as sentenças ser construídas com 08 a 10 palavras; As informações foram escritas em forma de conversa, pois o estilo conversacional é mais natural e mais fácil de ser lido e entendido; Foi utilizada a voz ativa, como também, palavras com definições simples e familiares, além de analogias familiares ao público; Não é utilizado jargões, termos técnicos e científicos assim como, abreviaturas, acrônios e siglas; 2) Ilustrações (Foram selecionadas ilustrações que ajudaram a explicar ou enfatizar pontos e idéias importantes do texto; Evitaram ilustrações abstratas e que tenham apenas função decorativa no texto, como também desenhos e figuras estilizadas; Ilustrou-se a ação ou comportamento esperado ao invés do que deve ser evitado; Utilizou desenhos de linhas simples que funcionaram melhor para ilustrar um procedimento; Utilizou ilustrações apropriadas ao leitor, evitando-se ilustrar material dirigido ao público adulto/idoso com motivos infanto-juvenis e vice-versa; Objetos pequenos foram apresentados em ilustrações maiores para que os detalhes sejam visualizados; Usou ilustrações de boa qualidade e alta definição, para tal, estas ilustrações foram realizadas por um profissional da área de design gráfico; Não foi utilizado caricaturas; Utilizou símbolos e imagens familiares ao público alvo, que permitiram as pessoas se identificarem com a mensagem; Símbolos e sinais pictográficos foram usados com cautela. Símbolos “universais” como sinal de pare, Xe setas, por exemplo, podem não ser entendidos pelo público-alvo; Foram consideradas nas ilustrações apresentadas características raciais e étnicas do público-alvo; As ilustrações foram dispostas de modo fácil, para o leitor segui-las e entendê-las, e elas ficaram próximos aos textos aos quais elas se referiam; Setas ou círculos puderam ser empregados para ser destacadas informações-chave na ilustração; 3) Layout e Design (Para adultos utiliza no mínimo fonte de tamanho nº14, como nosso público-alvo são idosos, utilizamos no mínimo a fonte 16; Utilizou fontes de tamanhos diferentes para os títulos, sendo dois pontos

maiores que as do texto; Evitou textos apenas com fontes estilizadas e/ou em caixa alta (maiúsculas), pois dificultariam a leitura; Foram utilizadas cores com sensibilidade e cautela para não supercolorir, deixando o material visualmente poluído. Impressão preta sobre fundo claro é mais fácil de ler; Utilizou impressão fosca (papel e tinta), pois reduz o brilho e melhora a legibilidade; Na capa são utilizadas imagens, cores e textos atrativos; A mensagem principal e o público-alvo foram destacados na capa, permitindo que o leitor capte a mensagem principal apenas por sua visualização; São sinalizados adequadamente os tópicos e subtópicos, usando recursos como títulos, subtítulos, negritos e marcadores para facilitar a ação desejada e a lembrança; As palavras ou ideias-chaves foram colocadas no início da frase ou da proposição; Foi apresentada uma ideia completa por página ou nos dois lados da folha, pois se o leitor tem que virar a página, no meio da mensagem, ele poderia esquecer a primeira parte; As informações mais importantes foram colocadas no início e no fim do documento; As ideias organizadas no texto seguiram uma sequência lógica; Foi limitada a quantidade de texto na página, visto que nem todos os leitores terão capacidade de ler e interpretar apenas com palavras escritas. Estudos mostram que os idosos, no Nordeste, possuem pouca escolaridade, além das limitações físicas da idade, com a visão prejudicada.

Resultados

Para uma melhor compreensão do conteúdo da cartilha optamos por um diálogo entre dois amigos, onde o primeiro tem ideias errôneas e preconceituosas e o segundo é um idoso que vive com o HIV, a sequência do diálogo desenvolveu-se a partir de 03 categorias principais: mitos e tabus, desconhecimento e prevenção e importância do diagnóstico.

A escolha do título da cartilha, “CUIDAR DE SI É SE AMAR: Um diálogo sobre HIV entre idosos” foi escolhido a fim de se tornar objetivo para que sejam realizadas uma boa leitura e compreensão do idoso no que se diz respeito ao cuidar de si como um todo é uma forma de se amar. Apresentando letras maiúsculas e destacadas na primeira frase como uma forma de atrair à atenção do idoso e para não se tornar muito impactante em relação ao foco principal do estudo, que é a prevenção do HIV/AIDS na população idosa por meio deste material educativo.

Mitos e tabus

A categoria mitos e tabus surgiu a partir de fatos reais, onde ainda percebe-se muitos idosos com pouco conhecimento sobre Aids, isso pode ocorrer devido à falta de interesse sobre assuntos da realidade, como também por motivos que não quererem falar sobre isso, até mesmo por tabus, já que se trata de uma doença predominante transmissível por via sexual, fato ilustrado na cartilha contendo cinco figuras, sendo a primeira ilustrada com o seguinte diálogo:

[...] Tu achas legal? Que bobagem... Já viu gente da nossa idade precisar disso? Por que não? Já ouviu falar de AIDS?

O fato de interrogar que “gente da nossa idade precisar de camisinha”, de acordo com (FEITOZA, 2008), deve-se ao fato de campanhas de educação em saúde e prevenção da AIDS ser mais destinadas à população jovem, assim fazendo com que os idosos estejam menos informados sobre o HIV e menos conscientes de como se proteger da infecção.

Além do que a população que vivencia a senectude não vivenciou o uso apelativo ao preservativo, como é evidenciado atualmente. Os trabalhos educativos sendo direcionados além da população jovem são destinados às gestantes, aos usuários de droga, homossexuais e às profissionais do sexo, o que concorre para que os idosos não se percebam vulneráveis e não incorporem a necessidade de usar a camisinha ou se prevenir em geral contra outras DST (MELO et al, 2007).

Desconhecimento

Em relação à categoria desconhecimento, são inúmeras as lacunas percebidas a essa realidade pelo idoso ao saber sobre o HIV/Aids, assim optamos por ilustrar os que acreditamos serem os mais importantes para a população idosa, pois tem associação direta com o aumento da vulnerabilidade dos mesmos.

Uma das questões importantes é que atualmente pela melhoria da qualidade de vida da população idosa e com o avanço da indústria farmacêutica, o idoso tem uma vida muito mais ativa e procura cada vez mais novas formas de lazer, dentre elas as festas em grupos de idosos, que na nossa realidade cearense é o famoso “forró dos idosos” que acontecem em diversos bairros da cidade.

O desconhecimento gera o preconceito, outra lacuna no conhecimento é sobre as formas de transmissão do HIV, muitos ainda têm a ideia que se tinha no início da epidemia, quando acreditava-se que o contato pessoal e através de objetos também eram formas de transmissão da Aids, destacamos com os seguintes diálogos:

Porque tenho muito medo de ser rejeitado, algumas pessoas que descobriram não chegam mais perto de mim, querem nem pegar na minha mão. E num é perigoso? A gente aqui conversando e nesse instante você espirrou bem pertinho de mim [...]
[...] Num fale uma besteira dessa! A AIDS não pega assim... pega no sexo sem camisinha, se usar seringa de outras pessoas, durante a amamentação se a mãe tiver vírus do HIV.

Nestes diálogos, e a partir de outros estudos realizados, quisemos deixar claro para os idosos sobre os principais meios que podem ser transmitidos o HIV, além do que os meios que não podem ser transmissíveis, como é o caso de espirro, tosse, contato social no local de trabalho, na escola ou no domicílio. E também, não se conhece na literatura casos de transmissão do vírus HIV por aerossóis, e nem da atividade desenvolvida em clínica odontológica (BRASIL, 1999; BRASIL, 2000; CORRÊA E ANDRADE, 2005).

Prevenção e importância do diagnóstico precoce

A última categoria, prevenção e importância do diagnóstico precoce, foi ilustrada com seis figuras na cartilha, enfocando pontos principais da nossa cartilha que é a prevenção do HIV e importância de conhecer o status sorológico, além da prevenção por meio do

uso de preservativos masculino e femininos, quisemos abordar o cuidado com o (a) parceiro (a) e a exposição que a mulher está submetida à contaminação do HIV. Mas também, foi evidenciado por meio de ilustrações que o conhecimento precoce da infecção pelo HIV e a busca de um adequado controle, podem contribuir para fortalecer o sistema de prevenção da AIDS.

A importância do diagnóstico é mostrar para o idoso como é fácil o acesso a testagem do HIV, e ressaltar o trabalho desenvolvido pelos Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA):

[...] Se “passou”, como você sabe que sua mulher não tem também? Ela fez o exame, é bem simples! Tem até um chamado teste rápido para HIV que em menos de meia hora já sai o resultado.

O CTA consiste em serviços de saúde os quais tem por objetivo realizar ações de diagnóstico e prevenção de DST (teste de HIV, sífilis e hepatite B e C) de forma gratuita de acordo com norma previamente definida pelo Ministério da Saúde e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo o atendimento totalmente sigiloso (JUNQUEIRA et al, 2013).

O uso dos preservativos, masculinos e femininos, por pessoas sexualmente ativas é o método mais eficaz para a redução do risco de transmissão do HIV e de outros agentes sexualmente transmissíveis. É o único método que oferece dupla-proteção, ou seja, é eficaz tanto para a redução do risco de transmissão do HIV e de outras DST. A disponibilidade do preservativo distribuído pelo sistema público de saúde, entretanto, nem sempre é suficiente para suprir as necessidades dos usuários. Assim, é importante fortalecer a ideia de corresponsabilidade no suprimento deste insumo para o cuidado da saúde sexual e reprodutiva por parte dos homens e mulheres (BRASIL, 2006).

A partir de estudos realizados por MELO et al (2007), os idosos ao serem questionados sobre o conhecimento do uso de preservativos, a maioria dos idosos declarou não saber usar e a decisão pelo uso ou não do preservativo nas relações homem-mulher é muitas vezes, ainda é anuência do homem e nem sempre pode ser discutida e negociada antes da relação sexual, o que coloca a mulher, que precisa negociar seu uso, numa situação desprivilegiada em que fica evidente a importância do trabalho educativo com essa população para o controle da Aids.

Objetivamos orientar sobre a colocação do preservativo, mas também sobre a conservação do mesmo. Além do mais, achamos muito importante deixar claro que há o preservativo feminino, e que as idosas podem utilizá-lo, já que muitas idosas ficam sujeitas à contaminação pelo HIV, pois seus parceiros negam a utilizar o preservativo durante a relação sexual e, conseqüentemente, as contaminam (SILVA; LOPES; VARGENS, 2010) Assim, elas sabendo sobre a existência do preservativo feminino e a maneira correta de colocá-lo são essenciais para que elas se previnam e possam ter um relacionamento saudável com o seu parceiro.

Conclusão

Conclui-se que trabalhos educativos realizados na forma de cartilha têm importância fundamental na educação de populações resistentes a assuntos referentes a sua intimidade sexual, no caso de população idosa, pois muitas vezes podem trazer constrangimentos, intimidação e vergonha.

A cartilha, nesse sentido, é mais efetiva preservando a privacidade do idoso, esclarecendo suas dúvidas, fornecendo conhecimentos sobre as DST/AIDS, suas formas de transmissão, prevenção e desmitificando os mitos, sem que ele precise verbalizar, expondo a sua intimidade sem interferência de outrem, minimizando angústias e medos. Ressalta-se que isso é evidenciado principalmente em populações idosas escolarizadas. Os profissionais de saúde, principalmente o enfermeiro, tem papel preponderante na educação dessas populações, lançando mão de estratégias dessa natureza.

Referências

- BRASIL 2006. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Envelhecimento e saúde da pessoa idosa**. Brasília: Ministério da Saúde, n. 19. 2006.192p.
- BRASIL. Lei nº 8842, de 04 de janeiro de 1994. Dispões sobre a Política Nacional do Idoso, cria o Conselho Nacional do Idoso e dá outras providências. Disponível em: <http://www.nj.gov.br/ddh_idoso_lei.htm>. Acesso em: 20 de mai. 2001
- CORTÊS, C. A retomada da atividade sexual e a resistência ao uso da camisinha fazem crescer o número de casos da doença entre idosos. Ver. Isto É. Rio de Janeiro, 12 de setembro de 2001.
- CUNHA, R. R, et al. Promoção da saúde no contexto paroara: possibilidade de cuidado de enfermagem. Texto Contexto Enferm. Florianópolis, v18 n1, p. 170-176, 2009.
- FEITOZA, A.R. **A cultura do idoso e sua influência perante o risco do HIV/AIDS**. Fortaleza, UFC, 2008. Tese (Doutorado de Enfermagem). Universidade Federal do Ceará, 2008.
- FEITOZA, A.R. A cultura do idoso e sua influência perante o risco do HIV/AIDS. Fortaleza, UFC, 2008. Tese (Doutorado de Enfermagem). Universidade Federal do Ceará, 2008.
- JUNQUEIRA, M. de F.R.; SIQUEIRA T.C.B; BARBOSA,H.C.F.R; RIBEIRO, K.R.; Aspecto sócio demográfico e prevenção de doenças sexualmente transmissíveis em idosos. **Rev. Fragmentos de Cultura**, Goiânia, v.22, n.1, p.97-107, jan/mar. 2012.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, Departamento de DST, AIDS e Hepatites virais, Portal sobre AIDS, doenças sexualmente transmissíveis e hepatites virais, O que é janela imunológica. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pagina/o-que-e-janela-imunologica>>.
- MOREIRA,M.F.,NÓBREGA; M.M.L,SILVA M.I.T. comunicação escrita: contribuição para a elaboração de material educativo em saúde. **Rev. Bras. Enferm.**, 2003; v.56, n. 2, p. 184- 188.
- OLIVEIRA, Talita Cristina da Silva. A AIDS em Pessoas Idosas. Disponível em: <<http://www.artigonal.com/saude-artigos/a-aids-em-pessoas-idosas-4663960.html>>. Acesso em: 2 nov. 2013.

PEREIRA, Gisella Souza; BORGES, Claudia Isecké. Conhecimento sobre HIV/AIDS de participantes de um grupo de idosos, em Anápolis-Goiás. Esc. Anna Nery vol.14 no.4 Rio de Janeiro Oct./Dec. 2010. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-81452010000400010>
POLIT, D.; BECK,C.T.; HUNGLER,B.P. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem:** Métodos, avaliação e utilização. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2011, p. 488.

SALDANHA, Ana AlaydeWerba; ARAËJO, Ludgleydson Fernandes de; SOUSA, Valdiléia Carvalho de. Envelhecer com Aids: Representações, Crenças e Atitudes de Idosos Soropositivos para o HIV. Revista Interamericana de Psicología, Paraíba, v. 43, n. 2, p.323-332, 10 dez. 2008.

WALTZ, C.F.; BAUSELL, R.B. Nursing research: design, statistic and computer analysis. Philadelphia: F.A. Davis, 1981.

ABORDAGEM INTEGRADA DE VIGILÂNCIA E CONTROLE DO DENGUE, COM FOCO NA REDUÇÃO DA LETALIDADE PELAS FORMAS GRAVES DA DOENÇA¹.

Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti²

Resumo

O dengue permanece como importante problema de saúde pública no Ceará. Compreendendo a complexidade que envolve essa doença, esse projeto foi subdividido em quatro eixos estratégicos de intervenção. OBJETIVOS: 1. Conhecer os achados anatomopatológicos e o mecanismo causador da morte dos pacientes infectados por dengue. 2. Avaliar a sensibilidade da nova classificação de casos de dengue, proposta pela Organização Mundial da Saúde. 3. Conhecer a possível mudança nas faixas etárias de maior risco para dengue grave no Ceará e 4. Avaliar a possibilidade do uso de um peixe larvófago para controle de larvas de *Aedes aegypti*, em Quixadá. MÉTODOS: 1. Estudo descritivo com os óbitos notificados pelo Serviço de Verificação de Óbitos do Ceará como suspeitos de dengue entre 01/2011 e 12/2012. 2. Estudo analítico envolvendo pacientes suspeitos de FHD notificados pelo hospital São José, durante a epidemia de 2011. 3. Estudo analítico retrospectivo transversal. Foram utilizados registros do SINAN, do SIH e LACEN de todos os casos com início de sintomas de 01/2001 a 12/2012, que atendam aos critérios para FHD. 4. Estudo de intervenção na Cidade de Quixadá, envolvendo mais de 2.000 imóveis. RESULTADOS: 1. Foram realizadas 214 autopsias e 121 (56,5%) foram confirmadas como dengue. O SVO-RF detectou 90 óbitos por dengue que não tiveram suspeita clínica durante a evolução da doença. Comorbidades foram referidas em 72,2% dos óbitos confirmados, com destaque para hipertensão (36,4%), cardiopatia (28,8%) e diabetes mellitus (22,9%). Os principais fatores de risco relatados foram etilismo (32,9%), obesidade (31,0%) e tabagismo (30,6%). Foram identificadas 46 coinfeções/codeteções, destacando-se as bactérias como agente etiológico em 93,5%. Foi observado edema e hemorragia em todos os órgãos, destacando-se edema mais acentuado nos pulmões (79%) e sistema nervoso central (71%) e hemorragias mais intensas nas adrenais (31%) e pulmões (24%). A articulação do SVO-RF com o NUVEP-CE e LACEN-CE contribuiu para o aumento de 5,1 vezes no número de óbitos por dengue. Trata-se da maior série histórica de óbitos por dengue autopsiados no mundo. 2. Foram investigados 84 pacientes com suspeita de dengue hemorrágica, 45 (53,6%) do sexo masculino e idade média de 29 (5-83) anos. De acordo com a classificação vigente, 53 (63,1%) pacientes foram classificados como DF e 31 (36,9%) como dengue hemorrágica. Pela nova classificação, 32 (38,1%) pacientes foram agrupados como dengue não grave [4 (4,8%), sem sinais de

¹ Financiamento: Edital nº 03/2012PPSUS- REDE-MS/CNPq/FUNCAP/SESA, processo nº 12535699-4 e três bolsas de Iniciação Científica do Curso de Medicina do Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS.

² Coordenador do projeto, <amplona.luciano@gmail.com> Departamento de Saúde

Comunitária da Universidade Federal do Ceará.

alerta e 28 (33,3%) com sinais de alerta] e 52 (61,9%) como dengue grave. A classificação da OMS mostrou sensibilidade de 39,6 (IC95% 28,0-53,0) e 64,5 Especificidade (IC95% 47,0-79,0) para capturar casos graves. 3. Foram confirmados, em média, 27.541, variando entre 3.094 em 2004 e 55.074 em 2011. Houve um aumento significativo em relação ao número de casos confirmados na faixa etária de <10 anos ($p=0,000$), no número internações ($p=0,000$), no número de casos de FHD ($p=0,000$) e no número de óbitos ($p=0,001$) nessa faixa etária. Em 2007, com o retorno da circulação do sorotipo DENV-2 a incidência foi maior entre crianças <10 anos (4.884/100.000 habitantes), aumentando de forma significativa. O coeficiente de internação aumentou em todas as faixas etárias, mas nas crianças <10 anos esse aumento foi mais significativo, passando de 0,050/1.000 em 2001 para 1.431/1.000 em 2011 ($p=0,000$). 4. Foram visitados 51 quarteirões, com 2.257 imóveis. Em 26, destes, foi colocado o peixe *Betta splendens* nos depósitos maiores que 200 litros e nos outros 25 quarteirões o tratamento com larvicida convencional. Após o início do projeto a infestação por *Aedes aegypti* caiu de 29% para 9,4% nos imóveis onde foram inseridos os peixes ($p=0,0007$). CONCLUSÃO: a articulação do SVO com a vigilância e o laboratório foi determinante para aumento de 5,1 vezes na mortalidade por dengue, tratando-se da maior série histórica de óbitos relacionados à dengue autopsiados no mundo. O uso de peixes no controle merece mais estudos de viabilidade e sustentabilidade.

Introdução

Dengue permanece como importante problema de saúde pública no mundo (Simmons, 2012). Foi reintroduzida no Brasil no início da década de 1980 e atualmente apresenta mais de 60% dos casos confirmados do hemisfério Sul (Nogueira, 2007), com ocorrência de epidemias de grande magnitude (Morais, 2009; Cavalcanti, 2010; Passos, 2011). Sucessivas epidemias e a circulação dos quatro sorotipos do vírus contribuem para dengue ocorrer em pessoas cada vez mais jovens, com manifestações clínicas não usuais e casos mais graves, além da alta letalidade (Teixeira, 2008; Cavalcanti, 2011; Araújo, 2012; Teixeira, 2013).

Dengue apresenta lacunas de conhecimento em várias áreas, desde a vigilância epidemiológica até os mecanismos de prevenção e controle da doença. Desta forma esse trabalho se propôs a contribuir minimizando esse desconhecimento em quatro áreas específicas.

Em relação aos óbitos por dengue, nem todos os casos que evoluem com esse prognóstico são diagnosticados pelos serviços de saúde (Moraes, 2009; Cavalcanti, 2010; Passos, 2011). No Ceará, estado do nordeste do Brasil, o Serviço de Verificação de Óbitos Dr. Rocha Furtado (SVO-RF) realiza autopsias em casos de morte natural sem assistência médica e de causas mal definidas que são encaminhados por serviços de saúde. Aproximadamente 430 óbitos são encaminhados mensalmente e em 65% desses, o óbito ocorreu em domicílio, sem assistência médica. A autópsia é realizada por médicos patologistas, após autorização da família, em 35% dos casos.

Muitos dos óbitos encaminhados para o SVO-RF, sem suspeita clínica de dengue, apresentavam relatos de sinais, sintomas e achados morfológicos que orientavam o patologista a suspeitar de dengue. Assim, nessa linha, nosso objetivo foi avaliar o

impacto de um protocolo baseado em diagnóstico sindrômico, adotado pelo SVO-RF, para a detecção de óbitos não suspeitos de dengue, em uma região do Brasil onde a doença é endêmica.

A segunda abordagem se deu em virtude das dificuldades em classificar os casos de dengue utilizando a definição de caso da OMS (1997). O Brasil passou a adotar em 2001 o termo Dengue com Complicação (DCC) (Brasil, 2011; Cavalcanti *et al*, 2014). Entretanto, DCC foi utilizado apenas no Brasil e dificultava sua comparação com as demais áreas com transmissão de dengue no mundo (Siqueira Jr *et al*, 2005; Cavalcanti *et al*, 2014). Nesse contexto, e diante de um estudo multicêntrico (DENCO), foi proposta uma nova classificação de casos (NCD) (WHO, 2009). Há fortes evidências pelo mundo de que a NCD, proposta pela OMS em 2009, seja mais sensível e capaz de incluir um maior número de casos de dengue (Srikiathachom *et al*, 2010; Alexander *et al*, 2011; Narvaez *et al*, 2011; Horstick *et al*, 2012; Prasad *et al*, 2013; LIMA *et al*, 2013; MACEDO *et al*, 2014; de ANDRADE *et al*, 2014 Cavalcanti *et al*, 2014). Entretanto, há poucas evidências do impacto da NCD a partir da notificação de óbitos e como deverão ser avaliados os indicadores de mortalidade por dengue no mundo (Campos *et al*, 2014).

Com isso, o objetivo desta etapa foi avaliar a capacidade da NCD em classificar os casos de óbitos suspeitos de dengue que foram autopsiados pelo Serviço de Verificação de Óbitos Dr. Rocha Furtado (SVO-RF).

Como terceiro objetivo foi compreender o comportamento do dengue no Ceará e as suas mudanças de perfil epidemiológico/etário. Por último, diante das limitações no controle do *Aedes aegypti*, avaliamos a possibilidade de utilização de peixes larvófagos para o controle das formas imaturas do vetor em um experimento prospectivo no município de Quixadá.

Material e Métodos

Etapa 1: Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de corte transversal, prospectivo, realizado no SVO-RF, em Fortaleza-Ceará-Brasil, no período entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012.

O trabalho consistiu em coleta de amostras para diagnóstico de dengue conforme as normas do Ministério da Saúde do Brasil (Brasil, 2009) e realização de autópsias clínicas completas. Os corpos foram conservados, sob refrigeração, até a realização das autópsias.

O estudo incluiu os óbitos nas seguintes situações: a) encaminhados com suspeita clínica de dengue; b) encaminhados com suspeita de doenças que fazem diagnóstico diferencial com dengue (leptospirose, meningite, influenza A(H1N1) pdm 09, melioidose e/ou doenças exantemáticas); c) encaminhados sem hipótese de dengue e os patologistas suspeitaram de dengue.

A suspeita de dengue no SVO-RF ocorreu durante a entrevista realizada pelo patologista com os familiares ou durante a realização da autópsia. Os critérios para suspeita de dengue pelo patologista foram: a) relato de febre recente (máximo sete dias) sem infecção bacteriana aparente ou; b) presença de exantema ou; c) presença de derrames cavitários e/ou hemorragias.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Christus, sob registro: 078/2011. As autópsias e a coleta do material foram realizadas após a autorização da família.

Procedimento para coleta de amostras para diagnóstico de dengue

O sangue (5 a 10ml) foi colhido por punção da aorta, após secção do pericárdio. O líquido (0,2 a 2,0ml) coletado por punção do espaço subdural, após remoção da calota craniana. Na presença de derrame, líquido foi colhido das cavidades pleural e pericárdica. Evitou-se a coleta da cavidade peritoneal, pela possibilidade de contaminação com enterobactérias. Todo material foi colhido de forma estéril e armazenado em tubo de vidro estéril sem anticoagulante.

Os órgãos (encéfalo, pulmões, coração, baço e fígado) foram seccionados para retirada de fragmentos com 2,0 cm, antes de sua remoção das cavidades do corpo. Os fragmentos foram mantidos à fresco em frascos de boca larga e tampa rosqueável, para realização de técnicas moleculares e, fixados em formol à 10% para imunohistoquímica. Após a coleta do material, foi realizada autopsia clínica completa, conforme rotina do SVO-RF. As amostras de tecido foram fixadas em formol 10% e submetidas a processamento histológico de rotina, para análise posterior e emissão de laudo de necropsia.

As amostras foram encaminhadas ao Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN-CE), em até duas horas após a coleta, para realização dos testes diagnósticos. Uma parte das vísceras, em formol, foi encaminhada ao Instituto Evandro Chagas (IEC) para a realização da imunohistoquímica.

Todos os casos foram notificados como suspeitos de dengue ao Núcleo de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado (NUVEP-CE) para investigação epidemiológica. Foi considerado **caso positivo** aquele em que pelo menos um teste foi reagente para dengue, e **caso confirmado** aquele positivo que, após a investigação, se encaixou nos critérios de confirmação de caso da OMS (1997)¹⁷. O caso foi descartado se não atendeu a esses critérios.

Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando o programa Epi-info Versão 3.5.1. Foram utilizados testes paramétricos (teste t de Student) e não paramétricos (teste de Kruskal-Wallis) de acordo com as características das variáveis do estudo. Foram calculadas também as razões de prevalência bem como seus respectivos intervalos de confiança.

Etapa 2

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, que analisou óbitos de dengue que foram autopsiados no SVO-RF do Ceará, nordeste do Brasil, durante as epidemias de 2011 e 2012.

Aspectos gerais

Dados de notificação foram adquiridos a partir do sistema de notificação compulsória nacional (SINAN). Após a notificação de um caso suspeito, a equipe de Vigilância Epidemiológica realizou a investigação adequada para a confirmação ou exclusão de cada caso.

Todos os casos confirmados por critérios laboratoriais e clínicos foram incluídos neste estudo. Considerou-se um caso de dengue aquele que apresentou resultado positivo pelo laboratório em pelo menos uma das técnicas utilizadas (MAC-ELISA, AgNS1, isolamento viral, RT-PCR ou imunohistoquímica).

Os pacientes foram classificados como tendo dengue (DF), febre hemorrágica da dengue (FHD) e Síndrome do Choque do Dengue (DSS) de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1997). Casos de Dengue com complicação (DWC) foram os que não cumpriam os critérios de FHD / SCD (Brasil, 2011). Dengue não grave (NSD) e dengue grave (SD) de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS 2009).

Os prontuários médicos, formulários de notificação utilizados pelo Ministério da Saúde e os resultados dos exames laboratoriais foram sistematicamente recuperados para todos os óbitos associados à dengue e que foram relatados durante o período de estudo. Os dados foram coletados no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2012, através de um questionário estruturado, incluindo idade, sexo, sinais e sintomas, sinais de alerta, evidências de choque (sinais de má perfusão e hipotensão), derrame (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico e desconforto respiratório), testes laboratoriais informações e dados de autópsia. A leucopenia foi considerada como menos do que 1.000 mm^3 ; hipoalbuminemia como albumina sérica $<3 \text{ g / dl}$; lesão hepática como AST ou ALT $> 1000 \text{ / G}$; e trombocitopenia grave como contagem de plaquetas inferior a 20.000 mm^3 .

Todos os dados foram armazenados em um banco de dados no Microsoft Office Access versão 2010 e analisados no programa Epi-Info versão 3.5.1 e classificados em conformidade com a classificação utilizada atualmente no Brasil (adaptado de WHO, 1997) e a nova classificação (WHO, 2009). A análise descritiva incluiu as frequências das variáveis categóricas e as taxas de mortalidade e de letalidade.

Etapas 3

Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo sobre dengue, com dados secundários obtidos junto a Secretaria Estadual de Saúde do Ceará.

Local de estudo

O estudo tomou como referência os casos de dengue notificados no estado do Ceará, estado brasileiro que se localiza na região Nordeste do Brasil, fazendo limites: ao Norte com o Oceano Atlântico, ao Sul com o Estado de Pernambuco, a Leste com os Estados do Rio Grande do Norte e Paraíba e a Oeste com o Estado do Piauí. Possui uma área total de $148.825,6 \text{ km}^2$, o que equivale a 9,57% da área pertencente à região Nordeste e 1,74% da área do Brasil.

Fonte de dados

Os dados secundários foram obtidos junto à Secretaria de Saúde do estado do Ceará, através do Sinan, no SIH e no Lacen do Ceará. A população anual, utilizada para o cálculo da incidência de dengue, foi obtida a partir das projeções intercensitárias disponibilizadas pelo Instituto brasileiro de geografia e estatística (IBGE) e acessadas via Datasus.

Crítérios de inclusão

Foram incluídos no estudo todos os casos de dengue registrados no SINAN com início de sintomas de 1º de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2011, que atenderam aos critérios de definição estabelecidos pela OMS, 1997, para casos de FHD e para os casos de DC tiveram que obedecer às recomendações do MS, 2011.

Análise de dados

A distribuição etária dos casos notificados e internados considerou faixas de < 9 anos, 10 a 19, 20 a 59 e ≥ 60 anos (CAVALCANTI *et al*, 2009). Os dados de isolamento dos vírus do dengue, obtidos no Lacen, foram distribuídos por sorotipos (nº e %) e por ano, referentes ao período 2001 a 2011. Para o cálculo da razão entre casos de DC e FHD utilizou-se o número de casos confirmados de DC por faixa etária, divididos pelo número de casos de FHD, para o mesmo período. Para cálculo da taxa de internação foi dividido o número de internações por dengue, registradas no SIH, pela população existente na faixa etária e multiplicado por mil.

Etapas

Caracterização da área de estudo

O bairro selecionado para a realização do estudo foi o Campo Novo, localizado na periferia de Quixadá, apresentando ruas pavimentadas e saneamento básico. A população é atendida por duas equipes de Estratégia de Saúde da Família (ESF) que não conseguem cobrir toda a área. Existem 2.257 residências distribuídas em 51 quarteirões

Peixes utilizados

Os peixes utilizados no projeto são da espécie *Betta splendens*, os quais foram adquiridos em lojas especializadas e pescados em reservatórios naturais existentes na cidade de Quixadá. Após a captura os peixes ficaram em quarentena em caixas de 500 litros no Centro de Controle de Zoonoses do município.

Desenho do Estudo

Dos 51 quarteirões, 26 foram selecionados para receber o peixe *Betta splendens* nos

tanques com volume superior a 200 litros e os outros 25 receberam somente o tratamento convencional com o larvicida pyritroxyfen. Os quarteirões foram selecionados de forma que ficasse uma linha que iria receber os peixes nos tanques e outra que não receberia os peixes, como mostrado na figura 1.

Inicialmente foi realizada uma visita prévia nas residências sem que os peixes fossem distribuídos, com o intuito de realizar um levantamento de índice amostral e a infestação por depósito. A partir da segunda visita nos quarteirões selecionados, com uma prévia autorização do responsável pela residência, ao invés de ser utilizado larvicida no tanque, era colocado um espécimen do peixe. No momento da visita caso a residência estivesse fechada eram feitas mais três tentativas, caso não fosse possível entrar, este imóvel foi retirado do grupo amostral.

Análise estatística

Utilizou-se o programa Stata/SE 11.2 aplicando-se o teste estatístico kruskal-Wallis rank test para averiguar a diferença entre os grupos. Fez também o cálculo do índice de infestação predial (imóveis positivos / imóveis inspecionados) e do índice de Breteau (depósitos positivos / imóveis inspecionados).

Figura 1. Croqui do bairro Campo Novo.



* Os pontos vermelhos indicam os quarteirões em que foram colocados peixes nos

tanques.

Aspectos éticos

Todos os quatro experimentos foram devidamente submetidos e aprovados pelos Comitês de Ética em Pesquisa Humana (CEP) e animal (CEUA); conforme regulamentação brasileira.

Resultados

1ª Etapa

Durante os anos de 2011 e 2012 foi colhido material biológico e realizada autópsia clínica completa de 214 óbitos suspeitos de dengue. Desses, 143 (66,8%) foram encaminhados para o SVO-RF sem suspeita clínica de dengue. De acordo com o protocolo previamente estabelecido, foram considerados óbitos suspeitos de dengue, pelos patologistas: 41,3% por apresentarem relato de febre de no máximo sete dias e sem infecção bacteriana aparente, 41,3% pela presença de algum derrame cavitário observado durante a autópsia, 7,0% para fazer diagnóstico diferencial, 5,6% pela presença de exantema e 4,9% pela presença de hemorragias.

Assim, foram detectados duas vezes mais óbitos relacionados à dengue pelos patologistas do que aqueles encaminhados com a suspeita clínica pelos serviços de saúde. Contudo, a positividade para dengue foi em torno de 62% para ambos (Tabela 1).

Tabela 1. Percentual de casos positivos dos 214 óbitos encaminhados para autópsia no SVO-RF, durante os anos de 2011 e 2012

Encaminhados com suspeita clínica (71)				Suspeita de dengue pelo patologista (143)			
Positivo		Descartado		Positivo		Descartado	
Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
44	62,0	27	38,0	90	62,9	53	37,1

Das 214 autopsias realizadas, a maioria (86%) deu entrada no SVO-RF no dia do óbito e em 63,6% a autopsia foi realizada nas primeiras 12 horas após o óbito. Delas, 134 (62,1%) tiveram amostras com resultados positivos para dengue em pelo menos uma das técnicas utilizadas. Os testes que apresentaram maior positividade foram imunohistoquímica (103/208 – 49,5%), Ag NS1 (33/165 – 20,0%), Ac IgM (27/197 – 13,7%), isolamento viral (20/170 – 11,8%) e RT-PCR (11/130 – 8,5%). Em 35/134 (26,1%) dessas amostras houve positividade por mais de uma técnica.

A identificação do sorotipo viral ocorreu em 69,6% (16/23) das amostras com DENV-1, em 8,7% (2/23) com DENV-3 e em 21,7% (5/23) com DENV-4. No final do ano de 2011 foi isolado pela primeira vez no Ceará o sorotipo DENV-4 de amostras colhidas dos óbitos suspeitos de dengue.

Foram autopsiados corpos encaminhados de 58 municípios do Ceará. Destes, 91/214 (42,5%) eram residentes em Fortaleza, capital do estado. A maioria dos óbitos (54,5%) ocorreu no ano de 2011.

As ocupações mais referidas foram de trabalhadores domésticos (22,5%), estudantes (15,7%) e agricultores (12,7%). A maioria (54,1%) tinha renda familiar superior a um salário mínimo. A idade variou de 0 a 93 (mediana = 34), com uma redução na mediana de 34,5 para 33 anos entre 2011 e 2012; respectivamente. O tempo de doença entre os casos positivos variou de 0 a 21 dias (mediana = 4).

Entre os corpos autopsiados, 16 eram menores de um ano e destes, cinco tiveram o diagnóstico de dengue confirmado. Por outro lado, 18,7% dos óbitos ocorreram em pessoas com mais de 60 anos de idade. Para os óbitos sem suspeita clínica de dengue a mediana de idade foi de 32 anos, 25% desses eram menores de 15 anos. A mediana de idade foi de 43 anos entre os casos confirmados que tinham suspeita clínica de dengue.

A chance de o óbito ter suspeição clínica foi três vezes maior entre aqueles que morreram em ambiente hospitalar ($p=0,013$), três vezes para os que tinham mais de 16 anos de idade ($p=0,015$) e quase três vezes nos óbitos ocorridos dentro do período epidêmico ($p=0,012$). Não foi detectada associação significativa para suspeição de dengue em relação ao sexo, local de residência, renda familiar, escolaridade, presença de comorbidade ou ano do óbito (Tabela 2).

Tabela 2. Características demográficas e fatores de risco dos grupos que tiveram suspeita de dengue feita pelo clínico ou patologista, em casos positivos no Ceará - Brasil, 2011 e 2012.

Principais características	Suspeição clínico Nº (%)	pelo Suspeição patologista Nº (%)	pelRP	IC	p- valor
Sexo					
Feminino	20 (35,7)	36 (64,3)	1,25	0,60 – 2,59	0,277
Masculino	24 (30,8)	54 (69,2)			
Idade					
>15 anos	39 (37,5)	65 (62,5)	3,00	1,06 – 8,48	0,015
<=15 anos	5 (16,7)	25 (83,3)			
Município de residência					
Outros municípios	19 (26,8)	52 (73,2)	0,56	0,27 – 1,15	0,059
Fortaleza	25 (39,7)	38 (60,3)			
Renda familiar					
> 1 salário	25 (37,9)	41 (62,1)	1,63	0,75 – 3,53	0,112
<= 1 salário	15 (27,3)	40 (72,7)			
Escolaridade					
Nenhuma	4 (18,2)	18 (81,8)			
<= 3 anos	9 (33,3)	18 (66,7)	0,44	0,12 – 1,71	0,193
4 a 7 anos	13 (43,3)	17 (56,7)	0,29	0,07 – 1,07	0,051
8 a 11 anos	13 (36,1)	23 (63,9)	0,39	0,11 – 1,41	0,122
12 ou mais	3 (27,3)	8 (72,7)	0,59	0,11 – 3,29	0,429
Co-morbidades ou fatores associados					
Etilismo	10 (29,4)	24 (70,6)	0,75	0,30 – 1,87	0,278
Tabagismo	8 (27,6)	21 (72,4)	0,66	0,25 – 1,73	0,207
Diabetes	4 (20,0)	16 (80,0)	0,35	0,10 – 1,78	0,044
Hipertensão	13 (40,6)	19 (59,4)	1,22	0,49 – 3,03	0,340
Obesidade	7 (33,3)	14 (66,7)	10,6	0,36 – 3,10	0,455
Local do óbito					

Pesquisa para o SUS Ceará - 4

<i>Hospital</i>	40 (37,7)	66 (62,3)	3,64	1,18 – 11,25	0,013
<i>Outros</i>	4 (14,3)	24 (85,7)			
Ano do óbito					
<i>2011</i>	26 (36,1)	46 (68,9)	1,38	0,66 – 2,87	0,196
<i>2012</i>	18 (29,0)	44 (71,0)			
Período epidêmico					
<i>Sim</i>	37 (38,5)	59 (61,5)	2,78	1,11 – 6,95	0,012
<i>Não</i>	7 (18,4)	31 (81,6)			

Entre os 134 casos positivos, 121 (90,3%) foram confirmados e os outros 13 (9,7%) foram descartados, após investigação clínica.

As três principais causas imediatas de óbito (evento terminal) declaradas pelo SVO-RF para os casos confirmados foram insuficiência respiratória (47,1%), choque séptico (13,2%) e choque hipovolêmico (9,9%).

Entre os casos confirmados, em 77,7% (94/121) o óbito ocorreu em unidades de saúde, em 10,7% (13/121) no domicílio, sem assistência médica e em 11,5% (14/121) a morte ocorreu a caminho do hospital. O sexo masculino representou 66/121 (54,5%) dos óbitos, mas essa diferença não foi significativa ($p = 0,092$). Destacamos a presença de convulsão em 34,9% dos casos confirmados e febre relatada em apenas 87% dos casos confirmados.

Para 72,2% dos casos confirmados houve relato de alguma co-morbidade com destaque para hipertensão (36,4%), obesidade (31,0%), cardiopatia (28,8%), diabetes (22,9%) e doença hematológica (17,5%). Outras condições associadas se destacaram como etilismo (32,9%) e tabagismo (30,6%).

Entre os casos confirmados suspeitos pelo patologista, predominaram sintomas como desconforto respiratório com 47/56 (83,9%), dispneia 47/58 (81,0%), tosse 42/54 (77,8%), vômitos 43/57 (75,4%), cefaleia 34/47 (72,3%) e prostração 20/31 (64,5%). Petéquias (54,8%) e cefaleia (76,5%) foram os únicos sinais e sintomas significativamente mais prevalentes entre os óbitos com suspeição clínica ($p < 0,05$). Não houve diferença importante entre os outros sinais e sintomas dos pacientes que apresentaram suspeita clínica e aqueles em que a suspeição foi feita pelo SVO-RF.

2ª Etapa

Foram investigados 121 óbitos confirmados de dengue. Todos tinham comprovação laboratorial, sendo 66 (54,5%) em 2011 e 55 (45,5%) em 2012. Entre as amostras com isolamento viral, 69,6% foram pelo sorotipo DENV-1; 21,7% com DENV-4 e 8,7% com DENV-3. A mediana de idade dos óbitos foi de 34 anos (0–93) e o sexo masculino representou 66/121 (54,5%), mas sem diferença estatística significativa.

De acordo com a classificação de 1997, adaptada pelo Brasil, 11/121 (9,1%) foram encerrados como Febre Hemorrágica do Dengue (FHD) e quatro (3,3%) como Síndrome do Choque da Dengue (SCD). Outros 106/121 (87,6%) foram encerrados como DCC por não alcançarem todos os critérios exigidos pela classificação de 1997. Considerando a classificação de 2009 os 121 óbitos (100,0%) foram encerrados como dengue grave (tabela 3).

Tabela 3. Comparação entre a classificação de 1997, adaptada pelo Brasil (2001) e a nova classificação de dengue proposta em 2009.

	Dengue	Dengue Sinais de Alarme	com Dengue Grave	Total
DF	-	-	-	-
DCC	-	-	106 (87,6)	106 (87,6)
FHD	-	-	11 (9,1)	11 (9,1)
DSS	-	-	4 (3,3)	4 (3,3)
Total	-	-	121 (100,0)	121 (100,0)

A ausência de evidência documentada de extravasamento plasmático (58,5%) e de contagem de plaquetas inferior a 100.000mm³ (47,2%) foram às causas mais frequentes para limitar o encerramento dos casos como FHD (Tabela 4).

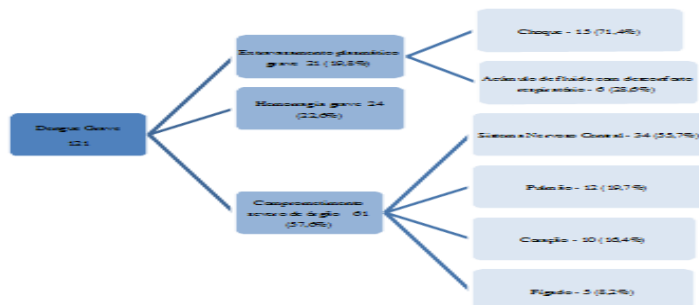
Tabela 4. Critérios ausentes nos 106 óbitos para o encerramento como FHD.

Critérios	Nº	%
Sinais de extravasamento plasmático	62	58,5
Plaquetas < 100.000	25	47,2
Hemorragias	16	26,2
Febre	15	15,0

Considerando que todos os 106 óbitos encerrados como DCC tinham comprovação laboratorial, 9/106 (8,5%) não apresentavam nenhum dos quatro critérios para o encerramento como FHD; para 38 (35,8%) faltavam três critérios, para 28 (26,4%) faltavam dois critérios e outros 31 (29,3%) faltava apenas um dos critérios exigidos pela classificação de 1997 para encerramento do caso como FHD.

De acordo com a classificação de 2009, entre esses 106 casos encerrados como DCC, 21 (19,8%) apresentaram extravasamento plasmático grave, 24 (22,6%) evoluíram com hemorragia grave e outros 61 (57,6%) apresentaram comprometimento severo de órgãos. Entre os casos que apresentaram extravasamento plasmático grave, 15 (71,4%) evoluíram com choque e 6 (28,6%) para acúmulo de fluido com desconforto respiratório. Entre os casos com comprometimento severo de órgão, 34 (55,7%) comprometeram principalmente o sistema nervoso central, 12 (19,7%) afetaram o pulmão, 10 (16,4%) afetaram o coração e para outros 5 (8,2%) o fígado foi o órgão mais comprometido (figura 2).

Figura 2. Gravidade, considerando a classificação de 2009, dos 106 óbitos que foram encerrados como DWC pela classificação de 1997, adaptada pelo Brasil.



Entre os sinais e sintomas destacou-se a ausência de febre em 13% dos óbitos. Por outro lado, desconforto respiratório, vômitos persistentes, tosse, prostração, dispnéia e dor abdominal estiveram presentes em mais de 70% dos óbitos confirmados (tabela 5).

Tabela 5. Sinais e sintomas dos 121 casos relacionados à dengue que evoluíram para óbito, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.

Sinais	Nº/Total	%
Febre	100/115	87,0
Desconforto respiratório	79/92	85,9
Vômito persistente	76/95	80,0
Tosse	67/88	76,1
Dor abdominal	68/90	75,6
Cefaleia	60/81	74,1
Prostração	41/56	71,9
Mialgia	49/73	67,1
Sonolência	45/70	64,3
Irritabilidade/agitação	47/75	62,7
Diarreia	39/68	57,4
Rebaixamento do sensorio	32/65	49,2
Artralgia	24/54	44,4
Hematêmese	25/65	38,5
Petéquias	24/64	37,5
Convulsão	22/63	34,9
Dor retro-orbitária	14/51	27,5
Melena	13/57	22,8
Equimose	12/56	21,4
Exantema	11/55	20,0
Hematoma	9/51	17,6

Comorbidades foram referidas em 72,2% dos óbitos, com destaque para hipertensão (36,4%), cardiopatia (28,8%) e diabetes mellitus (22,9%). Destacou-se também a presença importante de fatores como etilismo (32,9%), obesidade (31,0%) e tabagismo (30,6%) (Tabela 6).

Tabela 6. Comorbidades e fatores associados identificadas nos óbitos relacionados à dengue, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.

Comorbidades	Nº/Total	%
<i>Hipertensão</i>	28/77	36,4
<i>Cardiopatía</i>	19/66	28,8
<i>Diabetes</i>	16/70	22,9
<i>Doença hematológica</i>	11/63	17,5
<i>Doença renal</i>	6/57	10,5
<i>Asma</i>	6/61	9,8
<i>Cirrose hepática</i>	5/64	7,8
<i>Enfisema pulmonar</i>	3/61	4,9
<i>Hepatite</i>	1/57	1,8
Fatores associados		
<i>Etilismo</i>	28/85	32,9
<i>Obesidade</i>	22/71	31,0
<i>Tabagismo</i>	26/85	30,6
<i>Gravidez/puerpério</i>	4/89	4,5

A mediana da contagem de plaquetas foi 71.000 mm³, variando de 0 a 487.000mm³ (Tabela 7).

Tabela 7. Aspectos laboratoriais dos casos relacionados à dengue que evoluíram para óbito durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.

Aspectos laboratoriais	Mínimo	Média	Mediana	P75%	Máximo
Menor plaqueta	0	104.950	71.000	148.500	487.000
Menor hematócrito	9,3	29,7	29,2	38,7	51,6
Maior hematócrito	15,0	38,0	38,6	45,7	54,3
Menor leucograma	1.000	13.936	9.800	19.400	64.500
Maior AST	29	460	129	302	3.200
Maior ALT	13	332	77	151	4.380

Entre os 121 óbitos confirmados 27 (22,3%) ocorreram sem nenhuma assistência médica ou estavam a caminho do hospital. Outros 76/114 (66,7%) foram internados e, independente do tempo de internação, para 66/71 (93,0%) não havia referência à realização de estadiamento clínico recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil. Além disso, 65/71 (91,5%) não tinham nenhuma informação sobre hidratação no volume recomendado pelos protocolos de manejo de pacientes com dengue no Brasil.

3ª Etapa

Foram registrados 275.417 casos confirmados de dengue, o equivalente a 27.541 casos por ano, variando de 3.094 casos em 2004 a 55.074 casos em 2011.

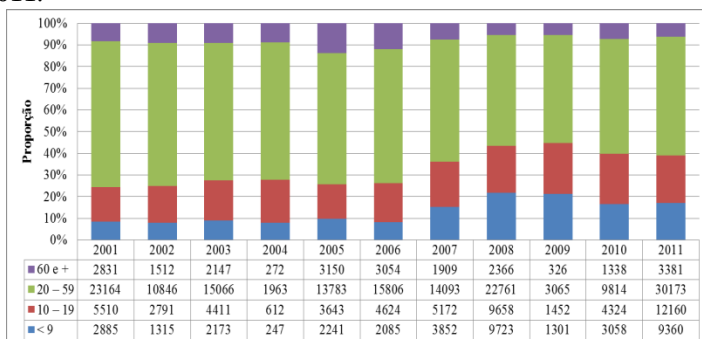
A faixa etária de 20-59 anos apresentou o maior número de casos notificados durante o todo o período avaliado, sendo que a maior proporção de casos confirmados em todas as faixas etárias foi nos anos de 2001, responsável por atingir cerca de 34.390 pessoas,

2008 com 44.580 casos confirmados e 2011 totalizando 55.074 casos da doença.

O ano de 2011 apresentou um maior número de casos notificados da doença em comparação com os demais anos avaliados, para todas as faixas etárias, com exceção da faixa etária < 9 anos, que apresentou uma maior proporção de casos no ano de 2008, atingindo 9.723 (Figura 2).

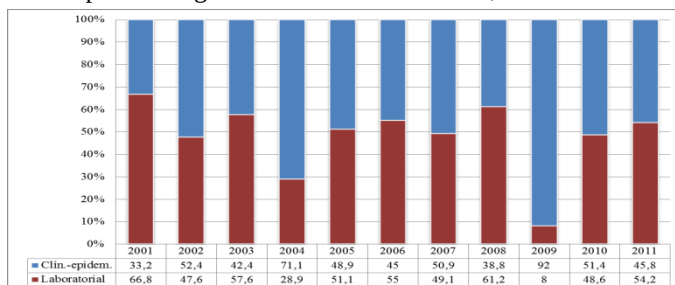
O percentual de casos de DC ou FD, foi mais significativo para a população < 9anos no ano de 2008 apresentando 21,8% dos casos notificados, para a faixa etária de 10-19 anos o maior percentual foi no ano de 2009, com cerca de 23,6% dos casos, já para o grupo de 20-59 anos foi em 2001 com 67,4% dos registros e para a população ≥ 60anos o ano de 2005 com 13,8% (Figura 3).

Figura 3. Número de casos confirmados de dengue, por faixa etária no Ceará, 2001 a 2011.



Do número total de casos notificados da doença, tivemos nos anos de 2002, 2004, 2007, 2009 e 2010 um maior número de casos confirmados pelo diagnóstico clínico-epidemiológico. Diferentemente desse período o diagnóstico predominante nos anos epidêmicos de 2001, 2008 e 2011 foi o diagnóstico laboratorial, com 66,8%, 61,2% e 54,2% dos casos notificados, respectivamente (Figura 4).

Figura 4. Porcentagem dos casos notificados de dengue, pelo critério de confirmação clínico- epidemiológico e laboratorial no Ceará, de 2001 a 2011.



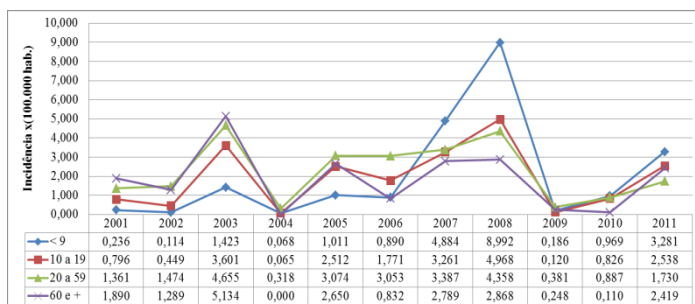
A incidência da doença em uma das formas mais graves, classificada de FHD, em 2003 foi maior em adultos, apresentando na faixa etária de 20-59 anos o valor de

4,655/100.000 hab. e na faixa etária de ≥ 60 anos uma incidência de 5,134/ 100.000hab., com a circulação predominante do DENV-3. Diferentemente desse período em 2007, com a recirculação do DENV-2, percebe-se que o aumento na incidência da doença foi na população infantil <9 anos apresentando 4,88/ 100.000 hab. dos casos notificados, assim como em 2008 e em 2011, com uma incidência de 8,99/100.000 hab. e 3,281/100.000 hab., respectivamente e a circulação predominante do DENV-2 em 2008 e DENV-1 em 2011 (Figura 4).

O acometimento por FHD em 2008 foi duas vezes maior na faixa etária de menores de 9 anos, quando comparado com o ano anterior de 2007, passando do valor de 4,88 para 8.99/100.000 hab., refletindo a recirculação predominante do DENV-2, acometendo principalmente a população infantil (Figura 5).

Figura 5. Incidência de FHD por faixa etária x (100.000hab), 2001-2011, Ceará.

Quanto ao coeficiente de internação, comparando-se o ano de 2001 e 2011, podemos perceber que teve um acréscimo em todas as faixas etárias, apresentando-se mais



significativa na população infantil <9 anos, que passou de 0,050/1.000 hab. em 2001 para o valor de 1,431/1.000 em 2011 (Tabela 8).

Tabela 8. Coeficiente de internação por dengue no Ceará, 2001 a 2011, por faixa etária.

Idade	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Coef. Int.											
< 9	0,050	0,145	0,352	0,073	0,395	0,266	0,667	1,449	0,255	0,846	1,431
10 a 19	0,131	0,255	0,632	0,156	0,646	0,497	0,750	1,128	0,296	0,733	1,234
20 a 59	0,256	0,440	0,847	0,255	0,804	0,572	0,710	0,786	0,220	0,528	0,832
60 e +	0,401	0,658	1,159	0,389	1,012	0,664	0,954	0,922	0,280	0,621	1,023

A letalidade por dengue no Ceará, de 2001 a 2011, apresentou maior proporção no ano de 2009, destacando-se a população com 60 anos ou mais (100%), que foi de dois casos nessa faixa etária, seguida da população entre 20-59 anos de idade (35,2%) e da população infantil de < 9 anos (33,3%). Nos anos de 2005, 2006 e 2011 os extremos de faixas etárias de <9 anos e de 60 anos ou mais foram as que apresentaram maior índice de letalidade, com os respectivos valores: (16,7%) e (15,8%) em 2005, (25%) e (16,6%) em 2006 e em 2011 com (11,3%) e (13,6%) (Tabela 9).

Tabela 9. Letalidade por dengue no Ceará, por faixa etária, 2001 a 2011.

Ciclos de visitas	Imóveis com peixe			Imóveis sem peixe			p-valor
	Inspecionados	Positivos	Infestação	Inspecionados	Positivos	Infestação	
1º	1.011	294	29,08%	1.131	302	26,7%	0,240
2º	970	207	21,34%	1.117	246	22,02%	0,220
3º	938	88	9,38%	1.046	198	18,93%	0,0007

4ª Etapa

Foram realizados três ciclos de visitas domiciliares entre novembro de 2014 e abril de 2015, sendo visitados 2.142, 2.087 e 1.984 imóveis; respectivamente. A tabela 10 apresenta a infestação por *Aedes aegypti* nos três ciclos, nos quarteirões com e sem peixe.

Tabela 10. Infestação predial por *Aedes aegypti* nos imóveis do bairro Campo Novo nos três ciclos de visitas realizados.

Ciclos de visitas	Imóveis com peixe			Imóveis sem peixe			p-valor
	Inspecionados	Positivos	Infestação	Inspecionados	Positivos	Infestação	
1º	1.011	294	29,08%	1.131	302	26,7%	0,240
2º	970	207	21,34%	1.117	246	22,02%	0,220
3º	938	88	9,38%	1.046	198	18,93%	0,0007

Os depósitos mais infestados, antes da intervenção, são aqueles de grande volume utilizados para armazenar água, com destaque para os tanques. A infestação nos tanques reduziu significativamente após os três ciclos de intervenção (Tabela 11).

Tabela 11. Tanques inspecionados nos três ciclos realizados.

Ciclos de visitas	Com peixe		Sem peixe		p
	Infestado	Não infestado	Infestado	Não infestado	
1º	287	374	312	570	0,046
2º	191	448	287	588	0,013
3º	31	596	203	630	0,0001

Discussão

Aspectos relacionados ao SVO como ferramenta de Vigilância

Na epidemia de dengue de 2011e 2012, no Ceará, a letalidade por FHD/SCD foi de 7,5 e 17,9 respectivamente (Ceará, 2013). A sensibilidade do protocolo de avaliação de óbitos com suspeita de dengue, adotado no SVO-RF, elevou a mortalidade por dengue de 0,154 para 0,780/100.000 habitantes em 2011 e de 0,142 para 0,651/100.000 habitantes no ano de 2012; um aumento de 5,1 e 4,5 vezes, respectivamente, em relação ao mesmo período, se considerado apenas os óbitos notificados pela rede de saúde. Este aumento na detecção dos óbitos pode ser atribuído a fatores como: a adoção do protocolo de suspeição de dengue pelo SVO-RF; o papel do Laboratório Central de Saúde Pública, utilizando cinco técnicas diagnósticas no sangue, no líquido e nas

vísceras; assim como as ações da vigilância epidemiológica, que atuaram de forma integrada e efetiva.

Isso talvez justifique, em parte, porque a região Nordeste apresenta uma mortalidade por dengue mais elevada, quando comparada a outras regiões do Brasil (Moraes, 2013). Por outro lado, esse fato também sugere que pode estar ocorrendo subnotificação de óbitos relacionados à dengue, em regiões onde não há um serviço de verificação de óbitos sensibilizado e integrado às ações de vigilância epidemiológica.

Um aspecto relevante foi a baixa suspeita clínica de dengue em óbitos encaminhados ao SVO-RF, mesmo considerando o período epidêmico. Isto levou o SVO-RF a adotar um protocolo baseado em vigilância sindrômica – síndrome febril aguda, extravasamento plasmático e distúrbio da hemostasia. O patologista identificou duas vezes mais óbitos que aqueles encaminhados pelos serviços de saúde, como consequência da adoção do protocolo.

A imunohistoquímica e o ELISA para Ag NS1 foram os testes que mais contribuíram para o diagnóstico. A utilização do LCR foi importante para aumentar a positividade da técnica, como visto por Araujo *et al* (Araújo, 2011) e Tomashek *et al* (Tomashek, 2012). Isolamento viral e RT-PCR tiveram sensibilidade reduzida, com detecção de 11,5 e 8,5%, respectivamente. Diversos fatores podem ter contribuído para esta baixa sensibilidade, como a possibilidade de contaminação bacteriana e a labilidade do RNA à ação de RNases, pelo fato de tratar-se de material colhido post-mortem.

Há estudos que apontam a importância de utilizar todas técnicas possíveis e disponíveis, nos casos de análise pós-mortem (Lima, 2011) e que o uso simultâneo de várias dessas técnicas foi apontado como positivo para maior captação de casos envolvendo crianças (Verhagen, 2014). Entretanto, para os mesmos testes há diferentes respostas imunológicas quando são consideradas respostas secundárias em áreas com alta endemicidade para o dengue, além da possibilidade de reação cruzada com outros flavivírus (Verhagen, 2014; Sea, 2013). Além disso, destaca-se o fato de que no ano de 2012 predominou o sorotipo DEN-4, que apresenta uma baixa sensibilidade pelo teste de AgNS1 que foi utilizado (Sea, 2013).

Mesmo considerando apenas dois anos, observou-se uma redução na faixa etária dos óbitos confirmados, reforçando os achados de Cavalcanti e cols (Cavalcanti, 2011), que relatam tendência a uma redução da faixa etária em casos graves e fatais. Entretanto, a suspeição clínica foi significativamente maior em pessoas com idade acima de 16 anos. Os sinais e sintomas mais prevalentes foram: febre, desconforto respiratório, dispnéia, tosse, vômito, dor abdominal, cefaleia e prostração. Tradicionalmente dengue é definida como uma síndrome febril aguda. No entanto, em nossa casuística, não houve relato de febre em 13% dos óbitos confirmados, como relatado previamente (Cavalcanti, 2010; Araújo, 2012). Deve-se alertar para essa possibilidade, principalmente em crianças, pessoas idosas e alcoólatras, que pode ser reflexo de uma resposta imune diferente, decorrente da baixa imunidade usual nesses grupos.

Tosse não tem sido relatada como um sintoma presente na dengue, no entanto foi observada em 76,1% dos casos fatais, em nossa casuística. Convulsão foi observada em 34,9% dos óbitos confirmados, corroborando com os achados de Araújo *et al* (Araújo, 2012) e alertando para importância dessa manifestação clínica nos casos mais graves.

Comorbidade foi referida em 72% dos óbitos confirmados, com maior prevalência de hipertensão, cardiopatias e diabetes, como relatado na Singapura e em uma epidemia na

região sudeste do Brasil (Lye, 2010; Leo, 2011; Thein, 2013; Amâncio, 2014). A presença de algumas dessas co-morbidades como problemas cardíacos e renais foram apontados como fatores de risco para óbito (Thein, 2013). Novos estudos devem ser estimulados para melhorar a compreensão do papel das comorbidades na evolução grave da doença.

As três principais causas imediatas de óbitos declaradas pelo SVO-RF foram insuficiência respiratória, choque séptico e choque hipovolêmico; sendo semelhante aos óbitos ocorridos em 2010 na Tailândia (Lumbiganon, 2012). A presença de choque séptico denota a importância das coinfeções como um evento importante (Tomashek, 2012; Lahiri, 2008). Da mesma forma, é preciso, também, compreender melhor o papel dessas coinfeções para evolução de maior gravidade. Se o dengue complicou uma doença pré-existente ou se a doença pré-existente foi exacerbada pela infecção pelo vírus da dengue.

Em áreas endêmicas é preciso sensibilizar os profissionais de saúde para pensar em dengue, como hipótese diagnóstica. Com isso, há possibilidade de prestar uma assistência mais adequada e evitar óbitos. A maioria dos óbitos não tinha registro do estadiamento clínico e hidratação adequada. Fato similar já foi relatado no Brasil (Figueiró, 2011) e em outros países (Guha-Sapir, 2005).

A existência de lacunas nos conhecimentos epidemiológicos do dengue no Brasil ocorre, em parte, devido à deficiência de uma vigilância passiva, como ocorre em outros países. Desta forma, acreditamos que a vigilância do dengue no Brasil subestima a verdadeira mortalidade por dengue. A implementação da parceria entre vigilância, SVO e laboratório permitiu captar um maior número de óbitos por dengue e, caracterizar melhor o perfil dos óbitos por dengue, com a inclusão de formas não usuais da doença. Esse estudo reforça a necessidade de melhorar a atenção básica de saúde na perspectiva de identificar os casos de dengue com maior risco de evoluir para formas graves, permitindo a condução adequada para evitar os óbitos.

Aspectos relacionados à nova classificação

Entre os 121 óbitos confirmados 106 (87,6%) não foram encerrados como FHD/SCD por não apresentarem todos os critérios exigidos pela classificação (OMS, 1997). Isso evidencia, mais uma vez, sua baixa sensibilidade para fechamento dos casos graves (Gutiérrez *et al*, 2013; Cavalcanti *et al*, 2014; Andrade *et al*, 2014; Macedo *et al*, 2014; Lima *et al*, 2013) e reforça a importância da adoção da classificação proposta em 2009 (Alexander *et al*, 2011). Por outro lado, utilizando a nova classificação proposta pela OMS, em 2009, todos os óbitos autopsiados e investigados nesse estudo foram classificados como dengue grave. These data suggest that the DHF classification is unable to identify severe patients, mainly those with a high probability of death. Based on our findings, from an epidemiological viewpoint, countries that use only the DHF criteria in their strict sense may tend to underreport dengue deaths when considering only deaths due to DHF (Saw *et al*, 2014).

A dificuldade na vigilância e fechamento desses casos se deu, provavelmente, por conta da investigação de alguns deles ter iniciado somente após a realização da autópsia, o que inviabilizou a busca ativa de informações oportunas e suficientes para seu encerramento ou pela não existência de exames laboratoriais necessários para cumprir

os critérios da OMS (1997), já que alguns dos óbitos ocorreram sem assistência médica. Esse fato também foi relatado em outras epidemias ocorridas no Brasil (Montenegro *et al*, 2006; Cavalcanti *et al*, 2010; Lima *et al*, 2013).

Nesse trabalho foram utilizadas cinco diferentes técnicas para tentar detectar evidência laboratorial do vírus do dengue ou de sua presença recente. The Brazilian Ministry of Health and the State Health Department of Ceará strongly recommend that samples be sent post mortem from all suspected dengue deaths (Brazil, 2009). This effort and the sensibility of SVO-RF (Braga, 2014) could increase the trend of a higher frequency of laboratory confirmation in cases resulting in death. Há referências que reforçam a importância de utilizar quaisquer técnicas possíveis, nos casos de análise *post-mortem* (Lima *et al*, 2011) e que o uso simultâneo de várias dessas técnicas foi apontado como importante para maior captação de casos envolvendo crianças (Verhagen *et al*, 2014). Entretanto, para os mesmos testes há diferentes respostas imunológicas quando são consideradas respostas secundárias em áreas com alta endemicidade para dengue, além da possibilidade de reação cruzada com outros flavivírus (Sea *et al*, 2013; Verhagen *et al*, 2014).

A autópsia realizada pelo SVO-RF detectando a presença de derrames, hemorragias e evidências de algumas comorbidades não descritas ou não detectadas durante a evolução clínica, contribuiu de maneira decisiva para o fechamento dos casos de Febre Hemorrágica do Dengue (FHD) que não contemplavam todos os critérios exigidos pela definição de caso da OMS (WHO, 1997). Fato semelhante foi referido em outros países (Leo, 2011; Tomashek *et al*, 2012). Trabalho recente com 13 autopsias de pacientes jovens com dengue relatou 100% de trombocitopenia (Saw *et al*, 2014). Entretanto, é importante destacar que nesse caso, só foram considerados para autópsia pacientes que tinham os quatro critérios para FHD, fato que pode subestimar os óbitos por dengue que não foram encerrados pelos critérios de 1997. Essa é a maior limitação desse trabalho pela dificuldade de comparação com os achados desse estudo, já que partimos de autópsias e não apenas dos casos confirmados de FHD.

A literatura é abundante no estudo de óbitos e autopsias de pacientes que morreram de dengue, mas na maior parte das vezes, são considerados apenas os casos de FHD. Apresentamos aqui óbitos de pacientes com dengue, autopsiados, que não preencheram todos os critérios para encerramento por FHD/SCD ou que a suspeita de dengue ocorreu após a realização da autópsia. Esses casos normalmente são descritos na literatura internacional como manifestações atípicas, sendo publicados como relatos isolados ou como descrição de achados exóticos de autópsias (Souza *et al*, 2005; Kamath *et al*, 2006; Gulati *et al*, 2007; Ling *et al*, 2007; Souza *et al*, 2009; Araújo *et al*, 2010; Araújo *et al*, 2012a; Araújo *et al*, 2012b; Kalaratneet *et al*, 2014; Ribeiro *et al*, 2014; Póvoa *et al*, 2014; Rivera *et al*, 2014; Yacoub *et al*, 2014).

Outro aspecto importante da classificação de 1997 é que os países utilizavam formas diferentes para calcular letalidade por dengue. However, it is difficult to compare dengue case-fatality rates among different countries because of differences in the interpretation of the DHF definition (GUHA-SAPIR & SCHIMMER, 2005; TEIXEIRA *et al*, 2013). We believe that with the current WHO dengue classification (2009), the results and data from different countries would be more comparable.

No Brasil a letalidade por dengue é calculada dividindo-se os óbitos por FHD pelos casos confirmados de FHD. O problema é que esse indicador é fortemente afetado pela

capacidade da vigilância em captar todos os casos suspeitos de FHD que irão compor o denominador na fórmula. Há regiões, ainda, que dividem os óbitos por FHD pela população. A proposta com a nova classificação é que os países passem a calcular a mortalidade por dengue grave. Para isso, dividindo o número de óbitos por dengue grave pela população de cada região, multiplicando por mil. Com esse indicador sendo utilizado em todas as regiões teríamos uma comparação mais aproximada da mortalidade por dengue nos diferentes continentes, considerando o tamanho de suas populações e o impacto da doença em cada região. Teríamos um indicador mais aproximado da condição real já que diminuiria a dependência das vigilâncias em captar e encerrar todos os possíveis casos de FHD, para compor o denominador, no cálculo da letalidade.

A adoção da classificação proposta pela OMS em 2009 deverá melhorar a comparação entre diferentes países, já que se mostrou mais sensível para captar os casos graves e nesse caso os óbitos relacionados à dengue (Gutiérrez *et al*, 2013; Lima *et al*, 2013; Cavalcanti *et al*, 2014). É preciso avaliar a importância dessa nova classificação considerando os óbitos suspeitos de dengue e sua adoção em todos os países viabilizará uma comparação mais eficiente entre diferentes cenários epidemiológicos.

Destacamos como limitações desse trabalho a dificuldade em ter acesso a algumas informações dos pacientes já que em alguns casos partimos da notificação realizada após a autópsia e não de casos suspeitos de dengue. Outro aspecto importante é a diferente sensibilidade e especificidade dos testes diagnósticos disponíveis como imunohistoquímica e o IgM, em uma região com a população altamente sensibilizada após 25 anos de circulação dos vírus da dengue. Há ainda a discussão pertinente sobre como definir se os óbitos ocorreram por dengue ou de pacientes com dengue. Há sérias limitações em definir isso em alguns pacientes que apresentaram morte súbita, sem assistência médica, mas que apresentaram comprovação laboratorial para dengue, além de sinais e sintomas sugestivos.

Aspectos relacionados distribuição do dengue no Ceará

A ocorrência do dengue no estado do Ceará passou por mudanças no padrão etário ao longo dos anos estudados. Inicialmente, o maior número de casos era reportado na população adulta e ultimamente com a circulação viral simultânea de quatro sorotipos, os casos da doença, inclusive os graves, têm ocorrido com maior frequência na população infantil ou de adultos jovens. Essa mudança no perfil etário dos casos, possivelmente influenciada pela reintrodução do sorotipo DENV-2, também contribuiu para o aumento na letalidade por dengue na faixa etária infantil. Dessa forma, a ocorrência do dengue no estado do Ceará, apresenta um padrão marcado por ciclos de predomínio de um determinado sorotipo do vírus. Desde o ano de 2000, cada ciclo foi caracterizado por novos períodos de alta transmissão da doença após cada mudança da circulação viral, destacando-se as epidemias de 2001, 2008 e 2011.

Além da ocorrência de grandes epidemias de grande magnitude, a alternância de sorotipos circulantes tem levado a importantes mudanças na epidemiologia da doença. Assim, as epidemias de DENV-3 por volta de 2002, levaram a um aumento na gravidade dos casos, enquanto as epidemias causadas pelo DENV-2 a partir de 2007 foram marcadas pelo aumento de casos graves em crianças. Ao final do ano de 2009

teve início um novo ciclo de alta transmissão do DENV-1, com o registro de 55.074 casos da doença em 2011.

Com a circulação simultânea de vários sorotipos de dengue no Estado, os adultos passam a apresentar uma menor probabilidade de ficarem suscetíveis à infecção, como resultado, os indivíduos mais jovens por não apresentarem imunidade prévia tornam-se mais susceptíveis a contrair a doença. Esta mudança pode ser explicada em parte pelo acúmulo de imunidade na população adulta ao longo do tempo, após a reemergência do DENV-1 em 1986, DENV-2 em 1990 e DENV-3 em 2002.

Uma das principais mudanças na epidemiologia da dengue no Brasil está no aumento na ocorrência de óbitos causados pela doença. Desde 2002, os óbitos por dengue superam os óbitos por malária no país (SIQUEIRA JR *et al.*, 2010). No Ceará os óbitos decorrentes da dengue somaram 137 de 2001-2011. Em 2008 observou-se o maior registro de óbitos no país, com cerca de 35% ocorrendo em menores de 15 anos de idade, entretanto no Ceará, no período do estudo o maior número de óbitos foi no ano de 2005, com maior incidência na população de 20-59 anos, com cerca de 66% dos casos registrados.

No Ceará durante o período do estudo, percebe-se que a incidência da doença passou a ser mais significativa na população infantil principalmente nos anos (2007, 2008, 2010 e 2011). Em 2001 apresentou para a forma grave da doença uma incidência menor para a faixa etária de menores que 9anos, em contrapartida em 2011 essa faixa etária foi a mais acometida.

Em estudo realizado na Tailândia entre 1993 e 2001 a incidência de FHD em <4 anos de idade diminuiu de 586.0/100, 000 hab. na epidemia de 1993 para 197.5/100. 000 hab. em 2001 e a incidência em crianças de 5-9 anos de idade também diminuiu de 1,330.3/100.000 hab. para 676.6/100.000hab. e na faixa etária de 15-24 anos de idade aumentou de 122.8/100.000 hab. para 323.5/100.000 hab., para esse mesmo período (PATUMANOND *et al.*, 2003).

A faixa etária mais frequente neste estudo, em termos de número absoluto de notificação, foi a de 20-59 anos, tanto para a DC quanto para FHD, durante todo período avaliado. Diferentemente desse achado a incidência de DC e FHD apresentaram algumas alterações, demonstrando-se maior ou menor entre as faixas etárias avaliadas, a depender do sorotipo circulante nos diversos períodos. Em estudo realizado na Tailândia em 2001 a faixa etária mais frequente para notificação da doença foi a 10-14 anos, representando cerca de 37% dos casos e a infecção grave foi significativamente mais comum em pacientes adultos 82% para 59% dos casos em crianças (WICHMANN, O. *et al.*, 2004).

A letalidade por dengue no Ceará, no período avaliado, apresentou maiores índices nas faixas etárias extremas de < 9anos e de 60 ou mais no ano de 2005 (16,7% e 15,8%) respectivamente e 2011 (11,3% e 13,6%), corroborando com estudo realizado no Rio de Janeiro de casos notificados no período de 2007 com letalidade superior nos respectivos extremos etários de menores de um ano e maiores de 70, apresentando taxas de 4,5% e 5,1% (VITA *et al.*, 2009).

Em 1994, ainda no Ceará, foi registrada a maior letalidade por FHD nas Américas, com 12 óbitos entre 26 casos notificados (48%) (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 1996), dado que corrobora com o do ano de 2009, que também atingiu uma taxa de letalidade de 48% (CEARÁ, 2012).

A letalidade entre casos de FHD tem sido bastante variável em diferentes regiões do mundo nas diferentes faixas etárias, com resultados superiores a 3% (HARRIS *et al.*, 2000) e outros menores de 1% (CARLOS *et al.*, 2005). No Brasil um levantamento a partir dos dados de notificação dos sistemas oficiais entre 1998 e 2002 detectou letalidade de 5,4% (NOGUEIRA *et al.*, 2005). Na epidemia de 2002 por DENV-3, de um total de 686.305 casos, 2.727 foram classificados como FHD com letalidade de 4,5% (124/2.727). Entre adultos, estes percentuais de letalidade foram maiores quando comparados com as crianças, com valores de 5% (114/2.299) e 2,4% (10/416), respectivamente (LEITMEYER *et al.*, 1999). Em Recife-PE em 2002, foram registrados 18 óbitos entre 208 casos de FHD, portanto uma letalidade de 5,2% (MONTENEGRO *et al.*, 2006).

A letalidade esperada é inferior a 1%. Na epidemia de Cuba em 1981 a letalidade foi de 0,046% e na epidemia 2001-2002 de 0,02% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1996). Mesmo em algumas regiões da Ásia, com alta prevalência de FHD, incluindo as formas graves, a letalidade tem sido inferior a 1% (LAI *et al.*, 2004; RAHMAN *et al.*, 2002; WICHMANN *et al.*, 2004). Vale ressaltar que a letalidade definida para cada localidade, pode apresentar diferenças de um local para outro, pois depende dos parâmetros utilizados por cada região, para o seu cálculo. Há relatos de países que utilizam todos os casos de dengue grave para o cálculo da letalidade, o que na verdade deveria ser considerada como mortalidade. A utilização da nova classificação proposta pela OMS em 2009 resolverá esse problema já que todos os óbitos serão classificados como dengue grave e a letalidade deverá ser calculada apenas para esses casos considerados graves.

O estudo apresenta algumas limitações, principalmente por utilizar dados secundários. Algumas informações no banco de dados podem não estar completas, pois depende da periodicidade do fluxo de fornecimento dos dados e do criterioso preenchimento das fichas de notificação e investigação. Mudanças relacionadas ao próprio sistema eletrônico de notificação, assim como nos formulários padronizados, também prejudicaram a coleta dos dados.

Considerações finais

Esses resultados apontam para a necessidade de uma melhor organização da resposta às epidemias de dengue na tentativa de evitar a ocorrência de óbitos, sendo necessário um esforço de mobilização dos gestores e da população, com um permanente processo de capacitação dos profissionais de saúde.

É primordial que os serviços de vigilância em saúde realizem rotineiramente análises e divulgação das tendências observadas, uma vez que modificações na epidemiologia da doença vêm sendo detectadas a cada alternância de predomínio do sorotipo viral circulante. Tais informações devem ser utilizadas para orientar as ações de controle, bem como a emissão de alertas precoces, tanto para o sistema de vigilância como para a assistência aos pacientes com dengue.

Finalmente, um melhor entendimento da epidemiologia do dengue, compreendendo as novas informações provenientes da incorporação do SVO como ferramenta de vigilância, permitirá o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e principalmente identificar precocemente os pacientes com risco potencial de evoluir

para as formas graves da doença. Isso possibilita a criação de estratégias diferenciadas de suporte terapêutico para beneficiar tais pacientes e permitindo um melhor planejamento de estratégias de atendimento e gestão de recursos para tratamento e prevenção da doença.

Agradecimentos: Instituto Evandro Chagas, Centro de Referência do Ministério da Saúde do Brasil, pela realização dos exames de imunohistoquímica. Ao Núcleo de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Ceará pela colaboração na investigação de alguns óbitos e ao Serviço de Verificação de óbitos Dr. Rocha Furtado e por ter cedido às lâminas para realização do estudo. Aos colegas Dr. Ronaldo Pinheiro e Dra. Susana Glória (*in memoriam*) pela importante colaboração na investigação de alguns desses óbitos. À Secretaria Municipal de Saúde de Quixadá pelo apoio as atividades de campo. Ao Centro Universitário Christus pelo apoio com as bolsas de Iniciação Científica para estudantes do curso de Medicina.

Referências

- Alexander, N; Balmaseda, A; Coelho, IC; Dimaano, E; Hien, TT; Hung, NT; Janisch, T; Kroeger, A; Lum, LC; Martinez, E; Siqueira, JB; Thuy, TT; Villalobos, I; Villegas, E; Wills, B. 2011. Multicentre prospective study on dengue classification in four south-east Asian and three Latin American countries. **Trop Med Int Health** 16: 936–948.
- Amâncio, FF; et al. Dengue vírus serotype 4 in a highly susceptible population in Southeast Brazil. *J Infect Public Health* 1-6; in press 2014.
- Araújo, F; Nogueira, R; Araújo, MS; Perdigão, N; Cavalcanti, L; Brilhante, R; Rocha, M; Vilar, DF; Holanda, SS; Braga, DM; Sidrim, J. Dengue in patients with central nervous system manifestations, Brazil. **Emerg Infect Dis.** 2012a; 18(4): 677-9.
- Araújo, FMC; Araújo, MS; Nogueira, RMR; Brilhante, RSN; Oliveira, DN; Rocha, MFG. et al 2012b. Central nervous system involvement in dengue: A study in fatal cases from a dengue endemic area. **Neurology** 78: 736-742.
- Araújo FMC, Brilhante RSN, Cavalcanti LPG, Rocha MFG, Cordeiro RA, Perdigão ACB, Mirrales IS, Araújo RMC, Lima EG, Sidrin JJC. Detection of the dengue non-structural 1 antigen in cerebral spinal fluid samples using a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay. **Journal of Virological Methods.** 2011; 177: 128-131.
- Araújo SA, Moreira DR, Veloso JMR, Silva JO, Barros VLSR, Nobre V. Case Report: Fatal Staphylococcal Infection following Classic Dengue Fever. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** 2010; 83(3): 679–682.
- Aye Khin Saw, Charngkaew Komgrid, Win Ne, Wai Kyaw Zin, Moe Kyaw, Punyadee Nuntaya, Thiemmecca Somchai, Suttitheptumrong Aroonroong, Sukpanichnant Sanya, Prida Malasit, Halstead Scott B., Pathologic Highlights of Dengue Hemorrhagic Fever in 13 Autopsy Cases from Myanmar. **Human Pathology** (2014), doi:10.1016/j.humpath.2014.01.022
- Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, Drake JM, Brownstein JS, Hoen AG, Sankoh O, Myers MF, George DB, Jaenisch T, Wint GR, Simmons CP, Scott TW, Farrar JJ, Hay SI, 2013. The global distribution and burden of dengue. **Nature.** doi:10.1038/nature12060 [Epub ahead of print, 2013 Apr 7].
- Braga, DNM. Aspectos laboratoriais e anatomopatológicos no diagnóstico da dengue no

- Ceará em 2011 e 2012: papel do serviço de verificação de óbitos de Fortaleza. 2014. 122p. Disponível no endereço: http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/9544/1/2014_dis_dnmbraga.pdf
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde Brasil 2011. *Dengue: diagnóstico e manejo clínico: criança*. SVS/MS, Brasília, 52 pp.
- Campos KB, Amâncio FF, Araújo VEM, Carneiro M. Factors associated with death from dengue in the state of Minas Gerais, Brazil: historical cohort study. **Tropical Medicine & International Health**. DOI: 10.1111/tmi.12425.
- Cavalcanti LP, Coelho IC, Vilar DC, Holanda SG, Escóssia KN, Souza-Santos R. Clinical and epidemiological characterization of dengue hemorrhagic fever cases in northeastern Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**. 2010; 43:355–8.
- Cavalcanti LP, Vilar D, Souza-Santos R, Teixeira MG. Change in age pattern of persons with dengue, Northeastern Brazil. **Emerg Infect Dis**. 2011; 17(1): 132-4.
- Cavalcanti LPG, Mota L, Lustosa G, Carvalho M, Mota D, Lima A Coelho I, Mourão MP. Evaluation of the WHO classification of dengue disease severity during an epidemic in 2011, in Ceará, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. 2014; 109(1): 93-98.
- CEARÁ. Secretária da Saúde do Estado. Coordenadoria de Promoção e Proteção à Saúde. Núcleo de Vigilância Epidemiológica. **Informe Semanal Dengue**. Disponível em: <http://salasituacao.saude.ce.gov.br/index.php/publicações>. Acesso em 27/03/2013.
- de Andrade, S.M.O., Herkert, C.M.M., da Cunha, R.V., Rodrigues, M.D. and da Silva B.A.K. (2014) A New Approach to Reducing Mortality from Dengue. **Open Journal of Clinical Diagnostics**, 4, 12-16. <http://dx.doi.org/10.4236/ojcd.2014.41003>
- Figueiró AC, Hartz ZMA, Brito CAA, Samico I, Siqueira-filha NT, Cazarin G, Braga C, Cesse EAP. Death from dengue fever as a sentinel event for evaluation of quality of healthcare: a case study in two municipalities in Northeast Brazil, 2008. **Cad Saúde Pública**. 2011; 27(12): 2373-85.
- Guha-Sapir D, Schimmer B. Dengue fever: new paradigms for a changing epidemiology. **Emerging Themes in Epidemiology**. 2005; 2:1-10.
- Gulati, S. and Maheshwari, A. (2007). Atypical manifestations of dengue. **Tropical Medicine & International Health**, 12: 1087–1095. doi: 10.1111/j.1365-3156.2007.01891.x
- Gutiérrez G, Gresh L, Pérez MÁ, Elizondo D, Avilés W, Kuan G, Balmaseda Á, Harris E 2013. Evaluation of the Diagnostic Utility of the Traditional and Revised WHO Dengue Case Definitions. **PLoS Negl Trop Dis** 7(8): e2385.
- Horstick O, Farrar J, Lum L, Martinez E, San Martin JL, Ehrenberg J, Velayudhan R, Kroeger A, 2012. Reviewing the development, evidence base, and application of the revised dengue case classification. **Pathog Glob Health** 106: 94–101.
- Kalaratne SAM, Imbulpitiya IVB, Abeysekera RA, Waduge RN, Rajapakse RPVJ, Weerakoon KGAD. Extensive haemorrhagic necrosis of liver is an unpredictable fatal complication in dengue infection: a postmortem study. **BMC Infectious Diseases** 2014, 14:141-151.
- Kamath SR, Ranjit S. Clinical Features, Complications and Atypical Manifestations of Children with Severe forms of Dengue Hemorrhagic Fever In South India. **Indian J Pediatr** 2006; 73 (10): 889-895.
- Lahiri M, Fishera D, Tambyaha PA. Dengue mortality: reassessing the risks in

- transition countries. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg.* 2008; **102**: 1011–1016.
- Leo YS, Thein TL, Fisher DA, Low JG, Oh HM, Narayanan RL, Gan VC, Lee VJ, Lye DC. Confirmed adult dengue deaths in Singapore: 5-year multi-center retrospective study. **BMC Infectious Diseases.** 2011; 11 (123): 1-7.
- Lima FR, Croda MG, Muniz DA, Gomes IT, Soares KR, Cardoso MR, et al. Evaluation of the traditional and revised world health organization classifications of dengue cases in Brazil. **Clinics.** 2013;68(10):1299-1304.
- Lima MDRQ, Nogueira RMR, Schatzmayr HG, de Filippis AMB, Limonta D, et al. A New Approach to Dengue Fatal Cases Diagnosis: NS1 Antigen Capture in Tissues. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; **5**: e1147.
- Ling LM, Smith AW, Leo YS. Fulminant hepatitis in dengue haemorrhagic fever. *Journal of Clinical Virology.* 2007. 38(3): 265-268.
- Lumbiganon P, Kosalaraksa P, Thepsuthammarat K, Sutra S. Dengue mortality in patients under 18 years old: an Analysis from the Health Situation Analysis of Thai Population in 2010 Project. *J Med Assoc Thai.* 2012; **95**: 1-6.
- Lye DC, Lee VJ, Sun Y, Leo YS. The benign nature of acute dengue infection in hospitalized older adults in Singapore. **International Journal of Infectious Diseases.** 2010; (14): e410–e413.
- Macedo GA, Gonin MLC, Pone SM, Cruz OG, Nobre FF, et al. (2014) Sensitivity and Specificity of the World Health Organization Dengue Classification Schemes for Severe Dengue Assessment in Children in Rio de Janeiro. **PLoS ONE** 9(4): e96314. doi:10.1371/journal.pone.0096314
- Montenegro D, Lacerda HR, Lira TM, Oliveira DSC, Lima AAF, Guimarães MJB, Vasconcelos PG. Clinical and epidemiological aspects of the dengue epidemic in Recife, PE, 2002. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2006; 39(1): 9-13.
- Moraes GH, Duarte EC. Reliability of dengue mortality data in two national health information systems, Brazil, 2000-2005. **Cad. Saúde Pública.** 2009; 25(11):2354-2364.
- Moraes GH, Duarte EF, Duarte EC. Determinants of mortality from Severe dengue in Brazil: a populations-based case-control study. **Am J Trop Med Hyg.** 2013; 88(4): 670-676.
- Narvaez F, Gutierrez G, Perez MA, Elizondo D, Nunez A, Balmaseda A, Harris E, 2011. Evaluation of the traditional and revised WHO classifications of dengue disease severity. *PLoS Negl Trop Dis* 5: e1397.
- Nogueira RMR, Araújo JMG, Schatzmayr HG. Dengue virus in Brazil, 1986–2006. *Rev Panam Salud Publica* 2007; **22**: 358–63.
- Ong A, Sandar M, Chen MI, Sin LY. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore. **Int J of Infect Dis.** 2007; 11, 263-267.
- Passos MC, Figueiredo MAA. Mortalidade por dengue no Estado da Bahia. **Revista Baiana de Saúde Pública.** 2011; 35(3): 687-694.
- Póvoa TF, Alves AMB, Oliveira CAB, Nuovo GJ, Chagas VLA, et al. (2014) The Pathology of Severe Dengue in Multiple Organs of Human Fatal Cases: Histopathology, Ultrastructure and Virus Replication. **PLoS ONE** 9(4): e83386. doi:10.1371/journal.pone.0083386.
- Prasad D, Kumar C, Jain A, Kumar R, 2013. Accuracy and applicability of the revised WHO classification (2009) of dengue in children seen at a tertiary healthcare facility in northern India. **Infection.** doi:10.1007/s15010-013-0405-3.

- Ribeiro BNF, Guimarães AC, Yazawa F, Takara TFM, Carvalho GM, Zappeline CEM. Sensorineural hearing loss in hemorrhagic dengue? **International Journal of Surgery Case Reports**. 2014. DOI: 10.1016/j.ijscr.2014.10.057
- Rivera J, Neira M, Parra E, Méndez J, Sarmiento L, Caldas ML. Detección de antígenos del virus del dengue en tejidos post mórtem. **Biomédica** 2014;34:514-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i4.2169>.
- Sea VRF, Cruz ACR, Gurgel RQ, Nunes BTD, Silva EVP, et al. (2013) Underreporting of Dengue-4 in Brazil Due to Low Sensitivity of the NS1 Ag Test in Routine Control Programs. **PLoS ONE** 8(5): e64056. doi:10.1371/journal.pone.0064056
- Sea VRF, Cruz ACR, Gurgel RQ, Nunes BTD, Silva EVP, et al. Underreporting of Dengue-4 in Brazil Due to Low Sensitivity of the NS1 Ag Test in Routine Control Programs. **PLoS ONE** 2013; **8**: e64056.
- Simmons CP, Farrar JJ, Chau NVV, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012; **366**: 1423-32.
- Siqueira JB, Martelli CMT, Coelho GE, Simplício AC da R, Hatch DL. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981–2002. **Emerging Infectious Diseases** 2005;11(1):48-53. doi:10.3201/eid1101.031091.
- Souza LJ, Martins ALO, Raravidini PCL, Nogueira RMR, Neto CG, Bastos DA, Siqueira WS, Carneiro RC. Hemorrhagic encephalopathy in dengue shock syndrome: a case report. **Braz J Infect Dis**. 2005. 9(3). <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702005000300009>
- Srikiatkhachorn A, Gibbons RV, Green S, Libraty DH, Thomas SJ, Endy TP, Vaughn DW, Nisalak A, Ennis FA, Rothman AL, Nimmannitaya S, Kalayanaroj S, 2010. Dengue hemorrhagic fever: the sensitivity and specificity of the World Health Organization definition for identification of severe cases of dengue in Thailand, 1994–2005. **Clin Infect Dis** 50: 1135–1143.
- Teixeira MG, Costa MC, Coelho GE, Barreto ML. Recent shift in age pattern of dengue hemorrhagic fever, Brazil. **Emerg Infect Dis**. 2009;14:1663.
- Teixeira MG, Siqueira JB Jr, Ferreira GLC, Bricks L, Joint G (2013) Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000–2010): A Systematic Literature Search and Analysis. **PLoS Negl Trop Dis** 7(12): e2520.
- Thein T-L, Leo Y-S, Fisher DA, Low JG, Oh HML, et al. (2013) Risk Factors for Fatality among Confirmed Adult Dengue Inpatients in Singapore: A Matched Case-Control Study. **PLoS ONE** 8(11): e81060. doi:10.1371/journal.pone.0081060
- Tomashek KM, Gregory CJ, Rivera Sánchez A, Bartek MA, Garcia Rivera EJ, et al. Dengue Deaths in Puerto Rico: Lessons Learned from the 2007 Epidemic. **PLoS Negl Trop Dis**. 2012; 6(4): e1614.
- Verhagen LM, de Groot R, Dengue in children. 1-10, in press. **J Infect** (2014).
- WHO. World health Organization. Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2^a ed. Geneva: 1997.
- WHO. World health Organization. Dengue, guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva, Switzerland: 2009.
- Yacoub S, Wertheim H, Simmons CP, Screaton G, Wills B. Cardiovascular manifestations of the emerging dengue pandemic. **Nature Reviews Cardiology**. 11, 335–345 (2014). DOI:10.1038/nrcardio.2014.40

**INOVAÇÃO DO SERVIÇO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA AOS
PACIENTES CHAGÁSICOS: AVALIAÇÃO DOS PROBLEMAS
RELACIONADOS A MEDICAMENTOS, INTERVENÇÃO
FARMACÊUTICA E ADEÇÃO AO TRATADOS COM
BENZONIDAZOL**

Maria de Fátima Oliveira¹, João Paulo Ramalho Correia, Marta Maria de França Fonteles, Alanna Carla da Costa, Eduardo Arrais Rocha, Henry Pablo Lopes Campos, Reis Darlan da Silva Cândido, Ivo Castelo Branco Coêlho.

Resumo

A doença de Chagas (DC), causada pelo o protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*, é endêmica em vários países da América Latina. O tratamento da DC com benzanidazol induz problemas de saúde, que podem interferir nos resultados terapêuticos e na qualidade de vida do paciente. O presente estudo tem como objetivo avaliar os problemas relacionados a medicamentos, adesão e as intervenções farmacêuticas aos pacientes com infecção chagásica em tratamento com benzonidazol. Trata-se de um estudo descritivo e exploratório desenvolvido no Serviço de Atenção Farmacêutica ao paciente chagásico situado o Laboratório de Pesquisa em Doença de Chagas do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Federal do Ceará (LPDC/DACT/UFC), realizado no período de Janeiro de 2013 a outubro de 2014. Os resultados foram analisados pelo programa GraphPad prism 6.0. Foram considerados estatisticamente significantes os resultados cujo $p < 0,05$. Dos 30 pacientes analisados a maioria era do sexo masculino (56,7%), com faixa etária média de 62 anos, procedente do interior do estado do Ceará (86,7%), com baixa escolaridade (63,3% até o fundamental) e com renda familiar menor ou igual a dois salários mínimos (70%). Todos os pacientes apresentaram pelo menos um problema de saúde, com média de 6,2 problemas de saúde/paciente, sendo principalmente afecções do sistema cardiovascular. Em relação ao uso de medicamento 73,3% dos pacientes fizeram uso de pelo menos algum outro medicamento associado ao benzonidazol (BNZ), com uma média 4,2 medicamentos/paciente e 41,4% dos medicamentos identificados atuam no sistema cardiovascular. Dos 30 pacientes analisados 73,3% foram aderentes ao tratamento com BNZ. 6,7% tiveram a terapia com BNZ suspensa após avaliação médica. Foram identificados 189 PRM: 51,86% (n=98) *potenciais* e 48,14% (n=91) *reais*. Dentre os PRM, os mais evidenciados foram o PRM-5 (segurança qualitativa n=70; 37,04%), o PRM-1 (necessidade - não adesão n=52; 27,51%) e o PRM-3 (efetividade qualitativa-seleção n=45; 23,81%). Foram identificadas 216 IF, destas, 168 (77,77%) ocorreram na *educação dos pacientes*; 42 (19,44%) *interview* na *estratégia farmacológica* e 6 (2,79%) eram sobre a *quantidade do fármaco prescrito*. Os achados

¹ Coordenadora do projeto.

demonstram elevada ocorrência de problemas relacionados a medicamentos indicando a importância do cuidado farmacêutico através do seguimento farmacoterapêutico na perspectiva de melhorar os desfechos clínicos a partir de intervenções farmacêuticas.

Palavras-chave: Doença de Chagas; Benzonidazol; Problemas relacionados a medicamentos; Intervenções farmacêutica.

Introdução

A doença de Chagas (DC), causada pelo o protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*, é endêmica em vários países da América Latina. Essa doença, após mais de um século da sua descoberta, ainda representa um importante problema de saúde pública para os países da América Latina e uma preocupação mundial para a saúde humana de outros continentes (SCHMUNIS & YADON, 2010). Houve uma mudança nas últimas décadas no perfil epidemiológico da DC devido, principalmente, aos movimentos migratórios que levaram tanto à urbanização como à globalização da doença (WHO, 2010). Segundo a Organização Mundial de Saúde, dados de 2014, estima-se que existam de 7 a 8 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo, principalmente na América Latina, onde 75 a 90 milhões de pessoas encontram-se sob o risco de contrair a infecção e mais de 10 mil mortes/ano ocorrem em decorrência da doença (PAHO, 2006; COURA; DIAS, 2009; WHO, 2010; WHO, 2012; CDC 2013). No Brasil, a estimativa é de 3 milhões de indivíduos infectados, encontrados em quase todos os estados.

O Benzonidazol (Bz) é o único medicamento disponível para o tratamento etiológico da doença de Chagas no Brasil, sendo atualmente produzido pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE). No entanto, este fármaco apresenta desvantagem por ser tóxico levando muitas vezes a suspensão do tratamento por induzir diversas reações adversas. Apesar de o Bz destruir o *T. cruzi* e possivelmente curar ou melhorar a fase aguda da infecção, sua efetividade na fase crônica é limitada (GUEDES *et al.* 2006; CARRILERO *et al.*, 2011). O Consenso Brasileiro em Doença de Chagas (2005) preconiza o tratamento de todos os pacientes na fase aguda, independentemente da via de transmissão, além daqueles na fase crônica recente e nas formas indeterminada, cardíaca e digestiva, sem complicações clínicas graves e na fase crônica tardia. O tratamento com Bz também é indicado nos casos de transplantes, infecção acidental e em pacientes imunodeprimidos caso haja reativação. A comprovação de cura, especialmente na fase crônica, depende de fatores como o tempo de seguimento e os exames utilizados. No tratamento da DC podem ocorrer problemas de saúde relacionados à farmacoterapia, que podem interferir nos resultados terapêuticos e na qualidade de vida do paciente.

HEPLER E STRAND (1990) criaram a prática profissional, atenção farmacêutica, que tem como foco o paciente, objetivando-se detectar, prevenir e resolver os PRM. Ao analisar as funções do farmacêutico no sistema de atenção a saúde a OMS estendeu o benefício da atenção farmacêutica para toda comunidade reconhecendo a relevância da participação do farmacêutico junto com a equipe de saúde na prevenção de doenças e promoção da saúde. Em muitas ocasiões os medicamentos falham ou não alcançam os objetivos terapêuticos prescritos. O farmacêutico além de rever a medicação do paciente, prestar informações sobre uso correto e criar um plano de cuidado a partir das

necessidades do mesmo, deve assumir a responsabilidade pelo acompanhamento do paciente e pelos resultados clínicos obtidos (WHO, 2006).

O seguimento farmacoterapêutico é um componente da Atenção Farmacêutica e configura um processo no qual o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do usuário relacionadas ao medicamento, por meio da detecção, prevenção e resolução de Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM), de forma sistemática, contínua e documentada, com o objetivo de alcançar resultados definidos, buscando a melhoria da qualidade de vida do usuário. A promoção da saúde também é componente da Atenção Farmacêutica e ao fazer o acompanhamento é imprescindível que se faça também a promoção. O atendimento farmacêutico é o ato em que o farmacêutico, fundamentado em sua prática, interage e responde às demandas dos usuários do sistema de saúde, buscando a resolução de problemas de saúde, que envolvam ou não o uso de medicamentos. Este processo pode compreender escuta ativa, identificação de necessidades, análise da situação, tomada de decisões, definição de condutas, documentação e avaliação, entre outros. O atendimento farmacêutico é mais amplo e pode ou não gerar uma intervenção farmacêutica (BRASIL, 2002).

Os Resultados negativos associados à medicação (RNM) são definidos como resultados não adequados à saúde do doente e ao objetivo da farmacoterapia, associados ao uso, ou falha, no processo de utilização dos medicamentos. Os RNM referidos são classificados em três tipos, relacionados com a necessidade do medicamento por parte do doente, com a sua efetividade ou com a segurança (GRANDA, 2007):

a) Indicação: Todo medicamento utilizado pelo paciente deve ser necessário e visar à profilaxia, a cura ou controle de uma doença ou ter a função paliativa. A partir disso, é possível considerar que quando um paciente não utiliza um medicamento que comprovadamente deveria utilizar, existe um problema de saúde não tratado (RNM de necessidade). Da mesma forma, se um paciente utiliza um medicamento que, na verdade, não é necessário a ele neste momento, também ocorre, ou é possível que ocorra, um efeito de medicamento não necessário (RNM de necessidade).

b) Efetividade: Além dos medicamentos serem indicados, precisa ser efetivos no alcance das metas estabelecidas. É necessário que o paciente responda bem ao medicamento e que este esteja em sua dose e frequência adequadas ao paciente. Quando um paciente recebe um medicamento apropriadamente indicado, porém que não alcança as metas terapêuticas estipuladas pode ser que estejamos frente a um problema de inefetividade terapêutica. Nesse caso, o problema pode ser devido ao fato do paciente estar recebendo uma quantidade insuficiente do fármaco (RNM de efetividade, ou seja, o paciente sofre de um problema de saúde associado a uma inefetividade quantitativa da medicação) ou ainda que a inefetividade independa da quantidade de princípio ativo disponível no local de ação (RNM de efetividade).

c) Segurança: O medicamento perfeitamente indicado e efetivo precisa também ser seguro para o paciente. Assim, deve-se trabalhar para que os efeitos tóxicos dos medicamentos, incluindo as Reações Adversas aos Medicamentos, possam ser prevenidos e tratados. Nesse caso, pode ocorrer que o paciente receba um medicamento perfeitamente indicado e efetivo, porém que, devido as suas propriedades tóxicas, produz um problema de saúde no paciente que inviabiliza a forma de tratamento empregada. Isso pode ser devido ao paciente estar recebendo uma quantidade muito alta do fármaco empregado (RNM de Segurança) ou, ainda, que seja inerente ao

medicamento e independa da quantidade utilizada (RNM de Segurança, ou seja, insegurança não quantitativa). Diante do exposto, decidiu-se avaliar os problemas relacionados a medicamentos, adesão e as intervenções farmacêuticas aos pacientes com infecção chagásica em tratamento com benzonidazol.

Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo e exploratório desenvolvido no Serviço de Atenção Farmacêutica ao paciente chagásico situado o Laboratório de Pesquisa em Doença de Chagas do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Federal do Ceará (LPDC/DACT/UFC).

Os pacientes foram recrutados do Hospital Universitário Walter Cantídio com prescrição de benzonidazol e encaminhados ao laboratório de pesquisa em doença de Chagas (LPDC), para o acompanhamento farmacoterapêutico. No período de Janeiro/2013 a outubro 2014 foram atendidos 30 pacientes chagásicos de ambos os sexos, na faixa etária acima de 18 anos e com prescrição de Bz.

A categorização dos PRM e das intervenções farmacêuticas (IF) foi realizada através de reuniões técnicas para discussões dos casos em grupo de especialistas do CEATENF/UFC. Os PRM foram classificados conforme o II Consenso de Granada (2002) em reais ou potenciais e podem estar em três categorias: necessidade (PRM 1 e 2), efetividade (PRM 3 e 4) e segurança (PRM 5 e 6). As intervenções farmacêuticas (IF) foram classificadas conforme a categorização, adaptação realizada pelo CEATENF baseado nos estudos de Sabater et al., 2005.

Sistemática de atendimento do serviço

O serviço de atenção farmacêutica é dividido em diversos atendimentos, de forma a contemplar todo o tratamento do paciente e estender o acompanhamento durante anos após-tratamento. A sistemática dos atendimentos funciona da seguinte maneira:

1º Atendimento: Neste primeiro encontro acolhe-se o paciente e faz-se uma breve apresentação informando sobre diversos aspectos da doença e do tratamento com benzonidazol. Em seguida faz-se o convite para participar do estudo, caso concorde, deve assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Neste momento, começa a entrevista com preenchimento da ficha de seguimento farmacoterapêutico. O próximo passo é a dispensação do benzonidazol, levando-se em consideração as limitações farmacoterápicas, bem como, as necessidades do paciente. Neste momento, os pacientes recebem a ficha de efeitos indesejáveis ao benzonidazol, e são orientados a preenchê-la corretamente. Por fim, são realizadas coletas de sangue para que exames hematológicos, bioquímicos e sorológicos sejam realizados. Os exames laboratoriais não fazem parte do presente estudo.

2º Atendimento: Este se dá na metade do período de tratamento, o qual geralmente é de 30 dias, a não ser em pacientes que necessitam estender o período de tratamento por exceder a dose máxima diária de 300mg, devido ao peso. Neste atendimento, recebe-se a ficha de efeitos indesejáveis ao benzonidazol e analisa-se para fazer as devidas intervenções em relação à primeira etapa do tratamento. As intervenções ocorrem neste encontro, ou antes, quando o paciente entra em contato com o serviço no período dos 30

dias. Neste encontro é aplicado o Questionário Sobre Adesão e Reações Indesejáveis. São realizadas novas coletas de sangue, dispensação do medicamento referente a segunda e última etapa de tratamento, bem como a entrega de uma nova ficha de efeitos indesejáveis.

3º Ocorre após dois meses do início do tratamento. É semelhante ao segundo atendimento, porém não ocorre mais dispensação do medicamento, pois o tratamento na maioria dos casos dura dois meses. A ficha de efeitos indesejáveis ao benzonidazol é devolvida e realizada as devidas intervenções. Neste encontro é aplicado o questionário sobre adesão e reações indesejáveis. São realizadas novas coletas de sangue para realização dos exames.

Crítérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes chagásicos crônicos de ambos os sexos, com prescrição de benzonidazol.

Crítérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes cujas fichas acima descritas apresentavam informações incompletas ou não devidamente preenchidas.

Instrumentos utilizados para avaliação

O serviço de atenção farmacêutica ao paciente chagásico utiliza o método Dáder (Machuca *et al.*, 2003), baseando-se na ficha de seguimento farmacoterapêutico (SFT), para acompanhar os pacientes em uso de Bz. Para melhor entendimento do estudo, segue os instrumentos avaliados que são utilizados pelo LPDC e uma breve explicação sobre os mesmos.

Ficha de Seguimento Farmacoterapêutico (SFT)

Esse instrumento é uma adaptação da metodologia Dáder (MACHUCA; FERNADEZ-LLIMÓS; FAUS, 2003), que contém basicamente as etapas da primeira entrevista, análise de situação e fase de intervenção. A ficha apresenta espaços a serem preenchidos pelo pesquisador contendo: nome, número do prontuário, dados demográficos (sexo, data de nascimento, procedência, entre outros), perguntas sobre características clínicas, medicamentos em uso e hábitos de vida.

Questionário sobre adesão e reações indesejáveis

A adesão ao Bz é analisada a partir do questionário adaptado por Moreira (2005), que consta de perguntas relacionadas ao comportamento do paciente frente à prescrição médica (quantidade de comprimidos ingeridos, não ingeridos e motivo da não adesão). Além disso, solicita-se ao paciente trazer os comprimidos restantes de Bz a fim de se contar a quantidade não consumida. De acordo com os dados obtidos, os pacientes são classificados como aderentes e não aderentes. Para definir se houve adesão por parte do

paciente, inicialmente se deve utilizar a equação proposta por Moreira (2005), que define adesão como a razão entre o total de comprimidos ingeridos pelo paciente e o total prescrito para o uso durante os últimos 30 dias. De acordo com o cálculo, o paciente é classificado como aderente ao tratamento quando a ingestão for de no mínimo 80% dos comprimidos para uso nos 30 dias após o início do tratamento. Abaixo desse valor o paciente é considerado como não aderente. Como não há nenhum dado especificado na literatura consultada sobre a classificação do paciente chagásico como aderente ou não, preferiu-se seguir as recomendações da OMS (WHO, 2003) para pacientes em uso de terapia em longo prazo.

Classificação dos PRM e IF

Os PRM e as IF foram classificados por um pesquisador do LPDC e julgados por um revisor farmacêutico pertencente ao Centro de Estudos em Atenção Farmacêutica (CEATENF) e ao Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE). Os PRM foram classificados conforme o Segundo Consenso de Granada (2002) em reais ou potenciais e podem estar em três categorias: necessidade (PRM 1 e 2), efetividade (PRM 3 e 4) e segurança (PRM 5 e 6). A análise de PRM é mensurada depois do tratamento. As intervenções farmacêuticas (IF) são classificadas conforme a categorização de intervenções farmacêuticas, que é uma livre adaptação realizada pelo CEATENF baseado nos estudos de Sabater *et al.*, 2005.

Análise estatística

Os dados coletados foram armazenados em forma de tabelas no programa Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corporation ®) e processados pelo GraphPad Prism 6.0. Foram realizadas análises descritivas dos dados, a partir de tabulações, que resultaram em tabelas, gráficos e medidas de posição e dispersão.

Tendo em vista que o estudo avaliou variáveis do tipo nominal e ordinal, foram aplicadas análises classificadas como paramétricas (que seguem a distribuição Gaussiana), e não paramétricas (não seguem a distribuição Gaussiana). Para as análises inferenciais entre variáveis nominais e ordinais, adotou-se o teste t de *Student* e o teste u de *Mann-Whitney*.

Para as análises inferenciais das variáveis quantitativas, utilizou-se a *regressão linear* (assumindo causalidade entre as variáveis) e a *correlação de Spearman* (assumindo a não causalidade entre as variáveis). Foi utilizado o teste de *Fisher* para avaliar a probabilidade de associação das características entre as variáveis do estudo. Em todos os casos, foi adotado nível de significância de *p* menor do que 0,05.

Aspectos Éticos

O projeto “Inovação do serviço de atenção farmacêutica aos pacientes chagásicos”, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (COMEPE-UFC) com parecer favorável no dia 18/09/2012, julgado de acordo com as normas que regulamentam a pesquisa com seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resolução CNS 466/12).

Resultados

Característica sociodemográficas e socioeconômicas

Foram atendidos 30 pacientes chagásicos, dos quais suas características sociodemográficas demonstraram-se variáveis. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (56,7%), com idade média de 62 anos, procedente do interior do estado do Ceará (86,7%), com baixa escolaridade (63,3% até o fundamental). Com relação à renda familiar a maioria dos pacientes tinha renda entre um e dois salários mínimos, ficando evidente que em alguns casos a renda era menor que um salário mínimo ou equivalente a um.

A grande maioria dos pacientes era procedente do interior do estado do Ceará e provindos da região do Vale do Jaguaribe (TABELA 1), com média de idade de 62 anos, apresentando mediana de 54,5 e desvio padrão de 15,285.

Tabela 1– Procedência dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol – LPDC.

Procedência	Número de pacientes	%
Quixeré – CE**	9	30
Jaguaruana – CE**	5	16
Limoeiro do Norte – CE**	4	14
Russas – CE**	4	14
Fortaleza-CE	4	14
Tabuleiro do Norte – CE**	1	3
Crateús – CE*	1	3
Baturité – CE*	1	3
Ipaporanga – CE*	1	3
<i>Total</i>	<i>30</i>	<i>100</i>

* Municípios do interior do Ceará; ** Região do Vale do Jaguaribe – CE.

Fonte: Elaborada pelo autor

Foram identificados 49 medicamentos além do benzonidazol, totalizando uma frequência total de 128 medicamentos, sendo que 41,4% (n=53) do total de medicamentos identificados atuam no sistema cardiovascular. Com relação à alergia prévia a medicamentos, foi encontrada em apenas 3 (10%) pacientes e os medicamentos responsáveis foram o Voltarem®, AAS e propranolol. Não foi encontrado nenhum relato sobre alergia alimentar.

Os fármacos mais utilizados, com frequência maior que quatro, além do benzonidazol, foram AAS, losartana, hidroclorotiazida, furosemda, captopril e omeprazol. A TABELA 2 representa a classe farmacológica dos medicamentos utilizados pelos pacientes chagásicos.

Tabela 2 –Classe farmacológica dosmedicamentos utilizados pelos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol – LPDC.

Classe farmacológica	Frequência
Agentes contra a leishmaniose e tripanossomíase	30

Antitrombóticos	9
Antagonistas da angiotensina II	7
Diuréticos-Tiazídicos	7
Inibidores da ECA e diuréticos	6
Diuréticos-Sulfonamidas	6
Agentes betabloqueadores seletivos e não seletivos	5
Inibidores da bomba de prótons	5
Inibidores da HMG CoA redutase	5
Agentes poupadores de potássio	4
Antiarrítmicos de classe III	4
Glicosídeos digitálicos	4
Ansiolíticos	3
Analgésicos	2
Antimicrobianos	2
Bloqueadores seletivos dos canais de cálcio de efeitos vasculares	2
Corticosteroides para uso sistêmico	2
Enemas	2
Medicamentos utilizados na diabetes	2
Outros	2
Vitaminas	2
Agentes antiadrenérgicos de ação periférica	1
Agentes betabloqueadores não seletivos	1
Antialérgico	1
Antagonistas da vitamina K	1
Antiácidos	1
Antiepiléticos	1
Anti-inflamatórios e antirreumáticos, não esteroides	1
Antipropulsivos	1
Suplementos minerais	1
Estrógenos naturais e semissintéticos	1
Fármacos que afetam a estruturação e mineralização óssea	1
Inalantes adrenérgicos	1
Medicamentos para úlcera péptica e refluxo gastro-esofágico (DRGE)	1
Microorganismos antidiarreicos	1
Medicamentos para disfunções gastrintestinais	1
Preparações dermatológicas	1
Laxativos	1
<i>Total</i>	<i>128</i>

Fonte: Elaborada pelo autor

Adesão ao tratamento com benzonidazol

Os resultados mostram que 22 (73,3%) dos pacientes foram aderentes ao tratamento com Bz. Os pacientes que não aderiram a terapia possuía faixa etária maior ou igual à 60 anos e baixa escolaridade (até o ensino fundamental). Dois pacientes (6,7%), dos

que não aderiram ao tratamento, tiveram a terapia com Bz suspensa após avaliação médica (TABELA 3 e 4).

Tabela 3– Análise inferencial entre a correlação adesão x faixa etária apresentada pelos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol – LPDC.

Adesão	Menor que 60 anos	Maior ou igual a 60 anos
Aderente	9	13
Não aderente	2	6
<i>Total</i>	<i>11</i>	<i>19</i>

Teste t de *Student* e teste de *Fisher* (valor de $p > 0,05$)

Fonte: Elaborada pelo autor

Tabela 4– Análise inferencial entre a correlação adesão x PRM apresentados pelos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol – LPDC.

Adesão	Menos de 5 PRM	5 ou mais PRM
Aderente	14	8
Não aderente	3	5
<i>Total</i>	<i>17</i>	<i>13</i>

Teste t de *Student* (valor de $p < 0,0001$)

Teste de *Fisher* (valor de $p > 0,05$)

Fonte: Elaborada pelo autor

Problemas relacionados a medicamentos

Foram identificados 189 PRM, sendo que 51,86% (n=98) eram PRM potenciais e 48,14% (n=91) reais (TABELA 5). Em relação ao número de PRM durante o tratamento, os resultados mostraram que em média o valor de PRM por paciente foi de 6,3, destes 37,04% (n=70) dos problemas estavam relacionados ao PRM 5; 27,51% (n=52) ao PRM 1 e 23,81% (n= 45) PRM 3 sendo os de maior frequência (TABELA 6).

Tabela 5– Análise descritiva dos PRM apresentados pelos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol – LPDC.

Análise descritiva	PRM Potenciais	PRM Reais
Total	98	91
Média	3,26	3,03
Desvio Padrão	2,4344	3,8995

Fonte: Elaborada pelo autor

Tabela 6 –Análise descritiva da classificação dos problemas relacionados a medicamentos apresentados pelos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol – LPDC.

Problemas relacionados a medicamentos (PRM)	Total	Média por paciente	% por paciente
PRM 1*	52	1,733	27,51
PRM 2*	15	0,5	7,94

PRM 3**	45	1,5	23,81
PRM 4**	7	0,23	3,7
PRM 5***	70	2,33	37,04
PRM 6***	0	0	0
<i>Total</i>	<i>189</i>	<i>6,3</i>	<i>100%</i>

*PRM relacionado à necessidade; ** PRM relacionado à efetividade; *** PRM relacionado à segurança. Fonte: Elaborada pelo autor

Intervenções farmacêuticas

Foram identificadas 216 IF, destas, 168 (77,77%) ocorreram na *educação dos pacientes*, 42 (19,44%) interviram na *estratégia farmacológica* e 6 (2,79%) eram sobre a *quantidade do fármaco prescrito* (TABELA 7).

Vale salientar que as intervenções são desfechos para os PRM, portanto não se aplicou nenhuma análise estatística. As principais causas foram relacionadas aos problemas de saúde apresentados pelos pacientes, assim como para melhoria de seus hábitos de vida. Os principais tipos de intervenções estavam relacionados à educação do paciente (QUADRO 1).

Tabela 7–Análise descritiva das intervenções farmacêuticas realizadas durante o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol – LPDC.

Intervenções Farmacêuticas	Total	% por IF	Média/paciente
Educação dos pacientes	168	77,77%	5,6
Estratégia farmacológica	42	19,44%	1,4
Quantidade do fármaco prescrito	06	2,79%	0,2
IF Total	216	100%	7,2

Fonte: Elaborada pelo autor

Quadro 1 –Tipos de intervenções farmacêuticas realizadas durante o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol – LPDC.

Intervenções Farmacêuticas	Tipos de intervenções
Educação dos pacientes	Orientações sobre medidas não farmacológicas: reforçar a importância sobre o uso correto de medicamentos; hábitos alimentares; ingestão de água; melhoria do sono; abandonar o sedentarismo.
Estratégia farmacológica	Incorporar ao tratamento um novo medicamento que o paciente não utilizava, via prescrição médica; abandonar o uso de um medicamento; suspender um medicamento sobre ordens médicas.
Quantidade do fármaco prescrito	Modificar o esquema de horários em que são utilizados os medicamentos ao longo do dia.

Fonte: Elaborada pelo auto

Discussão

Características sociodemográficas e socioeconômicas

O estudo realizado foi caracterizado por uma amostra de 30 pacientes, com idade entre 24 e 85 anos, dos quais a maioria era do sexo masculino, com baixa escolaridade (até o ensino fundamental), procedente do interior do estado do Ceará, com renda familiar menor ou igual a dois salários mínimos e sem plano de saúde.

A maior parte da população do estudo era proveniente da microrregião do Baixo Jaguaribe-CE, principalmente das cidades de Quixeré, Jaguaruana, Limoeiro do Norte e Russas, que juntas corresponderam a 76,6% dos pacientes. Em um estudo realizado por Freitas (2014), evidenciou-se que os pacientes chagásicos atendidos no LPDC provinham, em sua maioria, dessas mesmas regiões.

Oliveira-Marques (2005) também evidenciou características sociodemográficas semelhantes ao fazer um inquérito sorológico em 163 voluntários em Londrina. O estudo verificou que o perfil dos pacientes chagásicos era do sexo masculino (65%), com idade média de 42 anos, provindos da zona rural (85%), com baixa escolaridade e com baixa renda familiar.

Pontes *et al.*, em 2010, acompanharam 32 pacientes chagásicos com prescrição de benzonidazol durante 60 dias de tratamento. Foi verificado que a idade dos pacientes variou de 23 a 58 anos, com média de 37 anos, 66% eram homens e procedentes do interior. Quanto ao grau de escolaridade, 53% dos entrevistados relataram possuir o nível fundamental incompleto.

Souza-Júnior *et al.*, em 2008, ao estudarem PRM em 19 pacientes chagásicos constataram que 58% eram homens, com idade média de 40 anos, 100% provindos do interior do estado do Ceará, 57,9% possuía escolaridade até o ensino fundamental e 47,4% com renda familiar de até dois salários mínimos.

Pode-se inferir que os resultados referentes às características sociodemográficas e socioeconômicas dos pacientes chagásicos atendidos pelo serviço de atenção farmacêutica são bem característicos nos estudos, entretanto nota-se a diferença entre a faixa etária dos pacientes, demonstrando envelhecimento dos pacientes que deram entrada no serviço. Neste contexto, faz-se necessário um melhor acompanhamento farmacoterapêutico tendo em vista as condições especiais da população.

Características farmacológicas e farmacoterapêuticas

Observou-se que 73,3% (n=22) dos pacientes usavam algum outro medicamento durante o tratamento com Bz, sendo em média 4,2 medicamentos por paciente. Com relação à alergia prévia a medicamentos, foi encontrada em apenas 3 (10%) pacientes e os medicamentos responsáveis foram o Voltaren®, AAS e propranolol. Um achado importante foi que 100% dos pacientes não apresentaram alergia alimentar podendo descartar estas durante o processo de avaliação farmacoterapêutica.

Dentre os medicamentos identificados, 41,4% (n=53) atuam no sistema cardiovascular, sendo eles, principalmente, inibidores da enzima 3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase (HMG CoA redutase), antiarrítmicos classe 3, glicosídeo digitálico, inibidores da enzima conversora de angiotensina (I-ECA) e diuréticos, utilizados na terapia anti-

hipertensiva e terapia cardíaca. Os fármacos mais utilizados, com frequência maior que quatro, além do benzonidazol, foram AAS, losartana, hidroclorotiazida, furosemida, captopril, e omeprazol.

A utilização de tais fármacos se dá principalmente pelas condições da população estudada, que se mostrou possuir faixa etária igual ou maior que 60 anos. O ácido acetil salicílico (AAS) pode ser utilizado tanto para analgesia quanto para o tratamento de doenças coronarianas derivadas da aterosclerose, haja vista seu efeito antitrombótico. O mesmo é válido para os demais fármacos losartana, hidroclorotiazida, furosemida e captopril, que são utilizados na terapia anti-hipertensiva.

O uso de omeprazol pode ser justificado pelo distúrbio gastro-esofágico ou dispepsia, dependente ou não do estresse cotidiano ou da má alimentação. Esses fatores poderiam ser contornados com a adequação alimentar ou até mesmo melhoria nos hábitos de vida, diminuindo o seu uso.

Pontes *et al.*, em 2010, verificaram que dos 32 pacientes em seu estudo, 10 (31%) relataram que estavam utilizando outros medicamentos (anti-hipertensivos, diurético, bloqueador de canais de cálcio e antilipêmico) juntamente com o benzonidazol. Já Souza-Júnior *et al.*, em 2008, verificaram que 42% dos pacientes faziam uso de dois ou três medicamentos durante a terapia com Bz e apresentaram média de 1,3 medicamentos/paciente, sendo a maioria com indicação para HAS. O perfil de medicamentos utilizados pelos pacientes chagásicos mostra-se concordantes em comparação com os outros estudos, no que diz respeito às classes farmacológicas.

Com relação a media de medicamentos utilizados, implica no fenômeno do envelhecimento populacional que diminui as funções fisiológicas normais do organismo, podendo levar a uma série de problemas de saúde. A utilização de medicamentos é considerada uma boa alternativa como intervenção no processo saúde/doença. Tal fato pode ser justificado no estudo devido à faixa etária elevada dos pacientes chagásicos, que pode favorecer à polimedicação.

Adesão ao tratamento com benzonidazol

A maioria dos pacientes, 73,3%, foi aderente ao tratamento com Bz. Verificou-se que a não adesão estava relacionada somente aos PRM ($p < 0,05$) e que, destes, dois pacientes (6,7%) tiveram a terapia com Bz suspensa após avaliação médica. Os casos de não adesão à terapia estavam relacionados principalmente aos efeitos adversos ocasionados pelo Bz.

Pontes *et al.*, em 2010, observaram que 25% dos pacientes ($n=8$) em seu estudo tiveram o tratamento suspenso e 75% dos pacientes ($n=24$) finalizaram o tratamento. Souza-Júnior *et al.*, em 2008, também encontraram resultados semelhantes com 37% dos pacientes ($n=7$) com tratamento suspenso.

Os achados corroboram com o presente estudo, mostrando que, apesar da idade, baixa escolaridade, condições socioeconômicas, problemas de saúde e a utilização de outros medicamentos, os pacientes chagásicos mostraram-se aderentes a terapia com benzonidazol, salientando a importância da atuação direta do profissional farmacêutico para melhor tomada de decisão, garantindo uma melhor conduta terapêutica para eles.

Não foi possível estabelecer significância estatística entre a grande maioria das variáveis do estudo, entretanto os problemas relacionados a medicamentos

influenciaram de modo direto a adesão à terapia com Bz. Para a OMS (2003), a não adesão é uma das principais razões para que os objetivos do tratamento não sejam alcançados. Além disso, causa complicações psicológicas e médicas, reduz a qualidade de vida e gera desperdício dos gastos assistenciais à saúde.

Os problemas de saúde, relacionados ou não à terapia, podem influenciar na tomada de medicamentos, para tal fato a atuação direta do farmacêutico com intervenções adequadas diminuem substancialmente a não adesão, o que pode ser evidenciado no estudo.

Apesar de não existir correlação entre as outras variáveis, os paciente com faixa etária acima de 60 anos tinham maior probabilidade de não aderirem ao tratamento, até 2 vezes mais, segundo análises estatísticas pelo teste *exato de Fisher*. Os pacientes que faziam uso de mais de 5 medicamentos também apresentaram um valor semelhante, reforçando a relevância do acompanhamento farmacoterapêutico adequado.

Problemas relacionados a medicamentos

Verificou-se que os problemas relacionados a medicamentos possuem relação estatisticamente significativa com os medicamentos. Os pacientes que faziam uso de mais de cinco medicamentos a relação entre PRM e medicamentos possuía grande probabilidade de ocorrer, até 3 vezes mais. Somando-se o total de PRM (n=189) durante a avaliação, observou-se que o perfil de PRM dos pacientes chagásicos estava relacionado à segurança, 37,03% (n=70), necessidade, 35,44% (n=67) e efetividade, 27,53% (n=52).

Amariles e Giraldo (2003) demonstraram, ao estudar 498 pacientes ambulatoriais na Colômbia, a presença de 92 PRM. Destes, 42 (45,7%) eram de necessidade (37 PRM-1 e 5 PRM-2), 22 (23,9%) de efetividade (9 PRM-3 e 13 PRM-4) e 28 (30,4%) de segurança (21 PRM 5 e 7PRM-6).

Castro *et al.*, em 2006, identificaram 50 PRM em 71 pacientes hipertensos (70,42%). Destes PRM, 41 (62,1%) estava associado a medicamentos anti-hipertensivos, o que corrobora com o atual estudo que identificou que 90% dos pacientes apresentaram algum tipo de PRM.

Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo realizado por Souza-Júnior *et al.*, em 2008. Observou-se que os pacientes chagásicos apresentaram um total de 148 PRM, destes, 41,9% (62) estavam relacionados à necessidade, 33,1% (49) à efetividade e 25% (37) à segurança. Os estudos corroboram com a temática, demonstrando que existem problemas relacionados a medicamentos independentemente da população estudada, o que diferencia em si é o perfil destes problemas. Nota-se que, com relação ao estudo de Souza-Júnior *et al.*, em 2008, que avaliou PRM em pacientes chagásicos, ocorreu uma mudança no perfil de PRM, o que pode inferir na melhoria do serviço de atenção farmacêutica o que garante um melhor acompanhamento dos pacientes, lhes oferecendo orientações adequadas, evitando o uso irracional de medicamentos.

Na literatura, encontra-se uma variabilidade em relação aos perfis de PRM a depender do objeto de estudo. As circunstâncias clínicas que podem gerar um PRM podem estar relacionadas ao próprio medicamento, paciente, prescritor, farmacêutico ou ao sistema de atenção em saúde (PAREJO, 2003). Essas causas podem ser controladas ou evitadas analisando-se o processo de uso dos medicamentos por meio de indicadores de

qualidade e corrigindo os riscos significativos (MORRIS; CANTRILL, 2003). Isto pode ser feito por toda a equipe de saúde, antes da manifestação de consequências negativas para o paciente, e requer mudança de paradigma em direção à maior preocupação com o processo de uso (ROSA, PERINI, 2003).

Grande parte destes PRM estava relacionada à toxicidade do Bz, as possíveis interações medicamentosas e a não adesão ao Bz e de outros medicamentos (por exemplo: hidroclorotiazida e ansiolíticos). Esse valor também demonstra que muitos pacientes possuíam algum problema de saúde não tratado, como HAS descontrolada, doenças inflamatórias crônicas ou diabetes. Além disso, reforça-se o fato de que, como a grande maioria apresenta baixas condições financeiras, são procedentes do interior e não possui plano de saúde, os pacientes podem não ter acesso aos serviços básicos de saúde em relação àqueles que residem em zonas metropolitanas (STORINO *et al.*, 1998).

Nota-se que houve predominância do PRM 5 (Reações adversas) seguido pelo PRM 1 (paciente apresenta um problema de saúde por não utilizar um medicamento que necessita). Além do Bz outros medicamentos usados pelos pacientes durante o tratamento provocaram este tipo de PRM, podendo eles ser reais ou potenciais. Dentre eles, encontram-se a furosemida, varfarina, captopril, digoxina, ansiolíticos, etc. Os efeitos adversos relacionados a esses medicamentos, excluindo o Bz, foram o aumento da frequência urinária, enjoo, tontura, dor abdominal, podendo estar presente um ou mais sintomas relacionados. Já os relacionados ao Bz foram dermatopatias, neuropatias, enjoo, náuseas, dor abdominal, prurido, dentre outros.

Dos 30 pacientes estudados 14 (46,7%) relataram informações sobre problemas de saúde relacionados ao uso de Bz, destes, apenas dois apresentaram reações de hipersensibilidade com sintomas dermatológicos, totalizando 6,7% da população. As reações mais frequentes ao Bz foram tontura, fastio, dores estomacais, náuseas, parestesia nas mãos, nos pés e perda do paladar. De acordo com o Consenso Brasileiro de Doença de Chagas (2005), cerca de 30% dos usuários de Bz apresentam RAM.

O estudo realizado por Pontes *et al.*, em 2010, corrobora com nossos achados. Foi verificado que dos 32 pacientes em tratamento com Bz, apenas quatro (12,5%) não apresentaram reações adversas, contra 28 (87,5%) que apresentaram algum tipo de reação adversa em algum momento do tratamento, 25% tiveram o tratamento suspenso e 75% dos pacientes finalizaram o tratamento. Foram identificados 20 tipos diferentes de reações adversas. Os sintomas relatados com maior frequência pelo os pacientes foram pruridos em (50%), parestesia (43,8%), astenia (37,5%), *rash* cutâneo (31,3%) e descamação da pele (25%).

Com relação aos PRM de necessidade, constatou-se no estudo a presença de problemas de saúde que poderiam precisar de algum medicamento para amenizá-lo ou removê-lo. A precariedade de alguns atendimentos, juntamente com a não orientação e falta de acesso ao serviço básico de saúde, fomentam a importância da atuação dos profissionais da saúde para evitarem esse tipo de problema. Outro ponto analisado seria a automedicação e o uso irracional de medicamentos, que deve ser combatido com intervenções adequadas.

Os casos referentes ao PRM 3, devem-se principalmente ao fato de grande parte dos usuários de Bz usarem o medicamento em doses prescritas de acordo com o recomendado pelo Consenso Brasileiro de Doença de Chagas (2005), que é de 5mg/kg

por dia (BRASIL,2005), porém de difícil avaliação de sua efetividade final, sem resultados clínicos expressivos de cura parasitológica.

A não garantia de efetividade imediata torna a terapia de difícil avaliação. Apesar de o benzonidazol destruir o parasito, *T. cruzi* e possivelmente curar ou melhorar a fase aguda da infecção, sua eficácia na fase crônica é duvidosa. Entretanto, como sugerido pelo Consenso Brasileiro de doença de Chagas (2005), mesmo que haja divergências quanto às percentagens de cura no tratamento etiológico da doença de Chagas, há consenso sobre a sua utilidade, a depender de circunstâncias, como: fase da doença, idade do paciente e condições associadas. A comprovação de cura, especialmente na fase crônica, depende de fatores como o tempo de seguimento e os exames utilizados.

Intervenções farmacêuticas - IF

Do grande número de intervenções realizadas verificou-se uma média de 7,2 IF/paciente. Os resultados encontrados referentes às IF ressaltam a importância do profissional farmacêutico na resolução de PRM e problemas de saúde. Como visto, com 77,77% das IF, a educação do paciente é crucial para o progresso da terapia e para a melhoria da sua qualidade de vida, que por muitas vezes pode ser fundamental para o seu histórico clínico futuro, haja vista, como encontrado no estudo, que a maioria dos pacientes possui baixa escolaridade.

A melhoria da qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca, diabetes, hipertensão e dislipidemia em virtude da atenção farmacêutica tem sido demonstrada em vários estudos (VARMA *et al.*,1999 ; SKAER *et al.*, 1993 ; JABER *et al.*, 1996 ; VAN VEDHUIZEN *et al.*,1995).

O perfil de intervenções pode variar de acordo com a população estudada e com o local de atuação do profissional, haja vista que cada paciente possui suas peculiaridades e problemas de saúde, não sendo homogêneas suas características, entretanto, como mecanismo de orientação do profissional farmacêutico, a maioria das intervenções realizadas foi relativa à educação do paciente.

Os achados do estudo mostraram que as principais IF realizadas estavam relacionadas à educação do paciente chagásico fundamentando-se na melhoria da qualidade de vida, sendo elas ingestão de água diariamente, sobre a importância da boa alimentação e do não sedentarismo, assim como orientações sobre problemas de saúde ou outros hábitos de vida que prejudiquem a farmacoterapia.

A prevalência de custos da morbidade e mortalidade relacionada a medicamentos são de grande relevância para os gestores de sistemas de saúde, pacientes e a sociedade como um todo (MALHOTRA *et al.*, 2001; JOHNSON & BOOTMAN, 1995). A atuação do profissional farmacêutico, direta ou indiretamente, pode evitar tais gastos ou desperdícios, prevenindo ou corrigindo PRM.

Segundo Hepler (2000) a morbidade prevenível relacionada a medicamento é um problema para muitos sistemas de saúde. Os resultados inadequados da farmacoterapia devem ser prevenidos sob um ponto de vista clínico e humanitário. Os recursos financeiros gastos com a morbidade prevenível relacionada a medicamentos são suficientes para evitar o problema e permitir outras intervenções no sistema de saúde tornando o mesmo mais eficiente.

Com relação às IF referentes à estratégia farmacológica, trata-se de uma avaliação detalhada da farmacoterapia visando à busca de possíveis interações medicamentosas, ou até mesmo falhas terapêuticas, de acordo com os achados clínicos disponíveis, para sua resolução ou orientações para que o paciente possa procurar ajuda médica.

Os resultados das intervenções devem ser divulgados para médicos, pacientes e gestores de saúde para conscientizar e prevenir problemas de saúde. Para que isto ocorra de uma forma intensificada, o processo de monitorização terapêutica deve ser contínuo, sistematizado e de forma objetiva que facilite a avaliação final no processo da atenção farmacêutica.

Conclusões

1. A maioria dos pacientes foi aderente ao tratamento com Bz. Verificou-se que a não adesão estava relacionada somente aos PRM. Todos os pacientes que não aderiram ao tratamento possuía baixa escolaridade (até o ensino fundamental).
2. Verificou-se elevada ocorrência de problemas relacionados a medicamentos. A maioria dos pacientes apresentou pelo menos um PRM, sendo que os PRM potenciais prevaleceram sobre os reais. Com relação à classificação foi evidenciado que a maioria dos problemas estavam relacionados ao PRM 5, seguidos do PRM 1 e do PRM 3.
3. O benefício do envolvimento do farmacêutico nas atividades clínicas pode ser confirmado pelo grande número de intervenções realizadas, dentre elas a de maior ocorrência envolveu a educação dos pacientes, seguidos das que interviam na estratégia farmacológica e na quantidade do fármaco prescrito.

Referências

1. AMARILES, P GIRALDO, N método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes y problemas relacionados com La utilizacion de medicamentos em El contexto de colombia, **Seguim Farmacoter.** V. 1, n. 3, p. 99-104, 2003.
2. BRASIL. **Lei 5.991**, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos e dá outras providências. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/legis/5991_73thm> Acesso em: 05 ago. 2005.
3. CARRILERO, B.; MURCIA, L.; MARTINEZ-LAGE, L.; SEGOVIA, M. Side effects of benznidazole treatment in a cohort of patients with Chagas disease in non-endemic country. **Rev Esp Quimioter.**, 24:123-26, 2011.
4. CASTRO, J. A.; DE MECCA, M. M.; BARTEL, L. C. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas disease (American trypanosomiasis). **Hum Exp Toxicol** 25, 471-9, 2006.
5. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Atlanta, GA 30333, USA. **Parasites - American Trypanosomiasis (also known as Chagas Disease): Epidemiology & Risk Factors.** Disponível em <<http://www.cdc.gov/parasites/chagas/epi.html>>. Acesso em: 9 de maio de 2014.
6. COMITÊ DE CONSENSO. Segundo Consenso de Granada sobre problemas relacionados com medicamentos. **Ars Pharm.** v. 43, n. 3/4, p. 179-187, 2002

7. CONSENSO BRASILEIRO EM DOENÇA DE CHAGAS SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Revista da sociedade brasileira de Medicina tropical** vol 38 suplemento III, 2005.
8. COURA, J.R.; DIAS, J.C.P. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease—100 years after its discovery. **Mem Inst Oswaldo Cruz**(suppl 1): 31–40, 2009.
9. FREITAS, E.C. Inquérito soroepidemiológico da Doença de Chagas no município de Limoeiro do Norte Ceará em 2013. (dissertação de mestrado no Departamento de patologia, UFC)
10. GUEDES, P. M.; FIETTO, J. R.; LANA, M.; BAHIA, M. T. Advances in Chagas Disease Chemotherapy. **Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry**, 5: 175-86, 2006.
11. HEPLER, C. D.; STRAND, L. M. Oportunidades y responsabilidades en la Atención Farmacêutica. **Pharm Care Esp**. n. 1, p. 35-47, 1990.
12. JABER, L.A., HALAPY, H., FERNET, M., TUMMALAPALLI, S., DIWAKARAN, H. Evaluatiion of a pharmaceutical care model on diabetes management. **Ann Pharmacother**. v. 30, p. 238-43, 1996.
13. JOHNSON, J.A., BOOTMAN, J.L. Drug related morbidity and mortality. A cost – of – illness model. **Arch. Intern Med**. v. 155, p. 1949-1956, 1995.
14. MACHUCA, M.; FERNÁNDEZ-LLIMÓS, F. F.; FAUS, M. J. Método Dáder: guía de seguimiento farmacoterapêutico. Granada: Universidade de Granada, 2003. 45 p.
15. MOREIRA, L. B. **Adesão ao tratamento farmacológico em doentes renais crônicos atendidos pelo ambulatório do Hospital Universitário Walter Cantídio**. 2005.198 p.
16. OLIVEIRA-MARQUES, D.S. Etal. The Epidemilogic Profile and Prevalene of Cardiopathy in Trypanosoma cruzi Infected Blood Dono Candidates, Londrina, Paraná, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop**. S. Paulo 47 (6): 321-326, Novemver- December, 2005.
17. PAHO. **Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas em las Américas**. (Document OPS/HDM/CD/425.06.) Washington, D.C.2006.
18. PANEL DE CONSENSO AD HOC (Espanha). Segundo consenso de Granada sobre problemas relacionados com medicamentos. *Ars Pharmaceutica*, v. 43, n. 3/4, p. 175-184, 2002.
19. PAREJO, M.I.B. Problemas Relacionados con los medicamentos como causa de consulta en el servicio de urgencias del hospital universitario virgen de las nieves de Granada. Granada, 2003. 308p. [Tese de doctorado.Universidad de Granada].
20. PONTES, V. M. O.; SOUZA JÚNIOR, A. S.; CRUZ, F. M. T.; COELHO, H. L. L.; DIAS, A. T.N.; COÊLHO, I. C. B.; OLIVEIRA, M.F. Reações adversas em pacientes om doença de Chagas tratados com benzonidazol, no Estado do Ceará. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba , v. 43, n. 2, Apr. 2010.
21. ROSA, M.B.; PERINI, E. Erros de medicação: quem foi? **Rev Assoc Med Bras**, São Paulo, v. 49, n. 3, p. 335-341, 2003.
22. ROSS, S.; LOKE, Y.K. Do educational interventions improve prescribing by medical students and junior doctors? A systematic review. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, London, v.67, n.6, p.662-70, jun. 2009.

23. SABATER D, FERNÁNDEZ-LLIMÓS F, PARRAS M, FAUS MJ. Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico. *Seguim Farmacoter*. 2005; 3(2): 90-7.
24. SCHMUNIS, G. A.; YADON, Z. E. Chagas' disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. **Acta Tropica**, v. 115, p. 14-21, 2010.
25. SKAER, T.L., SLAR, D.A., MARKOWSKI, J.K.H. Effect of value-added utilities on rescription refill compliance and Medicaid health care expenditures – A study of patients with non-insulin-dependente diabetes mellitus. **J Clin Pharm Ther**. v. 18, n. 4, p. 295-9, 1993.
26. SOUZA-JÚNIOR, ALCIDÉSIO SALES . Problemas Relacionados a Medicamentos em pacientes com doença de chagas durante tratamento com benzonidazol em Fortaleza – CE. **Caderno de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 17, p.893-909, 2009.
- 27.STORINO, R. et al. Análisis descriptivo multivariado de la enfermedad de Chagas en 2260 pacientes. **Rev Argent Cardiol**. v. 66; p.17-39, 1998.
- 28.VAN VELDHUIZEN, M.K., WIDMER, L.B., STACEY, S.A., POPOVICH, N.G. Developing and implementing a pharmaceutical care model in na ambulatory care setting for pacientes with diabetes. **Diabetes Educ**. v. 21, p. 117-23, 1995.
- 29.VARMA, S, McELNAY, J.C., HUGHES, C.M., PASSMRE, A.P., VARMA, M. harmaceutical careof pacientes with congestive heart failure: interventions and outcomes. **Pharmacotherapy**. v.19, n.7, p. 860-9. 1999.
- 30.WHO (World Health Organization),Control of Chagas Disease, vol. 905 of **Technical Report Series,WHO**, Geneva, Switzerland, 2002.
- 31.WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action**. Geneva: WHO, 2003. 198p.
- 32.WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. World Alliance for Patient Safety: **Forward programme 2006–2007**.Geneva. Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/World Health Organization>. Acesso em: dez. 2007.
- 33.WHO (World Health Organization), Chagas' disease (American trypanosomiasis) factsheet (revised in June 2010). **Wkly. Epidemiol. Rec**. 34, 334–336, 2010.
- 34.WHO (World Health Organization). Chagas disease (American trypanosomiasis): fact sheet (revised in August 2012).**Wkly Epidemiol Rec**. 87(51/52):519–522. 2012.

PROFISSIONAIS DE SAÚDE E A DETECÇÃO DE COMPORTAMENTOS DE RISCO DE DST/HIV/AIDS EM DOADORES DE SANGUE

Neiva Francenely Cunha Vieira¹

Resumo

Este estudo tem por objetivo avaliar o conhecimento e habilidade dos profissionais captadores e triagistas em identificar comportamentos de risco para DST/HIV em candidatos à doação de sangue. Estudo transversal realizado com 54 profissionais, responsáveis pela captação e triagem clínica de doadores de sangue em cinco Hemocentros do Estado do Ceará situados nos municípios de Fortaleza, Sobral, Crato, Iguatu e Quixadá no período de maio a outubro de 2014. Um questionário para a coleta de dados foi elaborado, validado por juízes e aplicado aos captadores e triagistas. Os resultados apontaram que o conteúdo do questionário foi considerado compreensivo e válido, segundo o comitê de juízes. Dentre os profissionais, destaca-se a predominância de mulheres; adultos jovens com uma média de idade de 36,31±9,51 anos; sendo a maior concentração destes no Hemocentro de Fortaleza. Os captadores de sangue apresentaram uma boa média de acertos nos critérios Segurança Transfusional (0,86), seguido de Política Nacional de Doação de sangue (0,78). Porém, apresentaram um baixo índice de acerto nos critérios Comportamento de Risco para DST/HIV (0,42) e Habilidade de acolhimento e comunicação (0,49), necessitando de orientação sobre as condutas adotadas com os doadores sobre comportamentos de risco e ações de prevenção de DST/HIV. Os triagistas apresentaram uma boa média de acertos nos critérios Política Nacional de Doação de sangue (0,89), seguido de Segurança Transfusional (0,79) e Comportamento de Risco para DST/HIV (0,73). Porém, apresentaram um baixo índice de acerto no critério Habilidade de Acolhimento e Comunicação (0,50), o que interfere diretamente nas condutas desses profissionais com os doadores de sangue para a melhoria da segurança transfusional. Visualizou-se a necessidade de treinamento sobre identificação de comportamentos de risco para DST/HIV e melhoria na comunicação com o candidato à doação, a fim de detectar através de uma visão holística, as informações exigidas para aumentar a segurança transfusional e a minimização dos riscos relacionados à transmissão de doenças pelo sangue.

Palavras-Chave: Doadores de Sangue; Comportamento Sexual; HIV; Promoção da Saúde; Segurança do Sangue.

¹ Coordenadora do projeto. <http://lattes.cnpq.br/3162595976710799>, Enfermeira. PhD. Doutora em Health Education pela Universidade de Bristol. Professora Titular da Universidade Federal do Ceará.

Introdução

A terapia transfusional é um processo que mesmo com indicação precisa e administração correta, respeitando todas as normas técnicas preconizadas, envolve risco sanitário. A segurança e a qualidade do sangue e hemocomponentes devem ser asseguradas em todo o processo, desde a captação de doadores até a sua administração ao paciente¹.

Entende-se por segurança transfusional, o conjunto de medidas quantitativas e qualitativas adotadas que vise um menor risco aos doadores e receptores de sangue, além da garantia de estoques estratégicos de sangue capazes de atender à demanda transfusional².

Dentre as doenças que são transmissíveis pelo sangue, a descoberta da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) tornou-se um marco na história da humanidade. Aproximadamente 40 milhões de pessoas estão infectadas pelo vírus, das quais 95% vivem em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, sobretudo na África. No Brasil, desde o início da epidemia da Aids, foram notificados 798.366 casos de Aids até junho de 2015, com mais de 02 mil pessoas infectadas por transfusão sanguínea. Em relação ao HIV, a estimativa é de que existam 781 mil pessoas infectadas no Brasil³.

A grande maioria das transmissões deste vírus ocorre por via sexual, contudo a contaminação por transfusão sanguínea também é preocupante e tem ocasionado receio na população em relação à segurança nos serviços hemoterápicos⁴.

A maior concentração dos casos de Aids no Brasil está entre os indivíduos com idade entre 25 a 39 anos em ambos os sexos; entre os homens, essa faixa etária corresponde a 53,6% e entre as mulheres 49,8% do total de casos desde 1980 a junho de 2015³. Segundo um único estudo realizado nacionalmente sobre o perfil dos doadores de sangue, a população doadora brasileira apresenta as mesmas características das pessoas que contraíram HIV/Aids nos últimos anos. Ou seja, dentre os doadores de sangue, 62,39% são homens e a faixa etária predominante (28,25%) é de 30 a 39 anos⁵.

Além disso, vários estudos corroboram com esses dados ao relatarem que os fatores de risco relacionado ao HIV em doadores de sangue são comparáveis àquelas da população em geral no Brasil⁶⁻⁸.

A segurança transfusional se inicia com a captação de doadores de sangue com o objetivo de evitar o direcionamento de candidatos à doação que possam estar sob risco de infecção de alguns agentes passíveis de transmissão pelo sangue. Buscar doadores espontâneos, benévolos, altruístas e habituais é uma missão para os profissionais de saúde que atuam em todos os serviços de hemoterapia do país.

A Portaria Ministerial Nº158/2016 que regulamenta os procedimentos hemoterápicos relata que os serviços de hemoterapia deverão capacitar os técnicos da Hemorrede e de suas unidades vinculadas de saúde para melhoria da atenção e acolhimento aos candidatos à doação. O serviço de hemoterapia deve implementar programas destinados a minimizar os riscos para a saúde e garantir a segurança dos receptores e dos doadores de sangue. Além disso, deve explicitar ao doador de sangue, a importância de suas respostas na triagem clínica e os riscos de transmissão de enfermidades infecciosas pela transfusão de sangue⁹.

Estudos afirmam que os fatores de risco identificados para HIV e outras doenças transmissíveis pelo sangue sugerem que a seleção de doadores de sangue é realizada de

forma inadequada^{7,10}. Portanto, os profissionais de saúde envolvidos na captação e triagem clínica necessitam ter conhecimentos e habilidades para identificar comportamentos potenciais de riscos para doenças transmissíveis pelo sangue, incluindo DST/HIV, para promover a segurança transfusional para o receptor e a promoção da saúde dos doadores.

Estudo evidenciou que os profissionais envolvidos na captação e triagem clínica de doadores de sangue exercem papel fundamental na segurança transfusional, porém verificou-se uma produção científica reduzida no Brasil sobre este assunto¹¹. Assim, a necessidade do desenvolvimento de estudos e estratégias que venham aprimorar as ações de captação e triagem dos profissionais das Hemorredes públicas do país. Com base no exposto acima, este estudo objetiva avaliar o conhecimento e habilidade dos profissionais captadores e triagistas em identificar comportamentos de risco para DST/HIV em candidatos à doação de sangue.

Método

Trata-se de um estudo de corte transversal, do tipo exploratório com abordagem quantitativa. Neste estudo foram utilizadas duas etapas, sendo a primeira, a construção e validação do questionário da pesquisa e a segunda etapa consistiu na aplicação desse questionário aos profissionais de saúde, com o intuito de responder o objetivo da pesquisa.

Após a construção do instrumento da pesquisa, fez-se necessário validá-lo, por meio da apreciação de um comitê composto por juízes. Para o esse estudo, foram selecionados 15 juízes para a avaliação do questionário utilizando critérios de inclusão e pontuações. A verificação dos critérios se deu pela consulta do *Currículo lattes* disponível na Plataforma Lattes, do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Para delimitação da amostra foi utilizado o método de amostragem intencional, em que houve a indicação dos participantes com base no julgamento daqueles com potencial de contribuição na pesquisa a partir dos critérios de inclusão e do aceite em participar do processo de validação.

A validação do questionário por esse comitê de juízes ocorreu durante os meses de novembro de 2013 a fevereiro de 2014. Foi utilizado como estratégia para validação o convite dos juízes e retorno do instrumento pessoalmente e por via correio eletrônico. Os juízes foram selecionados segundo sua experiência profissional nas áreas de hemoterapia, doação de sangue, educação em saúde e prevenção de DST/HIV.

A avaliação psicométrica das respostas foi realizada mediante a análise dos indicadores de avaliação de conteúdo (índice de validade de conteúdo - IVC) e após o julgamento, foram incorporadas as modificações sugeridas e se estabeleceu como critério de aceitação a concordância entre os juízes superior ou igual a 80%¹¹. Aqueles itens que não atingiram a concordância prevista foram descartados ou alterados do instrumento.

O instrumento foi dividido em dois blocos de questões em que o primeiro bloco tem por objetivo descrever o perfil sociodemográfico e funcional dos profissionais. Para o segundo bloco foi utilizado os componentes: Política Nacional de doação de sangue, Segurança Transfusional, Comportamentos de risco para DST/HIV e Habilidade de acolhimento e comunicação.

Assim, houve a elaboração de um questionário composto por 63 itens, dos quais 19 referiam-se a questões fechadas sobre as características socioeducacionais da amostra e 44 itens com respostas estruturadas no formato de escala.

Após a validação do instrumento, o mesmo foi aplicado aos profissionais de saúde que exercem suas atividades na captação e triagem clínica de doadores de sangue da Hemorrede do Ceará. Esses profissionais atenderam diretamente 150.916 candidatos à doação de sangue no ano de 2015 no Estado do Ceará¹². Adotou-se como critério de inclusão, os profissionais que atuam na captação e/ou triagem clínica de doadores de sangue há pelo menos seis meses, pois acredita-se que a atuação na função por pelo menos seis meses possibilita ao profissional adaptar-se e envolver-se em toda a dinâmica do trabalho. Ao término do estudo foram incluídos 54 profissionais. Destaca-se que 12 profissionais foram excluídos da pesquisa devido o profissional estar vinculado de modo restrito às funções de gerenciamento e coordenação do hemocentro; ter respondido ao instrumento da pesquisa fora do prazo estipulado para a coleta de dados e por ausência do profissional, por motivo de férias ou licença, no período da coleta dos dados.

A coleta de dados ocorreu no período de outubro de 2014 a março de 2015 com uma abordagem inicial aos participantes, esclarecimentos dos objetivos do estudo e obtenção da concordância do profissional por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) durante visitas realizadas aos Hemocentros. Após o consentimento, era disponibilizado o link do instrumento (<https://docs.google.com/forms/d/1qMVLgtDMknYSIq5DNwKkHn7L0Js7qMf8vqkarLCGFaU/viewform>) para que o participante respondesse o questionário eletronicamente no momento mais oportuno.

Os dados coletados foram inseridos em uma planilha eletrônica (software Excel, 2010) e transferidos para o programa SPSS, versão 19 para as análises: descritiva (confecção de tabelas de frequência, medidas de posição – médias e desvio-padrão para dados de caracterização sociodemográfica e de conhecimento dos participantes) e de regressão linear múltipla para testar influência das variáveis relacionadas ao tipo de profissional, diferença de hemocentros e componentes do questionário. Foi adotado no estudo como nível de significância $p < 0,05$.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantúdeo (HUWC/UFC) com o parecer N° 277.037.

Resultados e Discussão

1. Validação do Questionário “Identificação de comportamentos de risco para DST/HIV em doadores de sangue por profissionais de saúde”.

Dos 15 juízes que aceitaram participar da pesquisa, treze responderam o questionário. A caracterização dos participantes está descrita na Tabela 1.

Tabela 1. Perfil dos juízes responsáveis pela validação do instrumento da pesquisa. Fortaleza - CE, 2015.

Característica	n (%)	Média ± DP
Sexo		
Masculino	02 (15,4)	

Feminino	11 (84,6)	
Grupo Etário		
até 30 anos	03 (23,1)	
31 – 40 anos	04 (30,8)	41,7±10,8
41 – 50 anos	02 (15,4)	
51 – mais	04 (30,8)	
Profissão		
Enfermeiro	08 (61,5)	
Médico	05 (38,5)	
Qualificação Profissional		
Especialização	03 (23,1)	
Mestrado	05 (38,5)	
Doutorado	05 (38,5)	
Tempo de Formação		
≤ 09 anos	04 (30,7)	12,6±8,4
10 – 20 anos	09 (69,2)	
Local de Trabalho		
Hemocentro	08 (61,6)	
Universidade	05 (38,4)	
Área de Atuação		
Gestão	01 (7,7)	
Assistencial	03 (23,1)	
Ensino	01 (7,7)	
Gestão e Assistencial	01 (7,7)	
Assistencial e Ensino	01 (7,7)	
Ensino e Pesquisa	03 (23,1)	
Assistencial, Ensino e Pesquisa	02 (15,4)	
Assistencial, Ensino, Pesquisa e Gestão	01 (7,7)	

Fonte: Elaboração própria.

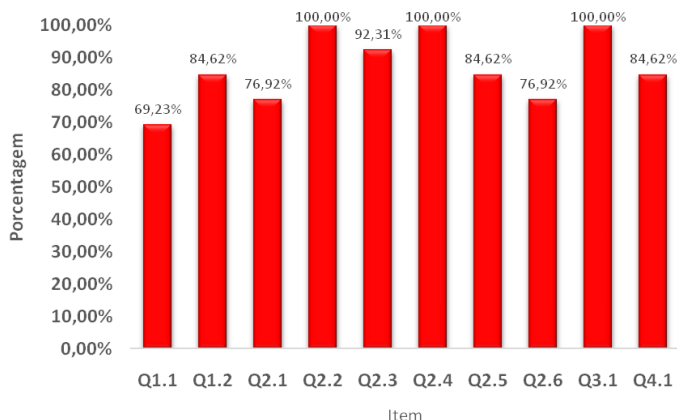
O tempo de formação como critério na escolha dos juízes foi importante, pois a formação acadêmica e a experiência profissional são importantes elementos que contribuem no processo de validação do instrumento, na medida em que o acúmulo da experiência teórica e prática permitem ao profissional articular diversas ferramentas que lhe instrumentalizem para dada área do conhecimento¹³. Percebe-se a coexistência da atuação profissional dos juízes em várias áreas que incluem a pesquisa, assistência, ensino e gestão.

Percebe-se uma predominância de mulheres entre os juízes participantes do estudo, característica esta encontrada comumente na área da saúde. Diferente do encontrado em nosso estudo, outros estudos de validação demonstraram uma tendência quanto à precocidade na formação na escolha de seus juízes, com relação à idade, formação acadêmica e experiência profissional^{14,15}.

Os dados obtidos das avaliações dos juízes foram organizados numa planilha contendo fórmulas específicas para o cálculo do Índice de Validade de Conteúdo (IVC) do instrumento como um todo, a fim de viabilizar o processo de análise do índice. Os itens

foram considerados pertinentes, caso o julgamento dos juízes obtivesse IVC maior ou igual a 80%, conforme demonstra o Gráfico 1. Em relação a avaliação pelos juízes que foi menor que 80%, foi indicado alterações no texto da redação daqueles quesitos.

Gráfico 1: Índice de Validade de Conteúdo (IVC) dos itens considerando a “totalmente adequado” como resposta entre os Juízes. Fortaleza, 2015.



Após o processo de validação do questionário dos participantes, o instrumento continuou com as 63 questões, com a seguinte distribuição: 19 questões na primeira parte, referentes aos dados sociodemográficos e de formação acadêmica; e 44 questões na segunda parte, voltadas para a averiguação do conhecimento dos profissionais sobre comportamento de risco de DST/AIDS entre doadores de sangue. Destaca-se que o instrumento validado permaneceu com o mesmo número de quesitos após as alterações realizadas. Ao finalizar o instrumento, o mesmo foi agrupado em constructos, tornando-o mais refinado. Observe-se que a divisão de questões em temática, permite o seu uso no conjunto ou em partes, a depender do objetivo a que venha ser utilizado em outros estudos.

2. Profissionais de saúde e comportamentos de risco para DST/HIV em doadores de sangue

Para melhor entender o fenômeno de estudo, realizou-se a análise descritiva em tabela para apresentar o perfil dos profissionais triagistas e captadores de sangue da hemorrede do Ceará, a fim de encontrar possíveis padrões nos dados coletados, além de facilitar o resumo do estudo.

Na tabela 2 encontram-se os quantitativos e porcentagem para cada variável considerada no questionário sobre o perfil dos participantes.

Tabela 2: Características sociodemográficas dos profissionais de saúde (N=54), Fortaleza, Ceará, Brasil, 2015.

Variáveis sociodemográficas	N	%	Média (dp)	Varição
Sexo				
Feminino	49	90,7		

Pesquisa para o SUS Ceará - 4

Masculino	5	9,3		
Idade (em anos)			36,31(9,51)	22-61
Situação conjugal				
Casado/união estável	34	63,0		
Solteiro	16	29,6		
Divorciado/separado	4	7,4		
Religião				
Católica	40	74,1		
Espírita	4	7,4		
Evangélicos	9	16,7		
Nenhuma	1	1,9		
Hemocentro				
Fortaleza	19	35,2		
Crato	14	25,9		
Quixadá	8	14,8		
Sobral	7	13,0		
Iguatu	6	11,1		
Tempo de Serviço no Hemocentro (em anos)			5,98 (4,88)	1-20
Tipo de Serviço no Hemocentro				
Captação de doadores de sangue	8	14,8		
Triagem Clínica de doadores de sangue	45	83,3		
Ambos: Captação e Triagem	1	1,9		
Tempo de Serviço na Captação ou Triagem clínica (em anos)			5,30 (4,06)	1-20
Formação				
Enfermagem	47	87,0		
Serviço Social	5	9,3		
Pedagogia	2	3,7		
Pós-graduação <i>lato sensu</i>				
Sim	46	85,2		
Não	3	5,6		
Em andamento	5	9,3		
Área da Pós-graduação <i>lato sensu</i>				
Enfermagem	19	35,2		
Saúde Pública	17	31,5		
Outras - área da saúde	10	18,5		
Outras – área não saúde	5	9,3		
Pós-graduação <i>stricto sensu</i>				
Sim	1	1,9		
Não	51	94,3		
Em andamento	2	3,8		
Tempo de Formação Profissional				

(em anos)				
Até 9 anos	27	50,0	11,70 (8,39)	1-30
De 10 até 30 anos	27	50,0		
Vínculo Trabalhista				
Sem vínculo empregatício	22	40,6		
(Cooperativa)				
Servidor Público	27	50,1		
Terceirizados (Celetistas)	5	9,3		

Com relação ao questionário aplicado, o mesmo, foi dividido em itens relacionados à Política Nacional de doação de sangue (itens 1 a 10), Segurança Transfusional (itens 11 a 18), Comportamentos de risco para DST/AIDS (19 a 35) e Habilidade de acolhimento e comunicação (36 a 44).

Na Tabela 3 visualiza-se que houve um bom índice de acerto entre os profissionais de acordo com a porcentagem média de acertos dos itens para cada componente. Foi realizado o teste de Friedman para avaliar se entre os componentes a média de acertos foi a mesma, como nota-se na tabela o p-valor foi menor que 0,001 mostrando que as médias de acertos são diferentes entre as componentes. Ou seja, o componente “Política Nacional de Doação de Sangue” obteve maior porcentagem de acerto seguido de “Segurança Transfusional”, “Comportamentos de risco para DST/HIV” e “Habilidade de acolhimento e comunicação” nessa ordem.

Tabela 3: Média dos escores entre os componentes com o p-valor do teste Friedman*. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2015.

Componente	Média	Mínimo	Mediana	Máximo	P-valor
Política Nacional de doação de sangue	0,88	0,70	0,90	1,00	<0,001
Segurança Transfusional	0,80	0,56	0,78	0,89	
Comportamentos de risco para DST/HIV	0,68	0,25	0,69	0,88	
Habilidade de acolhimento e comunicação	0,50	0,22	0,56	0,78	

Fonte: Dados da pesquisadora

* Teste aplicado quando temos relacionamento entre as variáveis.

Na Tabela 4 encontra-se o comparativo da porcentagem média de acertos entre os tipos de profissionais para cada componente no estudo. Assim, foi constatado, considerando um nível de significância de 5% que todos os componentes, exceto Habilidade de acolhimento e comunicação, houve diferença no escore médio entre os profissionais de saúde.

Tabela 4: Média dos escores de acertos entre os tipos de profissionais com o p-valor do teste Kruskal Wallis, para cada componente.

Pesquisa para o SUS Ceará - 4

Hemocentro	Nº de Profissionais	Política Nacional de Doação de Sangue	Segurança Transfusional	Comportamentos de risco para DST/HIV	Habilidade de acolhimento e comunicação
Captação	8	0,78	0,86	0,42	0,49
Triagem	45	0,89	0,79	0,73	0,50
Nº de Itens	-	10	9	16	9
P-valor	-	0,007	0,024	<0,001	0,498

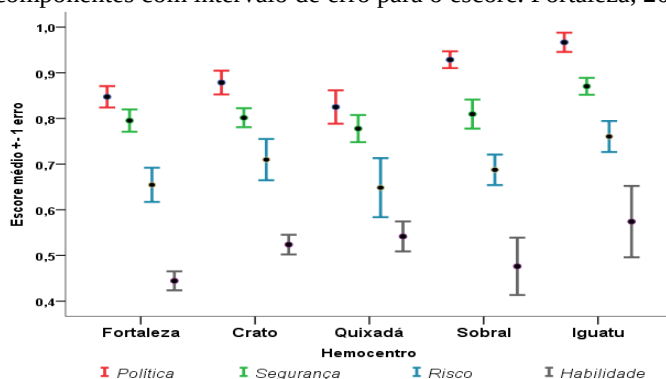
Fonte: Dados do pesquisador

Comprovou-se que os profissionais souberam responder com mais facilidade, os itens relacionados à “Política Nacional de doação de sangue” e “Segurança Transfusional”. Porém, destaca-se que os profissionais da Captação apresentaram um baixo índice de acerto nos critérios “Comportamento de Risco para DST/HIV” e “Habilidade de acolhimento e comunicação” e os profissionais triagistas apresentaram, também, um baixo índice de acerto no critério “Habilidade de acolhimento e comunicação”.

Houveram poucas respostas positivas entre os grupos de captadores (12,5%) ao investigar se o profissional foi treinado sobre os requisitos para a doação de sangue, inclusive sobre aspectos relacionados a comportamentos de risco para DST/HIV (item 31). Os profissionais da triagem afirmaram positivamente sobre o treinamento quanto a esses requisitos (84,4%), diferentemente dos profissionais captadores. Portanto, pode-se inferir que este item responde o motivo desta categoria “Comportamentos de risco para DST/HIV” ter tido um índice ruim neste grupo populacional.

No Gráfico 2 encontra-se o comparativo da porcentagem média de acertos entre os hemocentros para cada componente no estudo. Percebe-se que dois componentes tendem a ter o mesmo comportamento entre os hemocentros – Segurança Transfusional e Comportamentos de risco para DST/HIV – e outros dois componentes tem comportamentos distintos entre os hemocentros, Política nacional de doação de sangue e Habilidade de acolhimento e comunicação.

Gráfico 2: Quantitativo médio do escore de acerto dos hemocentros entre as componentes com intervalo de erro para o escore. Fortaleza, 2015.



Portanto, visualiza-se nos resultados que apesar dos componentes “Comportamento de risco para DST/HIV” e “Segurança Transfusional” tiveram escores médios de acertos entre todos os Hemocentros do Estado do Ceará, os profissionais do Hemocentro de Fortaleza apresentaram os maiores índices de erro nas respostas dos questionários em quase todos os componentes, com exceção de “Segurança Transfusional”. Destaca-se que o Hemocentro de Iguatu, teve o melhor desempenho em todos os componentes avaliados.

Diante dos resultados obtidos com este estudo, percebe-se que os profissionais envolvidos com a captação e triagem clínica de doadores de sangue no Estado do Ceará, em geral, possuem um bom conhecimento sobre a Política Nacional de doação de sangue e aspectos gerais sobre Segurança Transfusional, conforme rege as legislações brasileiras vigentes^{9,16}. Estudos realizados no Brasil e na Índia relatam a importância para a qualidade, segurança e eficácia dos componentes do sangue que os profissionais de saúde envolvidos nesta área sejam devidamente treinados para este fim^{17,18}.

Esse resultado destaca a importância da captação de doadores apresentarem um bom índice de acertos nesses dois critérios. Entretanto, destacamos o baixo índice de acerto apresentado sobre “Comportamento de Risco para DST/HIV” para este grupo profissional. Sabe-se que o objetivo da prática profissional dos captadores não é a avaliação clínica dos doadores de sangue, mas sua atuação deve voltar-se não apenas para assegurar a quantidade necessária de doadores, mas também para aprimorar o perfil das doações, garantindo a elevação do padrão de qualidade do sangue coletado e transfundido¹⁹.

Esses profissionais precisam ser orientados com relação a alguns questionamentos, pois durante o processo de recrutamento de doadores de sangue, os candidatos podem tirar algumas dúvidas que podem ser cruciais para a segurança de todo o processo transfusional.

Destacamos algumas percepções errôneas dos profissionais da captação em que 75% acreditam que o doador que teve alguma DST não poderá mais doar sangue; 75%, também, desconhecem que pessoas com maior risco para reinfecção às DST devem ser consideradas inaptas definitivamente para doação de sangue e os mesmos 75% ignoram que mesmo passando pela triagem clínica e sorológica, o doador poderá transmitir o vírus HIV a partir de sua doação. Além disso, os 85% dos captadores acham que a captação de sangue está limitada a identificar os possíveis doadores sem relacionar a quaisquer comportamentos de risco para DST/HIV em doadores de sangue.

Sabe-se que atualmente, a maior ameaça à segurança da transfusão é considerada quando uma doação ocorre de uma pessoa sorologicamente negativa para várias doenças virais, incluindo HIV. Porém, no momento da doação, essa pessoa encontra-se no período da “janela imunológica” que associado com a soroconversão, permite um maior potencial de infecção para quem receber os hemocomponentes preparados a partir da sua doação.

Várias pesquisas continuam sendo realizadas com essa temática, comprovando-se essa preocupação da comunidade científica em todo o mundo com a transmissão de doenças infecciosas durante uma transfusão sanguínea no período da janela imunológica²⁰⁻²³.

Com relação aos profissionais da Triagem Clínica, estes apresentaram uma média de acertos melhor nos componentes “Política Nacional de Doação de sangue”, seguido de “Segurança Transfusional”, porém 52,2% desconhecem o perfil dos candidatos à doação

de sangue, de acordo com os dados estatísticos da instituição, mesmo 91,1% concordando que é importante conhecer esse perfil, pois isso influencia diretamente na segurança transfusional.

Estudos realizados no Brasil e em outros países^{24,25} destacam sobre a importância de se conhecer o perfil dos doadores de sangue pois fornece informação essencial para o monitoramento e recrutamento dos doadores de sangue, mas também fornece o contexto para a observação de tendências nas infecções diagnosticadas entre os doadores novos e os de repetição.

Com relação ao critério “Habilidade de acolhimento e comunicação”, ambos os profissionais, captadores e triagistas, apresentaram um baixo índice de acerto nesse requisito. Esse resultado não deveria ser esperado para profissionais que trabalham diretamente com um público que procuram voluntariamente o serviço para realizar a doação de sangue.

Considerações finais

Os pesquisadores viram a necessidade de criar um instrumento específico para a avaliação da detecção de comportamentos de risco para DST/HIV pelos profissionais de saúde que trabalham com uma população específica como o doador de sangue. Ressalta-se que o doador de sangue retrata o perfil de uma parcela da população em geral, que decide procurar um hemocentro para realizar esse ato de cidadania, mas que tem implicações sérias no risco de infecção de doenças transmissíveis pelo sangue.

Conclui-se que, em geral, os profissionais captadores e triagistas do Estado do Ceará possuem condutas adequadas para garantir a segurança transfusional, porém apresentaram alguns déficits relacionados a prevenção de risco para DST/HIV/AIDS associado à detecção de comportamentos de risco entre os doadores de sangue.

Sabe-se que os profissionais de saúde que realizam triagem clínica e captação de doadores de sangue, esses devem ser capazes de estabelecer um canal de comunicação compatível com o candidato à doação, a fim de detectar através de uma visão holística, as informações exigidas para aumentar a segurança transfusional. Portanto, os hemocentros precisam atuar com esses profissionais por meio de processo permanente de educação continuada para que a prática profissional destes não se volte apenas para assegurar a quantidade necessária de doadores, mas também para aprimorar o perfil das doações, garantindo a elevação do padrão de qualidade do sangue coletado e transfundido e promoção de doadores fidelizados.

É importante que este instrumento possa ser aplicado com outra população e/ou seja revalidado para que seu propósito de assegurar maior confiabilidade da detecção de comportamentos de risco para DST/HIV em populações específicas. O intuito é melhorar a detecção dos comportamentos de risco nos processos de triagem clínica e captação de doadores de sangue para que se aumente, cada vez mais, a segurança transfusional, porém pode e/ou deve ser utilizado em outros grupos populacionais.

Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia para o uso de hemocomponentes**. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

2. BENNETT, J.L.; BLAJCHMAN, M.A.; DELAGE, G. et al. Proceedings of a Consensus Conference: Risk-Based Decision Making for Blood Safety. **Transfusion Medicine Reviews**, Vol 25, No 4 (October), 2011: pp 267-292
3. BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Aids e DST**. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2015. Ano IV nº 1.
4. EUSTÁQUIO, J.M.J.; LIMA, G.M.; MARTINS, R.A.; SOUZA, H.M.; MARTINS, P.R.J. Ocorrência de doações de sangue com sorologia positiva para o vírus HIV no Hemocentro Regional de Uberaba (MG)-Fundação Hemominas no período de 1995 a 2006. **Revista de Patologia Tropical**. vol, 38, n.2, 2009, p.73-81.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Centro de Tecnologia e Ciências. **Projeto “Perfil do Doador de Sangue Brasileiro”**. Brasília; 2004.
6. ALMEIDA NETO, C. de et al. Profile of blood donors with serologic tests reactive for the presence of syphilis in São Paulo, Brazil. *Transfusion*, Philadelphia, v. 49, n. 2, p. 330-336, Feb. 2009.
7. ALMEIDA-NETO, C.; GONCALEZ, T.T.; BIRCH, J.B.; CARVALHO, S.M.; CAPUANI, L. et al. Risk factors for human immunodeficiency virus infection among Brazilian Blood Donors; a Multicenter Case-Control Study using audio computer-assisted structured-interviews. **Vox Sanguinis**. 2013; 103:1-289.
8. QUEIROZ, N.M.O.B.; SAMPAIO, D.A.; SANTOS, E.S. et al. Modelo logístico na determinação de fatores associados à infecção HIV em doadores de sangue na Fundação HEMOPE. **Rev Bras Hematol Hemoter**. 2012; 34(3):217-21.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 158 de 04 de fevereiro de 2016**. Brasília: Ministério da saúde; 2016.
10. DESHPANDE, R.H.; BHOSALE, S.; GADGIL P.A et al. Blood Donors Status of HIV, HBV, HCV and Syphilis in this Region of Marathwada, India. **JKIMSU**, Vol. 1, No. 2, July-Dec. 2012. p. 111-16.
11. PASQUALI, L & cols. **Instrumentação Psicológica: fundamentos e práticas**. Porto Alegre: Artmed; 2010.
12. HEMOCE. Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará. **Sistema de Informação da Produção Hemoterápica** 2015. Fortaleza, 2016.
13. BORGES, J.W.P.; MOREIRA, T.M.M.; RODRIGUES, M.T.P.; SOUZA, A.C.C.; SILVA, D.B. Validação de conteúdo das dimensões constitutivas da não adesão ao tratamento da hipertensão arterial. **Rev. Esc. Enfermagem USP**. 2013, 45(5):1077-83
14. MARTINS MC, VERAS JEGLF, UCHOA JL, PINHEIRO PNC, VIEIRA NFC, XIMENES LB. Segurança alimentar e uso de alimentos regionais: validação de um álbum seriado. **Rev Esc Enferm USP** 2012; 46(6):1354-61
15. GUBERT, F.A.; VIEIRA, N.F.C.; ORIÁ, M.O.B.; ALMEIDA, P.C.; ARAÚJO, T.S. Tradução e validação da escala Parent-adolescent Communication Scale: tecnologia para prevenção de DST/HIV. **Rev. Latino-am.Enfermagem** 21(4):jul-ago 2013:[08 telas].
16. BRASIL. **Lei Nº 10.205, de 21 de março de 2001**. Brasília (DF): 2001.
17. PADILHA, D.Z.; WITT, R.R. Competências da enfermeira para a triagem clínica de doadores de sangue. **Rev Bras Enferm**, Brasília 2011 mar--abr; 64(2): 234-40.

18. DUBEY, A.; SONKER, A.; CHAUDHARY, R.K. Evaluation of health care workers' knowledge and functioning of blood centres in north India: A questionnaire based survey. **Transfusion and Apheresis Science** 49 (2013) 565–570
19. GIACOMINI, L.; LUNARDI FILHO, W.D. Estratégias para fidelização de doadores de sangue voluntários e habituais. **Acta Paul Enferm** 2010;23(1):65-72.
20. LIESHOUT-KRIKKE, RW; ZAAIJER HL; VAN DE LAAR TJW. Predonation screening of candidate donors and prevention of window period donations. **Transfusion** 2015, 55: 373-378.
21. MOIZ B, MOATTER T, SHAIKH U, ADIL S, ALI N. Estimating window period blood donations for human immunodeficiency virus Type 1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus by nucleic acid amplification testing in Southern Pakistan. **Transfusion** 2014; 54:1652-1659.
22. HUANG, Y.; GUO, N.; YU Q.; YUNLAI, L.V.; HONGLI, M.A et al. Risk factors for hepatitis B and C infection among blood donors in five Chinese blood centers. **Transfusion** 2015; 55:388–394.
23. DELWART, E.; SLIKAS, E. ; STRAMER, S.L. ; KAMEL, H. ; KESSLER, D. et al. Genetic Diversity of Recently Acquired and Prevalent HIV, Hepatitis B Virus, and Hepatitis C Virus Infections in US Blood Donors. **The Journal of Infectious Diseases** 2012; 205:875–85.
24. LATTIMORE S, WICKENDEN C, BRAILSFORD SR. Blood donors in England and North Wales: demography and patterns of donation. **Transfusion** 2015; 55:91-99.
25. WEVERS A, WIGBOLDUS DHJ, BAAREN RV, VELDHUIZEN IJT. Return behavior of occasional and multigallon blood donors: the role of theory of planned behavior, self-identity, and organizational variables. **Transfusion** 2014;54: 805-813.

DINÂMICA DO MERCADO DE TRABALHO EM SAÚDE DO SUS NO CEARÁ

Regina Heloisa Maciel*; João Bosco Feitosa dos Santos**;
Tereza Glaucia Rocha Matos*; Cynthia de Freitas Melo*

Resumo

A pesquisa se propôs conhecer os fatores precarizantes do Sistema Único de Saúde (SUS) relacionados às condições de emprego e distribuição da força de trabalho em saúde no estado do Ceará. Mediante estudo de abordagem quantitativa, analisaram-se dois bancos de dados sobre os vínculos do pessoal empregado em estabelecimentos de saúde do Estado: de 2012 e 2013. Como principais resultados, percebe-se que o mercado de trabalho em saúde ainda propicia uma dinâmica precarizante, refletida no multiemprego e na flexibilização dos postos e contratos de trabalho, não só de médicos, mas de outros profissionais. A distribuição desigual de equipamentos de saúde entre os municípios, com maior concentração em Fortaleza, agrava o estado de precariedade e precariza ainda mais o sistema SUS do estado.

Palavras-chave: Precarização; multiempregos; força de trabalho em saúde; sistema de saúde.

Introdução

O Estado do Ceará, como a maioria dos estados do Brasil, tem enfrentado inúmeros problemas na área de saúde. Dentre eles, os relacionados com recursos humanos se destacam, uma vez que os trabalhadores da saúde são os intermediários entre a população e a gestão de saúde dos Governos Federal, Estadual e Municipal, isto é, são a “face” do Sistema Único de Saúde (SUS).

Nessa perspectiva, esta pesquisa se propôs conhecer, em maior profundidade, os fatores precarizantes do SUS relacionados às condições de emprego e distribuição da força de trabalho em saúde no estado do Ceará. A pesquisa aqui descrita tem como contribuição revelar a precarização do SUS a partir da dinâmica da oferta e procura por trabalho em saúde nos municípios. Sabendo-se que um dos fatores precarizantes do sistema é o multiemprego de alguns profissionais. É, portanto, importante conhecer e discutir mais a fundo o mercado de trabalho em saúde e a ocupação dos profissionais, a fim de se elencar e analisar os indicadores responsáveis pelos entraves do sistema.

Definir mercado de trabalho não é uma tarefa fácil, uma vez que não há consenso sobre este conceito. Entretanto, na perspectiva da economia clássica, o mercado de trabalho seria o local onde se realiza a oferta e procura da força de trabalho, envolvendo

* Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Universidade de Fortaleza.

** Mestrado em Políticas Públicas e Sociedade, Universidade Estadual do Ceará.

variáveis como níveis salariais, taxas de emprego/desemprego, qualificação, entre outras formas de interação trabalhador e empregador.

O mercado de trabalho em saúde tem sido área de investigação sob vários aspectos a partir dos anos 1990, quando dados do Ministério do Trabalho como o Cadastro Geral de Empregados e Desempregados (CAGED) e a relação Anual de Informações Sociais (RAIS) tornaram-se mais acessíveis a pesquisadores. Estas fontes de informação permitem o enfoque de três dimensões importantes: econômico-setorial; jurídico-institucional e mercado de trabalho das profissões e ocupações de saúde. Outro sistema utilizado para informações sobre o mercado de trabalho em saúde são os bancos estaduais referentes aos contratos de trabalho.

No âmbito da saúde, o mercado de trabalho tem sido discutido notadamente pela Rede Observatório de Recursos Humanos em Saúde, pelas Estações Observatório do Ceará (ObservaRH Ceará), Minas Gerais (Nescon) e São Paulo (Estação USP). Apesar dos trabalhos de Girardi e Carvalho (2002); Meneleu Neto et al. (2002); Santos (2006); Santos, Andrade, Meneleu Neto, Rodrigues e Pinheiro (2008); Maciel et al. (2010); e Santos (2012), entre outros, não tem sido ainda suficientemente explorada a relação entre a precarização do trabalhador de saúde, a precariedade do SUS e o mercado de trabalho em saúde.

Nascido de uma política de descentralização e universalização da saúde no país, o SUS foi assegurado pela Constituição de 1988 como proposta de ampliação do serviço de saúde nos municípios brasileiros. O projeto consiste em disponibilizar aos vários segmentos sociais o acesso a um atendimento público de qualidade.

Operacionalmente, o SUS se divide em três níveis: primário, secundário e terciário. O primeiro nível diz respeito à Atenção Primária de Saúde (APS) e se refere a todas as ações de promoção, prevenção e proteção à saúde em um território definido, sendo de responsabilidade do município. Fazem parte da APS a Estratégia Saúde da Família (ESF), vigilância epidemiológica, vigilância sanitária, vigilância ambiental, saúde do trabalhador e assistência farmacêutica (Ministério da Saúde [MS], 2012).

Já o nível de Atenção Secundária é prestado por meio de uma rede de unidades especializadas – ambulatórios e hospitais. A organização desse setor envolve os hospitais de nível secundário que prestam assistência nas especialidades básicas (pediatria, clínica médica e obstetrícia), além dos serviços de urgência e emergência, ambulatório eletivo para referências e assistência a pacientes internados.

Concluindo os três segmentos do SUS, está a Atenção Terciária, integrando os serviços ambulatoriais e hospitalares especializados de alta complexidade (hospitais com administração estadual ou municipal).

O setor saúde é um ramo importante no mercado de trabalho brasileiro, representando 4,3% da população ocupada do país, o que equivale a mais de 10% da massa salarial do setor formal. Isso representa, em números, 3,9 milhões de postos de trabalho e, deste total, 2,6 milhões de vínculos são formais, 690 mil estão sem carteira assinada e 611 mil correspondem a profissionais autônomos (Machado, Oliveira, & Moyses, 2011). Como indicam os autores, de acordo com dados do Ministério da Educação de 2007, são acrescidos anualmente a este universo um contingente de 10.000 médicos; 8,3 mil dentistas; 32 mil enfermeiros; 11,9 mil farmacêuticos; 7,7 mil nutricionistas e 16 mil fisioterapeutas, totalizando 85,9 mil formados (Machado et al., 2011, p. 103).

Embora o SUS tenha aumentado o acesso da população aos serviços de saúde, a manutenção do sistema enfrenta ainda graves problemas de administração, financiamento e falta de materiais e espaço físico (Conill, 2002; Cordeiro, 2001; Costa & Pinto, 2002; Lima, 2000; Marques, & Mendes, 2002; 2003; Maciel, Aguiar, Albuquerque, Lima, & Santos, 2006; Oliveira, Carvalho, & Travassos, 2004; Viana, Lima, & Oliveira, 2002), bem como falta de pessoal qualificado, falhas no atendimento e entrelaçamento dos modelos e programas do sistema (Feuerwerker, 2003; Maciel, Lima, Albulquerque, Aguiar, & Santos, 2008; Pedrosa & Teles, 2001; Ramos & Lima, 2003; Schimith & Lima, 2004; Silva, Nozawa, Silva, & Carmona, 2001).

É importante destacar a grande diversidade de profissionais que compõe o universo do SUS, os quais estão inseridos em diferentes níveis de funcionalidade e especialização. No Estado do Ceará, mais especificamente, os princípios básicos e fundamentais do SUS acabam se tornando muitas vezes inatingíveis, tendo em vista as facetas contraditórias da realidade local. Uma vez aplicados, apontam uma enorme disparidade entre o que se prega/se estabelece e o que se pratica/se realiza. A problemática agravada na saúde pública brasileira tem dado margem a um crescimento exacerbado da saúde privada. Nesse sentido, o SUS revela uma forte contradição, pois a própria constituição, ao garantir a liberdade à iniciativa privada, sem regulá-la, acabou consagrando a segmentação do sistema de atenção à saúde, com a legalização da rede privada em 1998, através da formalização da saúde suplementar, que apareceu então como uma rede de serviços distinta e independente da pública (Luna, 2009). Apesar das fortes dissonâncias com a realidade, o SUS ainda permanece como um grande agregador de força de trabalho, a aglutinar especialidades em vários níveis de conhecimento.

O SUS também vivencia as consequências e transformações inerentes à reestruturação produtiva, tornando seus trabalhadores cada vez mais atrelados ao contexto de flexibilização e precarização da força de trabalho. Segundo Nascimento Sobrinho, Carvalho, Bonfim, Cirino e Ferreira (2006), os trabalhadores da saúde estão cada vez mais submetidos às mesmas condições dos demais trabalhadores no sistema capitalista moderno, como instabilidade e precarização do contrato de trabalho, ritmo intenso e jornadas de trabalho prolongadas, redução da remuneração e perda do controle de sua atividade. Por outro lado, muitos profissionais, tanto com educação de nível superior quanto técnicos, mesmo com o advento de projetos diversos como o Projeto de Profissionalização dos Trabalhadores da Área de Enfermagem (PROFAE), ainda não conseguiram regularizar suas situações empregatícias, o que gera insatisfação e conflitos que rebatem no sistema.

Os médicos, como foi estudado recentemente (Maciel et al., 2010), podem ter um trabalho precarizado, na medida em que assumem “voluntariamente” compromissos laborais, transformando suas possibilidades objetivas de suporte físico e mental, o que os diferencia de outras categorias precarizadas sem oportunidade de escolha.

Mediante esse cenário de mudanças e vulnerabilidades é objetivo deste estudo analisar a dinâmica do mercado de trabalho em saúde no âmbito do SUS-Ceará, tomando-se prioritariamente a situação empregatícia, bem como a multiplicidade de vínculos dos profissionais de saúde, na perspectiva de contribuir para a configuração dos principais fatores que precarizam os recursos humanos e, conseqüentemente, o sistema.

Teve-se como hipótese que não somente os médicos precarizam o sistema de saúde estadual mediante fatores inerentes ao multiemprego, mas os outros profissionais de

nível superior e técnico também o fazem. O principal pressuposto foi que o mercado de trabalho em saúde propicia uma dinâmica precarizante, na medida em que favorece o multiemprego e a flexibilização dos postos e contratos de trabalho.

Estratégia da Investigação

O estudo envolveu estratégia de abordagem quantitativa. Seguindo-se o método já desenvolvido em estudo da itinerância dos médicos do Estado do Ceará (Maciel et al., 2010). Foram analisados dois bancos de dados contendo informações sobre os vínculos do pessoal empregado em estabelecimentos de saúde do Estado: de 2012 e 2013. Nos estabelecimentos de saúde, foram realizadas análises correspondentes ao total, envolvendo pessoas jurídicas (PJ) e pessoas físicas (PF), e análises que levaram em conta apenas os estabelecimentos classificados como PJ.

Resultados e Discussão

Estabelecimentos de Saúde do Estado do Ceará

No ano de 2012 o Ceará possuía 8.510 unidades de saúde, sendo que em 2013 esse número aumentou para 9.068, correspondendo a um aumento de 6,56%. No entanto, como mostra a Tabela 1, os estabelecimentos do tipo PF somavam, em 2012, 3.754, correspondendo a 44,1% de todos os estabelecimentos; e em 2013, os PF somavam 3.880 (42,8%). Os estabelecimentos tipo PF se referem a contratos individuais de trabalho e, a rigor, deveriam ser considerados unidades de saúde especiais ou contratos individuais de trabalho. Considerando apenas os estabelecimentos tipo PJ, houve um aumento relativo de 9,08%.

Tabela 1: Estabelecimentos de saúde em 2012 e 2013 no estado do Ceará de acordo com a natureza jurídica.

Tipo	2012		2013		% DIF
	<i>f</i>	P	<i>f</i>	P	
PF	3754	44,10%	3880	42,80%	3,3 6%
PJ	4756	55,90%	5188	57,20%	9,0 8%
Total	8510	100%	9068	100%	6,5 6%

Em relação ao tipo de serviço, há unidades que cresceram em número e outras que diminuíram. Isto reflete os programas propostos pelo Governo Federal para o atendimento em saúde, como a diminuição dos prontos socorros gerais (-60,00%) substituídos pelas Unidades de Pronto Atendimento (UPA, crescimento de 157,14%). Assim, também, a central de regulação de serviços de saúde foi substituída por centrais

de regulação. Dignas de nota são as diminuições dos hospitais especializados (-4,84%) e das unidades mistas (-8,89%).

Um aumento importante ocorreu no número das policlínicas (22,86%) e das unidades móveis pré-hospitalares (112,50%), sendo que estas últimas foram praticamente implantadas entre 2012 e 2103. Nessa mesma condição estão as Unidades de Atenção à Saúde Indígena que cresceram 300%, e as Academias de Saúde, agora credenciadas e consideradas estabelecimentos de saúde (666,67%).

Aumentaram de 2012 para 2013 os serviços públicos federais e estaduais de saúde (correspondendo a 2,1%, contra 33,7% municipais), embora a maior parte dos serviços sejam ainda os “privados sem fins lucrativos” (61% e 60% em 2012 e 2013), que incluem os estabelecimentos PF; quando estes são retirados as porcentagens caem para aproximadamente a metade (30%). Os serviços de natureza pública perfazem 35,4% e 35,8% do total, em 2012 e 2013, respectivamente.

A Tabela 2 mostra que a maioria dos estabelecimentos de saúde se encontra na Regional de Fortaleza, embora tenha havido uma pequena diminuição nessa concentração no período estudado (51,6% e 50,6% em 2012 e 2013, respectivamente). Mesmo assim, a Regional de Fortaleza cresceu 7,54% em estabelecimentos PJ de 2012 para 2013. Digno de nota foi o aumento ocorrido na Regional de Maracanaú (24,89%).

Em relação às Macro Regiões de Saúde (Tabela 3), a Macro Região de Fortaleza apresenta a maior concentração de estabelecimentos, com pouca variação entre 2012 e 2013 (63,3% em 2013). A Macro Região do Cariri vem em segundo lugar com 15,3% dos estabelecimentos, seguida da Macro Região de Sobral (13%) e, por último, as duas novas Macro Regiões: Sertão Central com 5,2% dos estabelecimentos de saúde e Litoral Leste/Jaguaribe com 3,2%. Além disso, os aumentos foram relativamente proporcionais, com a Macro Região de Sobral apresentando o maior aumento (8,12%) e a Macro Região do Cariri o menor (4,89%).

Quando se analisa os dados por município, percebe-se que a rede de saúde diminuiu em Altaneira, Barroquinha, Cariré, Carnaubal, Crato, Ibaratama, Ipu, Jardim e Miraíma e permaneceu com o mesmo tamanho em quase 30% dos municípios.

As Figuras 1, 2 e 3 mostram, graficamente, os aumentos e diminuições da rede de saúde de estabelecimentos tipo PJ entre os anos de 2012 e 2013, respectivamente para os Municípios, Regionais de Saúde e Macro Regiões de saúde do estado.

Figura 1: Diferenças percentuais no número de estabelecimentos de saúde (PJ) entre 2012 e 2103 no estado do Ceará por município.

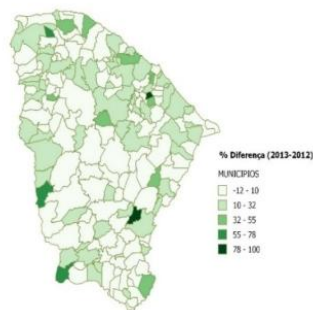


Figura 2: Diferenças percentuais no número de estabelecimentos de saúde (PJ) entre 2012 e 2013 no estado do Ceará por regional de saúde.

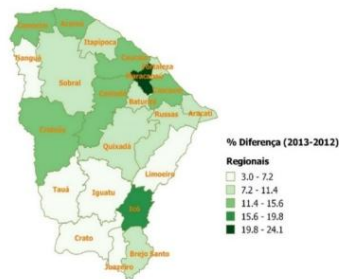


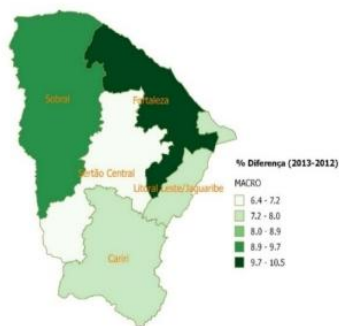
Tabela 2: Estabelecimentos de saúde em 2012 e 2013 no estado do Ceará por regional de saúde (CRES).

Regionais	Total				PJ					
	2012		2013		% DIF.	2012		2013		% DIF.
	f	P	f	P		f	P	f	P	
Fortaleza	4389	51,57%	4591	50,63%	4,60%	1300	27,33%	1398	26,95%	7,54%
Caucaia	243	2,86%	275	3,03%	13,17%	227	4,77%	260	5,01%	14,54%
Maracanaú	225	2,64%	281	3,10%	24,89%	212	4,46%	263	5,07%	24,06%
Baturité	112	1,32%	123	1,36%	9,82%	106	2,23%	117	2,26%	10,38%
Canindé	104	1,22%	115	1,27%	10,58%	94	1,98%	106	2,04%	12,77%
Itapipoca	152	1,79%	167	1,84%	9,87%	129	2,71%	141	2,72%	9,30%
Aracati	85	1,00%	89	0,98%	4,71%	66	1,39%	72	1,39%	9,09%
Quixadá	230	2,70%	249	2,75%	8,26%	189	3,97%	203	3,91%	7,41%
Russas	129	1,52%	138	1,52%	6,98%	99	2,08%	109	2,10%	10,10%
Limoeiro	185	2,17%	198	2,18%	7,03%	140	2,94%	150	2,89%	7,14%
Sobral	459	5,39%	494	5,45%	7,63%	394	8,28%	425	8,19%	7,87%
Acarauá	122	1,43%	138	1,52%	13,11%	116	2,44%	132	2,54%	13,79%
Tianguá	238	2,80%	251	2,77%	5,46%	198	4,16%	210	4,05%	6,06%
Tauá	100	1,18%	104	1,15%	4,00%	88	1,85%	91	1,75%	3,41%
Crateús	186	2,19%	207	2,28%	11,29%	160	3,36%	180	3,47%	12,50%
Camocim	81	0,95%	92	1,01%	13,58%	77	1,62%	88	1,70%	14,29%
Icó	123	1,45%	143	1,58%	16,26%	110	2,31%	129	2,49%	17,27%
Iguatu	224	2,63%	235	2,59%	4,91%	180	3,78%	189	3,64%	5,00%
Brejo Santo	178	2,09%	192	2,12%	7,87%	159	3,34%	174	3,35%	9,43%
Crato	337	3,96%	346	3,82%	2,67%	245	5,15%	258	4,97%	5,31%
Juazeiro	461	5,42%	475	5,24%	3,04%	333	7,00%	343	6,61%	3,00%
Cascavel	147	1,73%	165	1,82%	12,24%	134	2,82%	150	2,89%	11,94%
Total	8510	100%	9068	100%	6,56%	4756	100%	5188	100%	9,08%

Tabela 3: Estabelecimentos de saúde em 2012 e 2013 no estado do Ceará por macro região de saúde (CRES).

Macro Regiões	Total					PJ				
	2012		2013		% DIF.	2012		2013		% DIF.
	f	P	f	P		f	P	f	P	
Fortaleza	5397	63,42%	5740	63,30%	6,36%	2207	46,40%	2438	46,99%	10,47%
Sobral	1086	12,76%	1182	13,03%	8,84%	945	19,87%	1035	19,95%	9,52%
Cariri	1323	15,55%	1391	15,34%	5,14%	1027	21,59%	1093	21,07%	6,43%
Sertão Central	434	5,10%	468	5,16%	7,83%	371	7,80%	400	7,71%	7,82%
Litoral Leste/ Jaguaribe	270	3,17%	287	3,16%	6,30%	206	4,33%	222	4,28%	7,77%
Total	8510	100%	9068	100%	6,56%	4756	100%	5188	100%	9,08%

Figura 3: Diferenças percentuais no número de estabelecimentos de saúde entre 2012 e 2103 no estado do Ceará por macro região de saúde.



Profissionais de saúde

No total estavam empregados como profissionais de saúde no Estado do Ceará, 65.295 pessoas em 2012 e 69.884 em 2013. Houve, portanto, um aumento de 5.123 profissionais, correspondendo a 7,64%, no período.

Como esperado, a maioria dos profissionais empregados é do sexo feminino (74,9% e 74,2% em 2012 e 2013, respectivamente). A Tabela 4 mostra que os profissionais da saúde se dividem quase que igualmente entre nível fundamental, médio e superior. Em termos de idade, a maioria dos profissionais se encontra na faixa etária entre 30 e 45 anos, seguida da faixa que vai dos 18 aos 30 anos e por fim, os mais velhos (de 45 a 60 anos). Há ainda aproximadamente 6% de profissionais acima de 60 anos. As médias das idades foram 43,64 (DP=17,34) e 41,13 (DP=11,63) em 2012 e 2013, respectivamente.

Tabela 4: Características dos profissionais da saúde do estado do Ceará em 2012 e 2103 por sexo, nível educacional e faixa etária.

por sexo, nível educacional e faixa etária.				
2012		2013		
Sexo				
Sexo	<i>f</i>	P	<i>f</i>	P
Feminino	46380	74,86%	49793	74,23%
Masculino	15578	25,14%	17288	25,77%
SI	3337		2803	
Nível Educacional da Função				
Categoria	<i>f</i>	P	<i>f</i>	P
Elementar	20676	31,67%	21955	31,42%
Médio	19683	30,14%	20667	29,57%
Superior	24593	37,66%	26533	37,97%
Gerencial	343	0,53%	729	1,04%
Faixa Etária				
Anos	<i>f</i>	P	<i>f</i>	P
<= 18	98	0,15%	51	0,08%
19 - 30	14293	21,89%	13830	20,68%

Pesquisa para o SUS Ceará - 4

31 - 45	26920	41,23%	29839	44,61%
46 - 60	17158	26,28%	19004	28,41%
61 - 70	2938	4,50%	3663	5,48%
71+	3888	5,95%	495	0,74%
SI			3002	
Total	65295	100,00%	69884	100,00%

As classificações das ocupações dos profissionais podem divergir bastante. Nos bancos de dados estudados havia dois tipos de classificações: uma de acordo com a Classificação Brasileira de Ocupações (CBO) e outra de acordo com a função realmente exercida pelos profissionais nos municípios. Em vista da quantidade de ocupações registradas, optou-se por nova classificação e frequências de profissionais em cada uma das funções em 2012 e 2013, como pode ser vista na Tabela 5.

De acordo com a classificação proposta, 25% e 23,9% (2012 e 2013) eram trabalhadores da saúde, isto é, trabalhadores de nível educacional fundamental. Os técnicos e auxiliares de enfermagem correspondem a 21,9% e 21,1% do contingente de trabalhadores em 2012 e 2013, respectivamente. Médicos de todas as especialidades correspondem a 13% do total: são 8.433 em 2012 e 9.085 em 2013, um aumento considerável para o estado (77,09%). No entanto, houve diferenças em relação ao tipo de médico empregado: diminuíram no período os médicos especialistas, enquanto os médicos clínicos aumentaram, provavelmente como efeito dos Programa Mais Médicos (PMM) e Programa de Valorização dos Profissionais da Atenção Básica (PROVAB). Por fim, os profissionais de enfermagem correspondem a 8,6% e 8,9% (em 2012 e 2013, respectivamente) do total de profissionais de saúde do estado. Houve também um grande aumento de diretores e gestores; de técnicos administrativos (outros agentes, supervisores e técnicos de escritório); de vigias e militares; serviços gerais; e motociclistas e motoristas, no período.

No banco de 2013, foi possível recuperar o tipo de vínculo que os profissionais mantêm com o estado e/ou municípios, bem como a quantidade de profissionais bolsistas em 2013, correspondendo aos médicos que participavam do Programa Mais Médicos e do Programa de Valorização da Atenção Básica (PROVAB), cuja remuneração vem do Governo Federal (Tabela 6). Chama atenção a quantidade de profissionais contratados por prazo determinado (22,2%) e a existência de contratos por RPA (Recibo de Pagamento de Autônomo), embora em uma quantidade pequena.

A carga horária semanal total (considerando todos os vínculos) dos profissionais por faixa etária pode ser vista na Tabela 7. A maioria cumpre uma carga horária semanal entre 30 e 40 horas (64,91%), dentro do esperado. Há também profissionais que se situam na carga horária entre 1 e 20 horas, correspondendo a contratos parciais de trabalho (22% e 21%, 2012 e 2013, respectivamente). Mas há também, 4,27% e 4,33% (2012 e 2013, respectivamente) de profissionais que cumprem mais de 40 horas semanais de trabalho. Estes últimos, provavelmente, são aqueles que possuem mais de dois vínculos profissionais públicos com o sistema de saúde.

Tabela 5: Ocupações dos profissionais da saúde do estado do Ceará em 2012 e 2013.

Famílias de Profissões	2012		2013		% DIF
	f	P	f	P	

Pesquisa para o SUS Ceará - 4

Agentes de saúde e cuidadores	889	1,36%	1071	1,53%	20,47%
<i>Outros Agentes, supervisores e técnicos escritórios</i>	912	1,40%	1286	1,84%	41,01%
Agentes, assistentes e auxiliares administrativos	1849	2,83%	1920	2,75%	3,84%
Artesãos, recreadores, professores, etc	363	0,56%	412	0,59%	13,50%
Assistentes sociais e afins	811	1,24%	944	1,35%	16,40%
Laboratoristas e auxiliares de laboratório	275	0,42%	319	0,46%	16,00%
<i>Vigias e militares</i>	288	0,44%	415	0,59%	44,10%
<i>Serviços gerais</i>	1175	1,80%	1552	2,22%	32,09%
Cirurgiões dentista	3578	5,48%	3748	5,36%	4,75%
<i>Diretores, gerentes e gestores em geral</i>	243	0,37%	419	0,60%	72,43%
<i>Diretores e gerentes de operações em empresas de saúde</i>	101	0,15%	328	0,47%	224,75%
Enfermeiros e afins	5627	8,62%	6199	8,87%	10,17%
Farmacêuticos	1140	1,75%	1184	1,69%	3,86%
Fisioterapeutas	1949	2,98%	2006	2,87%	2,92%
Fonoaudiólogos	548	0,84%	568	0,81%	3,65%
<i>Médicos</i>	179	0,27%	317	0,45%	77,09%
Médicos clínicos	5387	8,25%	6359	9,10%	18,04%
<i>Médicos em especialidades cirúrgicas</i>	2370	3,63%	1985	2,84%	16,24%
<i>Médicos em medicina diagnóstica e terapêutica</i>	497	0,76%	424	0,61%	14,69%
<i>Motociclistas e motoristas</i>	219	0,34%	301	0,43%	37,44%
Nutricionistas	441	0,68%	499	0,71%	13,15%
Psicólogos e psicanalistas	941	1,44%	1052	1,51%	11,80%
Outros técnicos da saúde	1475	2,26%	1539	2,20%	4,34%
Técnicos de odontologia	2638	4,04%	2792	4,00%	5,84%
Técnicos e auxiliares de enfermagem	14296	21,89%	14711	21,05%	2,90%
Terapeutas ocupacionais e ortoptistas	470	0,72%	476	0,68%	1,28%
<i>Trabalhadores em serviços de saúde</i>	16353	25,04%	16712	23,91%	2,20%
Outros profissionais de nível superior	281	0,43%	346	0,50%	23,13%
Total	65295	100%	69884	100%	7,03%

Tabela 6: Tipo de vínculo mantido pelos profissionais em 2013.

Tipo De Vínculo	f	P
Bolsa	683	0,98%
Cargo Comissionado	663	0,95%
Celetista	4988	7,15%
Consultoria	104	0,15%
Contrato por Prazo Determinado	15452	22,16%
Contrato Verbal/Informal	588	0,84%
Emprego Público	12429	17,83%
Estatutário	19741	28,31%
Intermediado por OSCIP	5	0,01%
Intermediado Entidade Filantrópica e/ou Sem Fins Lucrativo	720	1,03%
Intermediado por Cooperativa	10	0,01%
Intermediado por Empresa Privada	2443	3,50%
Intermediado por Organização Não-Governamental (ONG)	3	0,00%
Intermediado por Organização Social (OS)	28	0,04%
Proprietário	339	0,49%
Sem Intermediação (RPA)	282	0,40%
Sem Tipo	11243	16,13%
Total	69721	100,00%

Sem informação	163
Total	69884

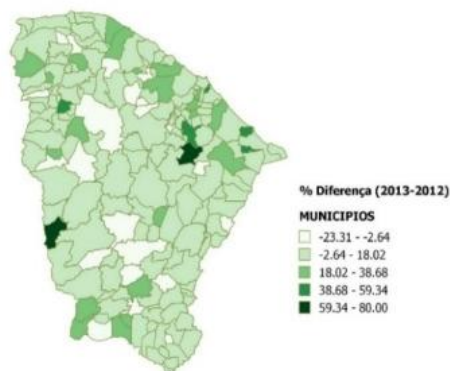
Tabela 7: Carga horária semanal dos profissionais em 2012 e 2013.

Carga horária total (Horas semanais)	2012		2013	
	f	P	f	P
<= 0	518	0,79%	518	0,74%
1 - 20	14303	21,91%	14148	20,24%
21 - 30	5927	9,08%	6833	9,78%
31 - 40	41760	63,96%	45365	64,91%
41 - 50	2470	3,78%	2556	3,66%
51 - 60	259	0,40%	418	0,60%
61+	58	0,09%	46	0,07%
Total	65295	100,00%	69884	100,00%

Número de Vínculos

Em 2012 e 2013 havia, respectivamente, 91.351 e 96.946 vínculos na saúde no Estado do Ceará. A grande maioria dos vínculos está concentrada em Fortaleza (41,90% e 40,41% em 2012 e 2013, respectivamente). No total houve um aumento de 6,12% no número de vínculos públicos na saúde, mas esse aumento não foi equilibrado em todo o estado, sendo que 34 municípios diminuíram o número de vínculos e os outros 150 aumentaram. Diminuíram proporcionalmente mais de 10% os municípios de Ibiapina (-23%), Ipaporanga (-10%) e Martinópolis (-11%). Os municípios com os maiores aumentos proporcionais foram Acarapé (32%), Aracoiaba (58%), Ararendá (34%), Campos Sales (30%), Eusébio (41%), Fortim (48%), Frecheirinha (34%), Ibaretama (71%), Itaiçaba (39%), Milhã (37%), Quiterianópolis (80%), Reriutaba (44%) e Salitre (34%). A Figura 4 mostra as diferenças percentuais no aumento no número de vínculos por município.

Figura 4: Diferenças percentuais no número de vínculos por município entre 2012 e 2013.



Com relação às Regionais de Saúde, os aumentos proporcionais variaram de 0,37%, Regional de Cascavel, a 17,97%, Regional de Baturité, como mostram a Tabela 8 e a Figura 5.

A Tabela 9 e Figura 6 mostram a quantidade de vínculos em 2012 e 2013 e as diferenças percentuais no período para as cinco Macro Regiões de Saúde. As Macro Regiões que mais cresceram foram o Sertão Central, Sobral e Litoral Leste/Jaguaribe e as que menos cresceram foram o Cariri e Fortaleza.

Em relação ao número de vínculos, aqueles que possuíam mais de três vínculos públicos eram 4,5% em 2012 e 4,2% em 2013, caracterizando, provavelmente, aqueles profissionais que cumprem mais de 40 horas semanais de trabalho. O número de vínculos dos profissionais pode ser um indicador importante para caracterizar aspectos de precarização do sistema.

Tabela 8: Número de vínculos públicos na saúde em 2012 e 2013 no estado do Ceará por Regional de Saúde.

Regionais	2012		2013		% DIF
	<i>f</i>	<i>P</i>	<i>f</i>	<i>P</i>	
Fortaleza	39713	43,47%	40948	42,24%	3,11%
Caucaia	3912	4,28%	4393	4,53%	12,30%
Maracanaú	4320	4,73%	4725	4,87%	9,38%
Baturité	1441	1,58%	1700	1,75%	17,97%
Canindé	1362	1,49%	1465	1,51%	7,56%
Itapipoca	1523	1,67%	1686	1,74%	10,70%
Aracati	1119	1,22%	1270	1,31%	13,49%
Quixadá	3024	3,31%	3415	3,52%	12,93%
Russas	1573	1,72%	1768	1,82%	12,40%
Limoeiro	1965	2,15%	2094	2,16%	6,56%
Sobral	5934	6,50%	6664	6,87%	12,30%
Acaraú	1542	1,69%	1714	1,77%	11,15%
Tianguá	2632	2,88%	2799	2,89%	6,34%
Tauá	965	1,06%	1033	1,07%	7,05%
Crateús	2360	2,58%	2549	2,63%	8,01%
Camocim	1229	1,35%	1284	1,32%	4,48%
Icó	1382	1,51%	1481	1,53%	7,16%
Iguatu	2774	3,04%	2917	3,01%	5,16%
Brejo Santo	1974	2,16%	2034	2,10%	3,04%
Crato	3344	3,66%	3511	3,62%	4,99%
Juazeiro	4865	5,33%	4883	5,04%	0,37%
Cascavel	2398	2,63%	2613	2,70%	8,97%
Total	91351	100,00%	96946	100,00%	6,12%

Figura 5 Diferenças percentuais no número de vínculos por Regional de Saúde entre 2012 e 2013.

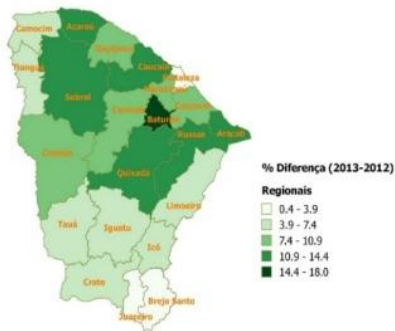


Figura 6: Diferenças percentuais no número de vínculos por Macro Região de Saúde entre 2012 e 2013

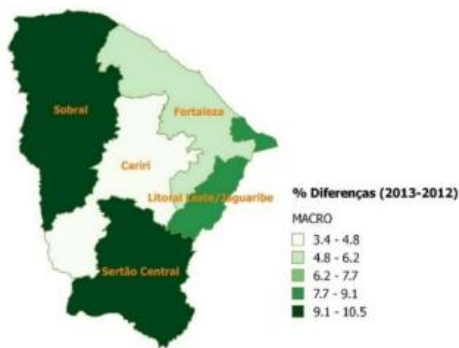


Tabela 9: Número de vínculos públicos na saúde em 2012 e 2103 no estado do Ceará por Macro Região de Saúde.

Macro Regiões	2012		2013		% DIF
	f	P	f	P	
Fortaleza	54880	60,08%	57833	59,65%	5,38%
Sobral	13697	14,99%	15010	15,48%	9,59%
Cariri	14339	15,70%	14826	15,29%	3,40%
Sertão Central	5351	5,86%	5913	6,10%	10,50%
Litoral Leste/Jaguaribe	3084	3,38%	3364	3,47%	9,08%
Total	91351	100,00%	96946	100,00%	6,12%

Considerações finais

A despeito de um aumento nos estabelecimentos de saúde no estado, com destaque para policlínicas e unidades móveis pré-hospitalares de saúde, não se percebe um substantivo aumento no que se refere às pessoas jurídicas e sim a estabelecimentos do tipo pessoa física (privado sem fins lucrativos). Este fato interfere na qualidade dos vínculos do pessoal de saúde do estado repercutindo, por conseguinte, na qualidade do emprego desse contingente de trabalhadores.

Considerando o aumento de 6,56% dos equipamentos de saúde entre 2012 e 2013, verifica-se que em termos de força de trabalho, o aumento real foi de 5.123 profissionais, o que significa apenas 7,64% no período em apreço.

A concentração dos estabelecimentos no município e na Macro Região de Fortaleza é ainda importante, ultrapassando os 50% o que resulta na concentração de mão-de-obra. No entanto, é importante considerar que, em termos percentuais, as regiões que tiveram crescimento de vínculos foram Sertão Central, Sobral e Litoral Leste/Jaguaribe, o que é um bom sinal para a melhoria da distribuição de alocação de recursos humanos em saúde no Ceará. Espera-se que os programas PROVAB e Mais Médicos amenizem esta desigual distribuição de equipamentos e pessoal de saúde no Ceará. Não obstante, ainda se percebe que municípios historicamente desassistidos no setor saúde tiveram tímido desenvolvimento nessa área tendo como exemplo, Barroquinha e Miraima no que se refere à rede de saúde local.

A força de trabalho predominante continua feminina (74,23%). No que se refere à formação, predomina o profissional de nível superior (37,97%), seguido do de nível elementar (31,42%) e do médio (29,57%). Há concentração de pessoas na faixa etária de 19 a 45 anos é mais de 65% do total. Há que ser sublinhado o fato de os profissionais mais velhos serem os responsáveis pelo maior número de vínculos empregatícios, sobretudo de natureza gerencial. Nos municípios menores os profissionais possuem menos vínculos. Porém, a precariedade se manifesta pela falta de opções de equipamentos de saúde, comparado aos centros médios e grandes.

Ressalte-se o importante crescimento de 77,09%, no período, dos profissionais médicos (sem especialidade), embora não tenha havido o mesmo incremento na contratação de especialistas. A maioria dos contratos se refere a médicos clínicos. Os programas do Governo Federal foram responsáveis por 22,16% dos contratos, ressaltando que outras formas precárias de vínculo também foram importantes.

A hipótese de que não somente os médicos precarizam o sistema de saúde estadual mediante fatores inerentes ao multiemprego, mas os outros profissionais de nível superior e técnico também o fazem, pelo processo de precarização a que são submetidos, foi comprovada. Diante disso, percebe-se que o mercado de trabalho em saúde ainda propicia dinâmica precarizante, refletidas pela falta de infraestrutura, o multiemprego e a flexibilização dos postos e contratos de trabalho, não só de médicos, mas de outros profissionais. A distribuição desigual de equipamentos de saúde entre os municípios com concentração em Fortaleza, agrava o estado de precariedade e precariza o sistema SUS.

O estudo permitiu a atualização de informações sobre o tema e pode orientar melhor os gestores em seus planos municipais e estadual e contribuir para melhoria do SUS no Estado.

Referências

- Conill, E. M. (2002). Políticas de atenção primária e reformas sanitárias: Discutindo a avaliação a partir da análise do Programa Saúde da Família em Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 1994-2000. *Cadernos de Saúde Pública*, 18(Supl),191-202.
- Cordeiro, H. (2001). Descentralização, universalidade e equidade nas reformas da saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 6(2):319-328.
- Costa, N. R., & Pinto, L. F. (2002). Avaliação de programa de atenção à saúde: Incentivo à oferta de atenção ambulatorial e a experiência da descentralização no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 7(4):907-923.
- Feuerwerker, L. (2003). Educação dos profissionais de saúde hoje: Problemas, desafios, perspectivas e as propostas do Ministério da Saúde. *Revista da ABENO*, 3(1),24-27, 2003.
- Lima, A. P. G. (2000). Os consórcios intermunicipais de saúde e o Sistema Único de Saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, 16(4): 985-996.
- Luna, L. (2009). Fazer viver e deixar morrer: A má fé da saúde pública no Brasil. In J. Souza (Org.), *Ralé brasileira: Quem é e como vive* (p.305-328). Belo Horizonte: Editora UFMG.
- Machado, M. H., Oliveira, E. S., & Moyses, N. M. N. (2011). Tendências do mercado de trabalho em saúde no Brasil. In C. R. Pierantoni, Dal-Poz, M. R., & T. França (Orgs.). *O trabalho em saúde: Abordagens quantitativas e qualitativas*. Rio de Janeiro: CEPESC, IMS/UERJ, ObservaRH.
- Maciel, R. H., Aguiar, A. S. W., Albuquerque, A. M. F. C., Lima, A. F. A., & Santos, J. B. F. (2006). Condições de trabalho e cultura dos estabelecimentos de saúde do SUS Ceará. In J. B. F. Santos (Org.), *Observatório de Recursos Humanos em Saúde-Estação CETREDE/UFC/UECE: Reflexões de Pesquisa*. Fortaleza: CETREDE/UECE.
- Maciel, R. H., Lima, A. F. A., Albulquerque, A. M. F. C., Aguiar, A. S. W., & Santos, J. B. F. (2008). Multiprofissionalismo e interação: Equipes do PSF. In J. B. F. Santos (Org.), *Recursos humanos em saúde: Diagnósticos e reflexões*. Fortaleza: Ed UECE.
- Maciel, R. H., Santos, J. B. F., Sales, T. B., Alves, M. A. A., Luna, A. P., & Feitosa, L. B. (2010). Multiplicidade de vínculos de médicos no Estado do Ceará. *Revista de Saúde Pública*, 44(5), 950-956. doi:10.1590/S0034-89102010005000030
- Marques, R. M.; Mendes, A. A política de incentivos do Ministério da Saúde para a atenção básica: uma ameaça à autonomia dos gestores municipais e ao princípio da integralidade? *Cadernos de Saúde Pública*, 18(Supl):163-171, 2002.
- Marques, R. M.; Mendes, A. Atenção Básica e Programa de Saúde da Família (PSF): novos rumos para a política de saúde e seu financiamento? *Ciência & Saúde Coletiva*, 8(2):403-415, 2003.
- Meneleu Neto, J., Uchoa, J. F, Pires, I. B., Fernandes, A. F. C., & Santos, J. B. F. (2002). Características regionais do emprego em enfermagem no Brasil: 1995-2000. Formação: Mercado de Trabalho em Saúde, 2(6), 71-92. Recuperado de <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/profae/Revista2006.pdf>, em 03 de fevereiro de 2015.
- Ministério da Saúde (MS), Secretaria Nacional de Assistência à Saúde (1990). *ABC do SUS: Doutrinas e princípios*. Brasília: Distrito Federal.

- Ministério da Saúde (MS), Departamento de Atenção Básica (2001). *Guia prático do Programa Saúde da Família*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Ministério da Saúde (MS) (2012). *Política Nacional de Atenção Básica*. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. (Série E. Legislação em Saúde).
- Nascimento Sobrinho, C. L., Carvalho, F. M., Bonfim, T. A. S., Cirino, C. A. S., & Ferreira, I. S. (2006). Condições de trabalho e saúde mental dos médicos de Salvador, Bahia, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 22(1),131-140.
- Oliveira, E. X. G., Carvalho, M. S., & Travassos, C. (2004). Territórios do Sistema Único de Saúde: Mapeamento das redes de atenção hospitalar. *Cadernos de Saúde Pública*, 20(2),386-402.
- Pedrosa, J. I. S., & Teles, J. B. M. (2001). Consenso e diferenças em equipes do Programa Saúde da Família. *Revista de Saúde Pública*, 35(3), 303-311.
- Ramos, D. D., & Lima, M. A. D. S. (2003). Acesso e acolhimento aos usuários em uma unidade de saúde de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 19(1), 27-34.
- Santos, J. B. F. (Org.) (2012). *Recursos Humanos em saúde: Diagnósticos e Reflexões*. Fortaleza: EdUECE.
- Santos, J. B. F. (2008). *Recursos Humanos em saúde: Diagnósticos e reflexões*. Fortaleza: EdUECE.
- Santos, J. B. F. (2000). *O avesso da maldição do Gênesis: A saga de quem não tem Trabalho*. São Paulo: Annablume; Fortaleza: Secretaria da Cultura e Desporto do Governo Estadual do Ceará.
- Santos, J. B. F., Andrade, J. T., Meneleu Neto, J. M., Rodrigues, R. L., & Pinheiro, C. H. L. (2006). O trabalho do médico: De profissional liberal a assalariado. In J. B. F. Santos (Org), *Observatório de Recursos Humanos em Saúde, Estação CETREDE/UFC/UECE: reflexões de pesquisas*. Fortaleza: Ed UECE.
- Santos, J. B. F., Sales, T. B., Alves, M. A. A., Maciel, R. H., Fonseca, M. I. F. (2011). Recursos Humanos, usuários e indicadores de precarização do sistema de saúde no Ceará: Vítimas ou responsáveis? In J. B. F. Santos (Org.), *Observatório de Recursos Humanos em Saúde. Observa RH CETREDE CEARÁ*. Fortaleza, EdUECE.
- Silva, E. M., Nozawa, M. R., Silva, J. C., & Carmona, S. A. M. L. D. (2001). Práticas das enfermeiras e políticas de saúde pública em Campinas, São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 17(4), 989-998.
- Viana, A. L. A., Lima, L. D., Oliveira, R. G. (2002). Descentralização e federalismo: A política de saúde em novo contexto: Lições do caso brasileiro. *Ciência & Saúde*, 7(3), 493-507.

INSETICIDA MICROENCAPSULADO DERIVADO DO LÍQUIDO DA CASCA DA CASTANHA DE CAJU NO COMBATE AO VETOR DENGUE

Selma Elaine Mazzeto – Coordenadora do Projeto, Professor Titular da Universidade Federal do Ceará - Centro de Ciências - departamento de Química Orgânica e Inorgânica. e-mail: selma@ufc.br<: lattes.cnpq.br/5542552498627352>

Resumo

A dengue é hoje a arbovirose mais importante no mundo e o seu controle está restrito, basicamente, ao combate do principal vetor, o *Aedes aegypti*. As ações têm sido por inseticidas químicos sintéticos por possuírem ação rápida e eficaz no combate, mas são altamente tóxicos aos mamíferos e ao meio ambiente. Produtos naturais provenientes de plantas e os bioinseticidas tornam-se uma grande alternativa de combate podendo ser candidatos às medidas de controle pela baixa toxicidade aos mamíferos e sem impacto ambiental. Desta forma, esta pesquisa teve como objetivos: a obtenção, preparação, e aplicação de novas microcápsulas, eficientes na prevenção e controle de mosquitos vetores da dengue, empregando como material encapsulante, polissacarídeos naturais denominados de *Galactomananas*, extraídos de endospermas de sementes leguminosas da espécie *Adenanthera pavonina* e Líquido da Casca da Castanha de Caju (Natural e Técnico), LCC, e seus principais constituintes, cardanol (5-n-pentadecilfenol) e cardol (5-n-pentadecilresorcinol), atuando como produtos com atividade bioativa ou material de núcleo. Soluções aquosas de galactomanana (3% m/v) foram preparadas sob agitação magnética e controle de temperatura a 60°C, utilizando Tween 80 (Polisorbato 80 POE 20 sorbitan monooleato) como agente surfactante, mantendo concentrações 10:1 (m/v) material de parede/material de núcleo. Após secagem por atomização em um mini Spray Dryer de bancada, modelo BUCHI-B290 e obtenção das microcápsulas, na forma de sólido, bioensaios em diferentes concentrações (0,1, 0,2, 0,3 e 0,6) gramas, para um volume final de 100 mL em água destilada, foram efetuados no laboratório NUVET/ SESA (Núcleo de Controle de Vetores e Endemias da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará). Em cada ensaio, selecionou-se 30 larvas de 3º estágio de ovos de *Aedes aegypti*, realizados em triplicata e leitura de mortalidade após 24, 48 e 72 horas de acordo com as normas estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde (WHO 2010). Para os ensaios de controle, utilizou-se pyriproxyfen na formulação granulada. Observou-se em todos os bioensaios uma efetiva atividade larvicida das novas estruturas microencapsuladas, com valores de CL₅₀ menores que 100 ppm apresentando assim, 90% de mortalidade após uma semana. Esses resultados trazem boas perspectivas quanto ao uso e utilização destes novos materiais no combate / controle contra larvas do *Aedes aegypti*.

Palavras-chave: Galactomanana; Microcápsulas; *Aedes aegypti*; Atividade larvicida; LCC; *Aedes aegypti*; Larvicidal activity; CNSL.

Introdução

A dengue é hoje a mais importante arbovirose que afeta o homem e constitui um grave problema de saúde pública no mundo. Atualmente, cerca de 3,6 bilhões de pessoas vivem em áreas de risco para esta doença, principalmente a população urbana (GLUBER, 2011). A Organização Mundial de Saúde (WHO 2012) estima que cerca de 50 a 100 milhões de pessoas são infectadas anualmente. Essas áreas estão concentradas principalmente, nos países de clima tropical e subtropical, onde as condições do meio ambiente favorecem o desenvolvimento e a proliferação do *Aedes aegypti*, seu principal transmissor. O quadro clínico da dengue clássica envolve sintomas como febre, enxaqueca, dor retro-orbital, fraqueza e anorexia; vômitos e diarreia moderada. As formas de dengue com sinais de alarme e dengue grave são caracterizadas por uma febre súbita, náuseas, vômitos, todos os tipos possíveis de manifestações hemorrágicas, sinais de vazamento capilar difuso e queda da pressão arterial (BHATT et al, 2013, MONATH, 1994).

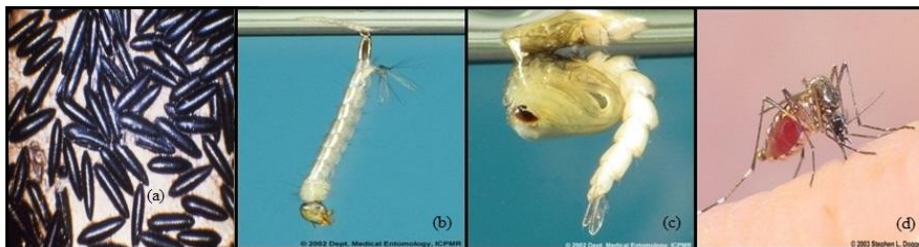
Os primeiros registros do DENV ocorreram no final do século XVIII, com epidemias quase simultâneas, no ano de 1779, em Jacarta, Indonésia, Cairo e Egito, em 1780 na Filadélfia, Pensilvânia e Java nos Estados Unidos. A expansão geográfica global e o aumento da incidência de epidemia de dengue coincidiram exatamente com o crescimento urbano e a globalização. O vírus é endêmico em mais de 110 países, estimando-se em 100 milhões de casos da dengue clássica e meio milhão de casos de doença hemorrágica, resultando em 25 mil mortes anualmente (WU X, HONG H, YUE J, WU Y, LI X, JIANG L, 2010).

Nos últimos anos, tem-se observado um aumento da circulação da dengue no Brasil e no mundo. As razões para essa reemergência ainda não são totalmente entendidas, mas está claramente relacionada com as mudanças demográficas e da sociedade que ocorreram nos últimos 50 anos (ECDC 2010/2011). Os crescentes processos de urbanização, precário serviço de saneamento básico, principalmente abastecimento de água e coleta de lixo, o aumento da densidade populacional nas grandes cidades contribuíram para uma maior possibilidade de transmissão do vírus. O aumento da produção de recipientes plásticos descartáveis proporcionou o crescimento do número de criadouros potenciais, ampliando a densidade populacional do mosquito (BHATT et al, 2013, GUBLER, 2004, TAUIL, 2001;).

O agente etiológico da dengue é um arbovírus, “*arthropod borne vírus*”, pertencente ao gênero *Flavivirus*, e à família *Flaviviridae*. São conhecidos quatro sorotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4, todos os vírus causam os mesmos sintomas. A diferença é que, cada vez que uma pessoa é infectada por um dos tipos, adquire imunidade permanente e imunidade parcial e temporária contra os outros três (OMS, 2012). A existência de mais de um sorotipo, DENV-1 e DENV-2, ocorreu por volta de 1940, e o DENV-3 e o DENV-4 foram primeiramente isolados durante epidemias nas Filipinas em 1956 (ALEN MMF, SCHOLS S, 2012).

O mosquito *Aedes aegypti*- aêdês do grego “odioso” e *aegypti* do latim “do Egito” (LINNAEUS, 1762), originário da África, se desenvolve através da metamorfose completa (holometabolismo), que compreende quatro fases: ovo, larva, pupa e adulto, (Figura 1). Sendo a fase larvária dividida em quatro estágios de desenvolvimento.

Figura 1: Fases da metamorfose do *Aedes aegypti* em (a) ovos, (b) larva, (c) pupa e (d) adulto



(Fonte: Centers for Disease Control and Prevention)

Foi disseminado por todo continente Americano pelo próprio homem através do transporte dos seus ovos, larvas e até do mosquito adulto em navios, aviões e veículos terrestres. No mundo moderno o *Aedes aegypti* se adaptou facilmente às áreas urbanas e vive preferencialmente dentro das casas ou perto delas, uma vez que lá encontra as melhores condições para sua reprodução: sangue humano e depósitos com água. As fêmeas passaram a ovipor em criadouros artificiais localizados no domicílio e peridomicílio. Quase toda coleção de água limpa e parada (caixas d' água, cisternas, latas, pneus, tampas de garrafas, cacos de vidro e vasos de plantas) funcionam como criadouros potenciais para sua proliferação (F. SCHAFFNER et al 2014; SILVA, 2000). A resistência à desidratação e a possibilidade da dispersão passiva, são adaptações do mosquito que favorecem sua expansão e dificultam seu controle. Já se tem observado ovos com até 450 dias dessecados evoluírem quando colocados na água, e eclodirem após 30 minutos de imersão (SILVA et al., 1999; OMS 2012 MS 2013).

Há mais de 25 anos, a dengue é endêmica no Ceará. Constatou-se que, desde 1986 a 2012, ocorreram seis epidemias no estado, com elevada incidência. Desde 2011, circulam três sorotipos virais (DENV -1, -3 e -4) e aproximadamente 47% dos municípios são considerados “áreas de vulnerabilidade de risco alto a muito alto” para a transmissão da doença (LIMA E FONSECA, 2013; SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ, 2011).

Embora atualmente venham sendo desenvolvidas pelo Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz) e o Instituto Butantã **vacinas** que sejam 62% eficazes contra os 4 subtipos da doença (INSTITUTO BUTANTAN, 2014) , o combate direto ao *Aedes aegypti* ainda é a única forma de intervenção no controle da dengue (FUNASA, 2012), sendo, desta forma, o controle do vetor, uma ferramenta importante de eliminação da doença. Esse controle pode ser feito através da eliminação dos criadouros potenciais para os vetores, através da aplicação de larvicidas em depósitos de água de consumo e uso de inseticidas para as formas adultas, durante os períodos de transmissão (TAUIL, 2001, OMS 2010). O principal tipo de controle do *Aedes aegypti* utilizado nesta pesquisa foi biológico (reguladores de crescimento).

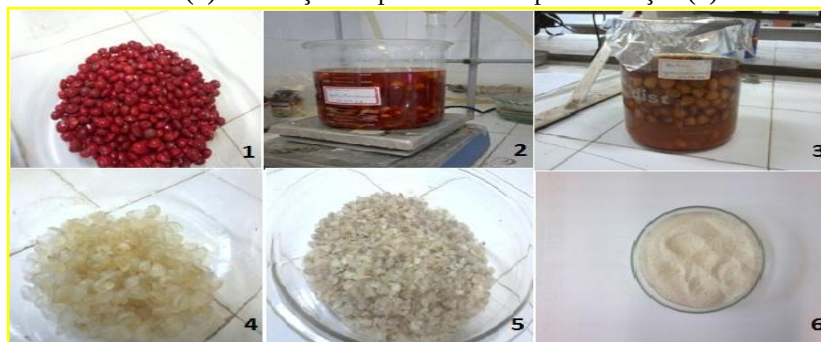
Objetivo

Preparação, obtenção, caracterização e aplicação das funcionalidades de novosbioprodutos, derivados de biomassa regional (fonte renovável e biodegradável), mais precisamente do Líquido da Casca da Castanha de Caju – LCC (Técnico e Natural), e seus principais constituintes cardol e cardanol para o controle seletivo da larva do mosquito transmissor da Dengue. O encapsulamento dessas bioestruturas em soluções de galactomanana natural minimizando dessa forma os impactos ambientais, gerando produtos mais seguros, biodegradáveis, economicamente estáveis para controle larvicida do *Aedes aegypti* inserido no contexto da química verde.

Metodologia

3.1. Extração da galactomanana: A coleta das sementes da espécie *Adenanthera pavonina*, realizou-sena Universidade Federal do Ceará - Campus do Pici, no período de junho a agosto de 2012. Seleção, aquecimento (70 – 80°C) em água destilada durante 1 hora, seguido de intumescimento por 24 horas. Os endospermas foram, separados manualmente do tegumento, selecionados e lavados em água corrente. Após separação, os endospermas foram adicionados a uma quantidade de solvente orgânico (acetona) para secagem. Após secagem completa os endospermas foram triturados em liquidificador industrial (Metvisa) e seus grãos selecionados em peneira Mech - ASTM 150 µm armazenando-se o material na forma de pó como produto final, Figura 2.

Figura 2: Etapas de obtenção da galactomanana: sementes (1), aquecimento em água fervente (2), intumescimento por 24 horas (3), endospermas após separação manual (4), secagem em acetona PA (5) e obtenção do produto final após trituração (6).



3.2. Obtenção do LCC Técnico: O LCC técnico utilizado foi gentilmente cedido pela Amêndoas do Brasil LTDA.

3.3. Obtenção do LCC natural: O processo de obtenção ocorreu através da extração a partir de castanhas de caju que foram previamente bisseccionadas para a remoção das amêndoas. Em seguida suas cascas ($\pm 90,0$ gramas), foram imersas em acetato de etila (300 mL) e aquecidas a 75°C por 3 horas. O extrato final foi obtido após filtração e evaporação do solvente, obtendo-se um rendimento em torno de 25,5 g de LCC natural (Procedimento LPT- Laboratório de Produtos e Tecnologia em Processos).

3.4. Procedimento de obtenção do cardol (5-n-pentacilresorcinol) e cardanol (5-n-pentadecilfenol): O processo de separação do cardol e cardanol, a partir de 45 g de LCC técnico, foi utilizada a técnica de cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica como adsorvente, e misturas de hexano e acetato de etila como eluentes em grau crescente de polaridade (9:1 e 7:3) com rendimentos de cardanol de 25% e cardol puro em uma recuperação de 4,5%.

3.5. Procedimento de preparação, secagem e obtenção das microcápsulas: Foi realizado através da combinação de agentes encapsulantes: maltodextrina DE 20 (5% m/v), soluções de galactomanana em meio aquoso 3,0% g/ml. O LCC Técnico, LCC Natural, cardol e cardanol, na razão de 10:1 (material encapsulante:material de núcleo). As emulsões foram preparadas sob agitação magnética e controle de temperatura a 60°C, utilizando Tween 80 como agente surfactante. Para o processo de secagem e obtenção, utilizou-se a técnica de atomização em um mini Spray Dryer de bancada, modelo BUCHI-B290 condições de (Inlet: 158 – 162°C; Outlet: 75 – 85°C). Em cada processo, obteve-se, bons rendimentos de material na forma de sólido, Figura 3.

Figura 3: Etapas da obtenção das microcápsulas: (1) Solução do material encapsulante (Galactomanana + maltodextrina); (2) Soluções após adição do aterial ativo (núcleo); (3) Secagem em minispray dryer BUCHI-B290; (4) Produtos obtidos após secagem final.



3.6. Procedimentos dos testes da atividade larvica: Os bioensaios dos bioprodutos, após encapsulamento, com larvas de ovos de *Aedes aegypti* foram realizados no laboratório NUVET/ SESA (Núcleo de Controle de Vetores da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará). Todos os bioprodutos foram previamente pesados em diferentes concentrações (0,1, 0,2, 0,3 e 0,6 g), para um volume final de 100 mL água destilada. Utilizou-se em cada bioensaio 30 larvas de 3º estágio, realizados em triplicata, e leitura de mortalidade após 24, 48 e 72 horas de acordo com as normas estabelecidas pela Organização Munidal da Saúde (WHO 2012). A solução de controle foi realizada utilizando pyriproxyfen na formulação granulada (gentilmente cedido pelo NUVET) mantendo as mesmas concentrações em água desclorada para um volume final de 100 mL, Figura 4.

Figura 4: Materiais utilizados nos ensaios e conjuntos de larvas no 3º estágio (em cima da esquerda à direita). Contagem - separação – seleção e aplicação dos bioprodutos em vidros padronizados (150 g). (Em baixo da esquerda à direita).



3.7. Microscopia Eletrônica de Varredura: Os aspectos estruturais das microcápsulas foram observados em um Microscópio Eletrônico de varredura com energia dispersiva de raios-X, MEV e ETD Inspect F50 operando em 10-20 kV e corrente de feixe de elétrons de 10 psi. As amostras foram fixadas diretamente em espécimes de porta-metálico (stubs) de 12 mm de diâmetro e, em seguida, submetido à metalização (pulverização) com uma fina camada de ouro 20 nm em um Sputter Coater Q150T ES. Após a metalização, as amostras foram observadas com ampliações de 500 a 3000x.

Resultados e Discussão.

4.1. Microscopia Eletrônica de Varredura: A Figura 5, apresenta a análise morfológica das microestruturas de MEV de pós produzidos após encapsulamento do material de núcleo Fig.5A (LCC Natural) Fig. 5B (LCC Técnico) Fig.15C (Cardanol), Fig. 15D (Cardol). Observando-se a morfologia externa, as partículas mostraram uma forma regularmente esférica e tamanho aparentes, o que é uma característica típica das partículas produzidas por secagem por pulverização. A melhor combinação adotada para o encapsulamento foi a que utilizou soluções de galactomanana/maltodextrina (2 % e 5% m/v) respectivamente e material de núcleo na proporção de 10:1 em relação às concentrações inicialmente utilizadas de 2:1 (Figura 6). De acordo com (TONON et al, 2011) e (SOOTTITANTAWAT et al, 2005), tais imperfeições são formadas quando ocorre um lento processo de formação da película devido à baixa interação dos materiais envolvidos durante a secagem das gotículas atomizadas, associando a presença destas depressões superficiais ao colapso ou enrugamento sofrido pelas gotas durante os estágios iniciais da secagem. As microcápsulas formadas em concentrações maiores de material de recheio ocasionaram na formação de estruturas com superfície esféricas mais definidas e menos aglomeradas.

Os efeitos da temperatura de secagem em misturas de maltodextrina e galactomanana e bioativos sobre as propriedades do produto final foram avaliadas. A melhor temperatura observada na secagem foi de 160 °C. O rendimento do processo foi determinado pela eficiência de secagem e recuperação de pó pelo sistema, em relação às suspensões de alimentação. Perda de material foi causada, principalmente, pela aderência de gotas sobre as paredes da câmara, a viscosidade de pó seco nas paredes do ciclone, e a baixa a

eficiência de recuperação do ciclone. Temperaturas de entrada que correspondeu aos melhores rendimentos (50-70%) foi de 160⁰C “inlet” e variação de saída (75 – 85⁰C) “outlet”. Temperaturas de secagem inferiores a 160⁰C (em torno de 110⁰C) geraram produtos úmidos que aderiram à parede da câmara de secagem e ciclone. A temperatura de entrada de 160⁰C também foi escolhida para investigar os efeitos em misturas de maltodextrina e goma arábica sobre as propriedades dos produtos secos por pulverização em estudos relatados por (FERNANDES et al, 2008;. SOUZA et al, 2008).

Figura 5: Análise morfológica - MEV – das microestruturas obtidas após secagem em Spray Dryer: após encapsulamento do material de núcleo: Fig.5A (LCC Natural), Fig. 5B (LCC Técnico) Fig.5C (Cardanol), Fig. 5D (Cardol), ampliação em 5000X.

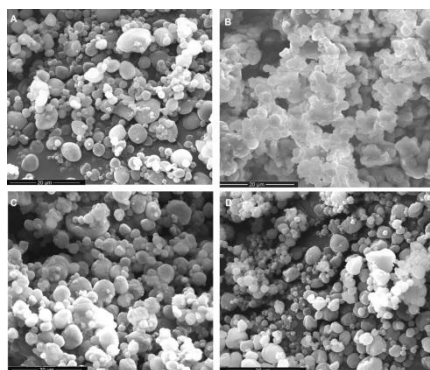
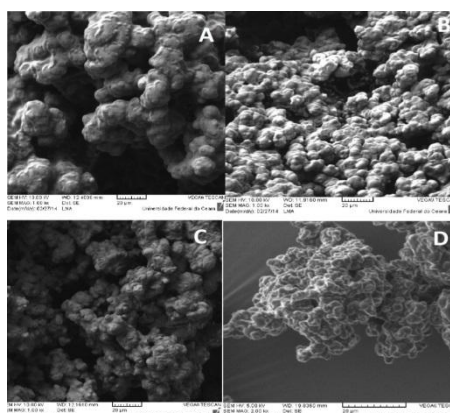


Figura 6: Análise morfológica das microestruturas de MEV de pós produzidos após encapsulamento na concentração 2:1 material de recheio e bioativos: LCC Natural (A), LCC Técnico (B), Cardanol (C), Cardol (D).



4.2. Teste de atividade larvídica sobre *Aedes aegypti* (antes do encapsulamento):

Os fenóis são substâncias que entre diversas propriedades biológicas como, por exemplo, antioxidantes, bactericidas, mostram-se também ativos como atividade larvicida (CRAVEIRO, 2003). De acordo com (LOMONACO et al., 2009) o LCC técnico e seus constituintes principais atuam como agentes larvicidas contra o *Aedes aegypti*. Com base nesses resultados, foram testadas a atividade larvicida contra larvas do vetor transmissor da dengue o LCC Técnico e seus principais constituintes (cardanol, cardol), LCC Natural antes e após o encapsulamento em soluções de galactomanana. Amostras apresentando valores de $CL_{50} < 100$ ppm são consideradas ativas (CHANG et al., 2008) e constituem-se em fortes candidatas ao combate do mosquito. A Tabela 1 apresenta resultados para a atividade larvicida realizados para o LCC Técnico e seus constituintes bem como para o LCC Natural.

Tabela 1: CL_{50} para os compostos testados antes do encapsulamento.

Produto	CL_{50} (ppm)	CL_{50} (ppm)
LCC Técnico	57,28 ± 0,53	51,02 ± 0,62
LCC Natural	15,00 ± 0,11	-
Cardol insaturado	9,93 ± 0,13	14,20 ± 0,62
Cardanol insaturado	22,10 ± 0,05	28,90 ± 0,36

Observa-se que em todos os testes ocorreu atividade larvicida com CL_{50} menores que 100 ppm. O LCC Técnico apresentou concentrações letais maiores comparados aos seus constituintes. Os valores de CL_{50} obtidos para o cardol insaturado e cardanol insaturado nos ensaios realizados neste trabalho estão compatíveis com os resultados observados por (LOMONACO, 2009). Em nossos ensaios houve uma redução nos valores da faixa de concentração utilizada, (2 ppm – 40 ppm) já LOMONACO utilizou variação entre (2 ppm – 400 ppm). Uma característica que é importante salientar é que o grau de insaturações da cadeia lateral presente nos constituintes do LCC Técnico (cardanol e cardol) tornam estes mais eficazes para atuar como larvicida contra as larvas do mosquito da dengue.

Os resultados de CL_{50} observados para o LCC natural mostrou-se menor que o observado para o cardanol. Esta diferença esta associada à presença do constituinte majoritário que é o ácido anacárdico bastante atuante como antissépticos e vermífugos (MAZZETTO, 2009). Embora este valor seja significativo e relevante, neste projeto foi dada maior importância ao LCC Técnico e seus constiuintes, uma vez que nossos objetivos compete no sentido de gerar novos produtos a partir de um subproduto (biomassa) abundante no Estado obtido do processamento das castanhas de caju.

4.3. Teste de atividade larvicida sobre *Aedes aegypti* (após encapsulamento): Os ensaios de laboratório dos produtos após encapsulamento foram realizados no laboratório do NUVET (Núcleo de Controle de Vetores da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará) em setembro - novembro de 2014. Todos os bioprodutos foram previamente pesados em

diferentes concentrações (0,1, 0,2, 0,3 e 0,6) gramas para um volume final de 100 mL água destilada. Utilizou-se em cada bioensaio 20 larvas de 3º estágio, realizados em triplicata, e leitura de mortalidade por 3 dias (WHO 2006) A solução de controle foi realizada utilizando pyriproxyfen na formulação granulada (gentilmente cedido pelo NUVET) mantendo as mesmas concentrações em água desclorada para um volume final de 100 mL. Utilizou-se também como leitura de branco soluções de materiais de parede (galactomanana e maltodextrina) nas mesmas concentrações, porém não ocorreu mortalidade durante todo o período de observação. A Tabela 2 apresenta os resultados obtidos para o CL₅₀ obtidos através da análise Probit - Finney.

Tabela 2: Resultados obtidos nos ensaios de laboratório. CL₅₀ (Método Análise Probit – Finney) dos bioprodutos encapsulados - concentrações entre (0,1 – 0,6 g/100 mL).

Produtos	Mortalidade CL ₅₀ (ppm)	
	Após 24 horas	Após 72 horas
Cardanol	10,5 ± 0,16	1,29 ± 0,06
Cardol	7,64 ± 0,19	1,27 ± 0,21
LCC Técnico	12,8 ± 0,14	1,98 ± 0,19
LCC Natural	2,22 ± 0,06	0,435 ± 1,7
Controle: Pyriproxyfen (IGR)	56,20 ± 0,94	1,68 ± 0,20
Galactomanana /	-	-
Maltodextrina		

Técnico apresentaram concentrações CL₅₀ maiores em todos os ensaios nas primeiras 24 horas em comparação às concentrações e efeito de mortalidade observado para o material encapsulado com o cardol e LCC Natural, sendo observado para este último, mortalidade para mais de 70% das larvas. Após 72 horas, observou-se em todos os ensaios resultados mais satisfatórios de atividade larvicida, sendo entre os compostos bioativos encapsulados resultado melhor para o LCC natural. O aumento da concentração de 0,10 gramas para 0,60 gramas, como era esperado, influenciou no aumento e eficácia da atividade larvicida, não houve precipitação de material em nenhum dos ensaios, Tabela 3. Após 72 horas, todos os ensaios realizados mostraram atividade larvicida com mais de 90% de mortalidade das larvas, concordando os resultados obtidos nos ensaios antes do encapsulamento. Esses resultados contribuem para a realização de novos ensaios futuros em maior escala e a definição da quantidade mínima necessária para causar resposta larvicida. Os resultados para os produtos encapsulados mostraram boa atividade larvicida podendo vir a ser um novo material a ser utilizado no combate / controle contra larvas do *Aedes aegypti*.

Conclusão

A utilização do Líquido da Casca da Castanha do Caju e seus principais constituintes, mostraram uma excelente alternativa no uso de compostos fenólicos de origem natural como matérias-primas na formulação de novos produtos da química fina. Os resultados publicados anteriormente por (LOMONACO, 2009) sobre o LCC técnico e seus constituintes sobre larvas do *Aedes aegypti* serviram de base para aquisição de

novos bioprodutos com efetiva atividade larvívica através do uso de galactomananas derivada de sementes de *Adenanthura pavonina*, semente leguminosa, bastante abundante no Estado do Ceará e de fácil obtenção, através da preparação de soluções com concentrações pré estabelecidas (0,5 – 2.0% m/v) e encapsulamento na proporção 10:1 (material de parede e bioativo) de novos produtos derivados do LCC e seus principais constituintes bem como funcionalização e aplicação do LCC natural. Os resultados obtidos dos ensaios com larvas de 3º estágio do *Aedes aegypti* realizados em laboratório mostraram que as novas estruturas encapsuladas derivadas do LCC Técnico e seus constituintes principais (cardol e cardanol), LCC Natural, apresentaram bons índices de CL_{50} mostrando valores menores que 100 ppm ($CL_{50} < 100$) índice considerado pela OMS satisfatório como larvívicas, podendo estes bioprodutos encapsulados virem a ser utilizados com potencial biolarvívicas frente às larvas do *Aedes aegypti*, sendo um forte aliado ao desenvolvimento sustentável.

Referências

- Alen MMF, Schols D. Dengue virus entry as target for antiviral therapy. *J Trop Med* (ID 628475):1-13, 2012
- Bhatt S, Gething P.W, Brady O. J. The global distribution and burden of dengue. *Nature*, 496: 504–07, 2013.
- Chang, S.T.; Cheng, S.S.; Huang, C.G.; Chen, W.J.; Kuo, Y.H. Larvicidal activity of tectoquinone isolated from red heartwood-type *Cryptomeria japonica* against two mosquito species. *Bioresour. Technol.* 99, 3617-3622, 2008
- Craveiro, A. A.; Carvalho, A.F.U.; Melo, V.M.M.; Machado, M.I.L.; Bantim, M.B.; Rabelo, E.F. Larvicidal Activity of the Essential Oil from *Lippia sidoides* Cham. Against *Aedes aegypti* Linn. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 98 (40), 569-572, 2003.
- Delatte H, Desvars A, Bouetard A. Blood-feeding behavior of *Aedes albopictus*, a vector of Chikungunya on La Reunion. *Vector Borne Zoonot Dis* (10), 249–58, 2010.
- ECDC. Consultation on mosquito-borne disease transmission risk in Europe. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2011.
- F. Schaffner; J.M. Medlock; K.M. Hansford1 , V. Versteirt , B. Cull , H. Kampen , D. Fontenill , G. Hendrickx , H. Zeller. An entomological review of invasive mosquitoes in Europe *Entomological Research*, Page 1 – 27, 2015.
- Fernandes, L.P.,Turatti, I.C.C., Lopes, N.P., Ferreira, J.C.,Candido,R.C., Oliveira, W.P. Volatile retention and antifungal properties of spray-dried microparticles of *Lippia sidoides* essential oil. *Dry. Technol.* 26, 1534–1542, 2008.
- Fundação Nacional de Saúde – FUNASA, Dengue Manual para Pessoal de Combate ao Vetor – Manual de Normas Técnicas, Brasília, Abril de 2012.
- Gubler, D.J. The changing epidemiology of yellow fever and dengue, 1900 to 2003: full circle? *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.* 27, 319–330, 2004.
- Gubler DJ. Dengue, urbanization and globalization: the unholy trinity of the 21st century. *Trop Med Health.*; 39, 3-11.2011.
- Instituto Butantã Disponível em:
<http://g1.globo.com/bemestar/noticia/2013/10/butantan-recruta-50-voluntarios-para-testar-vacina-nacional-da-dengue.html>> Acesso em março de 2014.

- Instituto Butantã Disponível em:
<<http://g1.globo.com/bemestar/dengue/noticia/2015/03/vacina-contradengue-pode-sair-em-2016-veja-como-estao-pesquisas.html>>, acesso em abril de 2015.
- Lima EP; Fonseca Goulart MO; Albuquerque MR. Série Histórica da Dengue e do *Aedes aegypti* no Ceará. Rev Bras Promoc Saude, Fortaleza, 26(3): 340-348, 2013.
- Lomonaco, D.; Santiago, G. M. P.; Ferreira, Y. S.; Arriaga, A. M. C.; Mazzetto, S. E.; Mele, G.; Vasapollo, G. Study of technical CNSL and its main components as new green larvicides. Green Chem, 11, 31-33, 2009.
- Mazzetto, S. E.; Lomonaco, D.; Melle, G., Óleo da castanha de caju: oportunidades e desafios no contexto do desenvolvimento e sustentabilidade industrial, **Química. Nova**, São Paulo, **32 (3)**, 732-741, 2009.
- Ministério da Saúde. Saúde divulga novo mapa de infestação pelo mosquito da dengue e lança campanha nacional de combate à doença, Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=11839> Acesso em: Agosto de 2013.
- Monath, TP. Dengue: the risk to developed and developing countries. Proc. Nati. Acad. Sci. 91, 2395-2400, 1994.
- OMS - Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever (background of disease, transmission, history, description of the data; trends, conclusions, tables). In: report on global surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases, Geneva, 2009. Disponível, em: <<http://www.who.int/surveillance>> Acesso em: Março de 2012.
- Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. Informe Semanal dengue. Semana Epidemiológica 01 a 50. Fortaleza; 2011.
- Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Aspectos Clínicos da Infecção pelo Vírus da Dengue. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/kitdengue/aspectosclinicos/livreto_aspectosclinicos.pdf>. Acesso em agosto de 2014.
- Silva H.H.G, Silva I.G. Estudos do ciclo evolutivo do *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera, Culicidae) a partir de ovos com quatro meses de estocagem em laboratório. Rev. Pat. Trop. 29, 95-100, 2000.
- Sootittantawat, A., Bigeard, F., Yoshi, H., Furuta, T., Ohkawara, M., Linko, P. Influence of emulsion and powder size on the stability of encapsulated Dlimonene by spray drying. Innovative Food Science and Emerging Technologies 6 (1), 107–114, 2005.
- Tauil PL. Urbanização e ecologia da dengue. Cad. Saúde Pública.17, 99-102, 2001
- Tonon, R.V., Grosso, C.R.F., Hubinger, M.D. Influence of emulsion composition and inlet air temperature on the microencapsulation of flaxseed oil by spraydrying. Food Research International 44 (1), 282–289, 2011.
- WHO: Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition. Geneva: World Health Organization.2010,Chapter 1. General consideration, acesso em agosto de 2012.
- World Health Organization (WHO). Geneva: Dengue transmission research in WHO Bulletin, 2012 Disponível em: <<http://apps.who.int/tdr/svc/news-events/news/dengue-transmission>> Acesso em abril de 2013.
- Wu X, Hong H, Yue J, Wu Y, Li X, Jiang L, et al. Inhibitory effect of small interfering RNA on dengue virus replication in mosquito cells. Virol Journal, (270):1-8. 2010

INQUÉRITO SORO-EPIDEMIOLÓGICO EM FORTALEZA APÓS A EPIDEMIA DE DENGUE DE 2012

Danielle Malta Lima¹, Camila de Lizier Mesquita Pires, Antonio Silva Lima Neto, Geziel Santos Sousa, Osmar José do Nascimento, Fernanda Montenegro de Carvalho Araújo, Maria Izabel Florindo Guedes, Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti, José Wellington de Oliveira Lima.

Resumo

O objetivo deste estudo foi avaliar a soroprevalência para dengue na cidade de Fortaleza (Ceará) e investigar a associação de soroprevalência com as variáveis gênero, idade e escolaridade. Este inquérito sorológico foi conduzido entre outubro de 2013 a abril de 2014, e entre os 940 indivíduos analisados, encontrou-se uma soroprevalência para dengue de 74,6%. Essa prevalência não estava associada ao gênero e idade, entretanto, apresentou uma associação estatística com os mais escolarizados, que pode estar associada a uma maior mobilidade. Portanto, após dezenove anos da realização do primeiro inquérito realizado em 1994, a soroprevalência na cidade de Fortaleza apresentou um aumento de 30,6%.

Palavras-chave: Vírus dengue; estudos soro-epidemiológicos; Epidemia.

Introdução

A dengue é uma doença febril aguda, transmitida ao homem através da picada de mosquitos do gênero *Aedes*, sendo os de maior importância em nível mundial, o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus* (HENCHAL; PUTNAK, 1990).

O Estado do Ceará apresenta casos notificados de dengue desde 1986 e as quatro maiores epidemias ocorreram nos anos de 1994, 2008, 2011 e 2012 (SESA, 2012). E, independentemente das estratégias utilizadas ou o uso de inseticidas, a dengue permanece crescente nos últimos 25 anos no estado (LIMA, et al 2013). Antes, as epidemias obedeciam um padrão cíclico a cada seis anos, mas a partir de 2008, esse intervalo foi reduzido para três anos (LIMA, et al 2013). Portanto, os inquéritos soro-epidemiológicos são estudos importantes e precisam ser realizados após a ocorrência de epidemias de grande magnitude. Pois, apresenta como principal finalidade, dimensionar o impacto desses eventos e verificar a prevalência da doença em questão, num dado momento. A soroprevalência da dengue encontrada nos diversos estudos têm variado entre 81% na cidade do Recife e apenas 11,9% em Belo Horizonte, em um inquérito realizado entre os anos 2006 e 2007 (PESSANHA et al, 2010). Em Fortaleza foi realizado apenas um inquérito soro-epidemiológico em 1994, após a epidemia ocasionada pelo vírus dengue-2 (DENV-2), quando se verificou uma soroprevalência de

¹ Danielle Malta Lima – Coordenadora do projeto, Biomédica, Doutora em Clínica Médica, Professora Titular da Universidade de Fortaleza. <Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4502946631413738>>.

44% (VASCONCELOS et al, 1998). Na ocasião, apenas o vírus dengue-1 (DENV1) e DENV2 haviam sido isolados no município (VASCONCELOS et al, 1998). Atualmente, após a circulação dos quatro sorotipos virais ao longo dos últimos 25 anos, a soroprevalência da dengue na população de Fortaleza é, portanto, desconhecida. Nos últimos seis anos ocorreram as três maiores epidemias do município, causadas por sorotipos diferentes: reintrodução do DENV-2 (2008); reintrodução do DENV-1 em 2011 e introdução do vírus dengue-4 (DENV-4) em 2012. Esta última foi a maior epidemia já registrada, com mais de 39.000 casos confirmados. Majoritariamente, de acordo com os isolamentos virais realizados pelo Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará (LACEN-CE), as infecções foram causadas pelo DENV-4, que pela primeira vez circulou com intensidade no município (SESA, 2012). Portanto, esse inquérito foi realizado imediatamente após esta epidemia e tem como finalidade principal verificar a soroprevalência da dengue em 2013-2014 na cidade de Fortaleza. Os resultados desse inquérito após dezenove anos da realização do primeiro, poderão embasar estratégias de enfrentamento de epidemias mais eficientes, com uma perspectiva de que haja redução dos casos graves e da letalidade.

Método

Este inquérito soro-epidemiológico foi realizado no município de Fortaleza-Ceará entre os meses de outubro de 2013 a abril de 2014.

A cidade de Fortaleza ocupa a quinta posição a nível nacional no que se refere à população e possui 119 bairros que se encontram distribuídos em 6 Secretarias Executivas Regionais (SER). Portanto, nesta pesquisa foi aplicado um questionário em uma população baseada em 2,5 milhões de habitantes e a amostragem sorteada foi calculada para estimar uma prevalência de 60%, com erro relativo de 10%, e intervalo de confiança de 95%.

Aleatoriamente foram sorteados 47 setores censitários do IBGE, que se constituem em polígonos espaciais, situados no perímetro urbano do município de Fortaleza. Em cada um deles foram colhidas 20 amostras em domicílios aleatoriamente sorteados pelo software Stata. No domicílio sorteado, o pesquisador preenchia um questionário do morador selecionado com informações sobre gênero, idade e grau de instrução, dentre outros. Após, as entrevistas foram coletadas 10 ml de sangue periférico deste indivíduo. As amostras de soro dos participantes foram submetidas à detecção inicial de IgG anti-dengue. As alíquotas de soro foram devidamente testadas em duplicatas pelo método de imunoenensaio enzimático qualitativo através do kit comercializado pela Virion\Serion® (Kit *SERION* ELISA classic Dengue IgG) para a detecção de anticorpos anti-IgG no soro dos indivíduos. O teste foi realizado seguindo todas as recomendações do fabricante e para tanto, alíquotas de cada soro foram homogeneizadas com DILB (Tampão de fosfato contendo proteína e Tween 20) disponível pelo fabricante e pronto para uso. As diluições foram realizadas em duplicatas e o teste foi realizado em uma placa de 96 poços contendo também os controles positivos e negativos fornecido pelo fabricante. A leitura foi realizada em uma densidade óptica (DO) de 405nm.

O processamento dos resultados e as análises foram realizadas em computador utilizando os softwares Epi Info®, Excel 5.0® e Stata®.

Por se tratar de um estudo envolvendo seres humanos, e de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Fortaleza sob o n. 443.949.

Resultados e Discussão

Nesta pesquisa foram coletadas 940 amostras de 47 setores censitários de três Regionais de Saúde do Município de Fortaleza. Dessas, 700 amostras foram positivas para IgG, 239 negativas e 1 inconclusiva (esta não foi considerada nas análises estatísticas). Diferentemente do estudo realizado em 1994, que os autores encontraram uma soroprevalência para dengue de 44% (Vasconcelos, et al, 1998), neste estudo foi de 74.6%, mostrando um aumento de 30.6% no intervalo desses 19 anos. Em um outro inquérito realizado entre junho de 2006 e março de 2007 em Belo Horizonte, os autores relataram uma baixa prevalência de 11,9% (Pessanha, et al, 2010).

Distribuição por Gênero, Faixa Etária, Escolaridade e Regional de Residência: A soroprevalência encontrada neste estudo foi de 74.6% (700 amostras positivas), acima do que foi estimado, refletindo provavelmente, entre outros fatores, a introdução do DENV-4. Com relação à distribuição dos soros positivos, 256 pertenciam ao gênero masculino (36,68%) e 442 ao gênero feminino (63,32%). Com relação ao gênero masculino, 256 (71,31%) amostras foram positivas, 103 (28,69%) foram negativas. E com relação ao gênero feminino, 442 (76,60%) amostras foram positivas, 135 (23,40%) foram negativas.

Com relação à distribuição por faixa etária, 160 estavam na faixa etária menor que 19 anos, 602 na faixa etária de 20 a 59 anos e 177 na faixa etária maior ou igual a 60 anos. Na faixa etária de menores de 19 anos, obtivemos os seguintes resultados: 94 amostras positivas, 66 amostras negativas. Na faixa etária entre 20 a 59 anos, obtivemos os seguintes resultados: 463 amostras positivas, 139 amostras negativas. Na faixa etária de indivíduos maior ou igual a 60 anos, 143 amostras foram positivas, 34 amostras negativas. Neste estudo a faixa etária (indivíduos com idade ≥ 40 anos) apresentou uma maior proporção de positividade. No estudo realizado por Vasconcelos, et al (1998) no primeiro inquérito realizado em Fortaleza, os autores relataram que não houve diferença da prevalência quanto ao gênero, faixa etária e escolaridade. Em um outro inquérito realizado na cidade de Belo Horizonte, os autores relataram não apresentar associação da positividade com gênero, idade, renda familiar e mudança de município nos últimos 10 anos (Pessanha, et al., 2010). Neste estudo, houve uma associação da positividade, que se manteve na análise multivariada, com relação a escolaridade (indivíduos com menos de 8 anos de estudo) apareceu como um fator de proteção (Figura 1).

Figura 1. Distribuição da sorologia para dengue por escolaridade.

Escolaridade	Positiva (%)	Negativa (%)	Total
Analfabeto	16 (80%)	4 (20%)	20 (100%)
Fundamental	328 (71 %)	136 (29%)	464 (100%)
Médio	257 (76%)	73 (24%)	340 (100%)
Superior	97(80%)	25 (20%)	122 (100%)
Total	698 (75%)	238 (25%)	936 (100%)

Com relação aos 29 bairros das 940 amostras que foram coletadas, a regional que apresentou uma maior prevalência foi a Regional III. Este dado está sendo investigado, para saber quais foram os fatores que contribuíram para esse aumento (Figura 2).

Figura 2. Distribuição da sorologia para dengue por regional.

Regional	Positiva (%)	Negativa (%)	Total
Regional III	403 (81%)	97 (19%)	500 (100%)
Regional IV	42 (70 %)	18 (30%)	60 (100%)
Regional VI	255 (67%)	124 (33%)	379(100%)
TOTAL	700 (75%)	239 (25%)	939(100%)

Neste estudo foi considerado um fator de risco morar na regional III e a soroprevalência de quase 75% está entre as mais altas já encontradas em inquéritos realizados em capitais brasileiras. Isso pode ser devido, a uma maior exposição da população aos quatro sorotipos do vírus em um curto período de tempo. Portanto, com os dados dessa pesquisa, podemos sugerir uma reorientação das ações assistenciais, de vigilância da doença e de controle vetorial com a utilização de estratégias para a intensificação com uso de borrifação, principalmente na Regional III, que foi a regional que apresentou uma maior prevalência.

Considerações finais

Podemos destacar:A prevalência encontrada foi muito elevada;A Regional III foi a que apresentou um maior número de positividade, isso pode até justificar a epidemia que ocorreu depois na Regional VI.

Os dados deste estudo revelam uma maior prevalência entre os mais escolarizados, que pode estar associada com mais de um local de exposição prolongada como o ambiente de trabalho e o domicílio. Comprovadamente os menos escolarizados têm menor mobilidade, mas, está hipótese está sendo investigada em uma análise mais detalhada.

Por fim, apesar de termos identificado uma alta soroprevalência, esse ainda é um dado insuficiente para uma correta estimativa de susceptibilidade nos diferentes agregados populacionais. Para tanto, se faz necessária a determinação dos sorotipos responsáveis pela infecção (dados não apresentados, em fase de preparação), para nos apresentar uma aproximação das taxas de ataque de cada sorotipo ao longo dos anos, permitindo prever o comportamento e a dinâmica nos próximos anos.

Referências

BARRETO ML, TEIXEIRA MG. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. Estudos Avançados. 2008; 22(64):53-72.
BRASIL. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: criança / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília – 1. ed.: Ministério da Saúde, 2011.

CEARÁ. Secretaria da Saúde (SESA). Coordenadoria de Promoção e Proteção à Saúde / Núcleo de Vigilância Epidemiológica Informe Epidemiológico. Dengue. Página 1 – 14, 2012.

CHAO D.L., HALSTEAD S.B., HALLORAN M.E., LONGINI JR I.M. Controlling Dengue with vaccines in Thailand. PLoS Negl Trop Dis 6: e1876, 2011.

CUNHA RV, MIAGOSTOVICH MP, PETROLA Z, ARAÚJO ESM, CORTEZ D, POMBO V, et al. Retrospective study on dengue in Fortaleza, state of Ceará, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1998;93(2):155–59

HENCHAL E. A. & PUTNAK R. The dengue viruses. Clinical Microbiology Reviews 3: 376-396, 1990.

PESSANHA JEM, CAIAFFA WT, KROON EG, PROIETTI FA. Dengue em três distritos sanitários de Belo Horizonte, Brasil: inquérito soro-epidemiológico de base populacional, 2006 a 2007. Rev Panam Salud Publica, 27(4):252–8, 2010.

LIMA EP, OLIVEIRA FILHO AM, LIMA JWO, RAMOS JÚNIOR AM, CAVALCANTE LPG, Pontes RJS. Resistência do *Aedes aegypti* ao Temefós em Municípios do Estado do Ceará. Rev Soc Bras Medicina Tropical, 39(3):259-63, 2006.

LIMA E P; GOULART M.O. F.; ALBUQUERQUE M.R.; VICTOR F. M.; PINTO N. B. Série histórica da dengue e do *Aedes aegypti* no Ceará. Revista Brasileira em Promoção da Saúde, vol. 26, 3, pp. 340-348, 2013.

MURREL S., WU S.C., BUTLER M. Review of dengue virus and the development of a vaccine. Biotechnology Advances 29 239-247, 2011.

VASCONCELOS P.F.C, JOSÉ W.O.L, AMÉLIA P.A. TRAVASSOS DA ROSA, MARIA J. TIMBÓ, ELIZABETH S. TRAVASSOS DA ROSA, HASCALON R. LIMA, SUELI G. RODRIGUES E JORGE F. S. TRAVASSOS DA ROSA. Epidemia de dengue em Fortaleza, Ceará: inquérito soro-epidemiológico aleatório. Rev. Saúde Pública. 32 (5): 447-54, 1998.

VASCONCELOS PFC; LIMA JWO; RAPOSO ML; RODRIGUES SG; TRAVASSOS DA ROSA JFS, AMORIM SMC. Inquérito soro-epidemiológico na Ilha de São Luís durante epidemia de dengue no Maranhão. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 32:171-179, 1999.

CUIDADO FARMACÊUTICO PARA AS REDES DE ATENÇÃO À SAÚDE NO CEARÁ: CAPACITAÇÃO DE RECURSOS HUMANOS E APLICAÇÃO

Marta Maria Fonteles¹, Nívia Tavares², Bianca Coelho², Paulo Yuri Firmino¹, Gerardo Alves², Bruna Cristina Martins¹, Alessandra Nunes¹, Bruna Oliveira¹, Pablo Stefan², Regis Gomes², Yana Brena Silva², Ingrid Freire², Henry Pablo Reis¹, Vanessa Vieira¹, Ângela Ponciano¹, Ana Cláudia Passos¹, Ana Rachel Freitas², Alisson Meneses², Mirian Monteiro¹, Nirla Romero¹, Luzia Izabel Mesquita¹, Valeska Queiroz³, Tiago Moura³, Eudiana Francelino¹, Renata Alves¹, Ana Paula Maciel², Ana Kellen Mota¹, Ana Paula Gondim¹.

Resumo

O presente trabalho objetivou descrever a primeira experiência vivenciada por farmacêuticos na implantação da “Formação Continuada para o Cuidado Farmacêutico nas Unidades de Atenção Primária à Saúde (UAPS) e Atenção Psicossocial do município de Fortaleza”. Essa formação visou implantar o serviço de cuidados farmacêuticos na rede de atenção à saúde do município de Fortaleza (Ceará), realizado pelo farmacêutico, em pacientes-alvo definido pelas linhas de cuidado (tuberculose, hanseníase, doenças cardiovasculares, diabetes, saúde mental, materno infantil e asma), referenciados pela equipe multiprofissional das unidades de saúde. O curso foi realizado no período de outubro de 2013 a abril de 2014 e teve, dentre os objetivos de aprendizagem, o de: 1. Enfocar o papel da Assistência Farmacêutica na UAPS e nos Centros de Atenção Psicossocial (CAPS); 2. Compreender os conceitos de cuidado farmacêutico na prática clínica; 3. Identificar, prevenir e resolver problemas relacionados aos medicamentos (PRM) e, 4. Treinar a comunicação entre farmacêutico-paciente, farmacêutico-família, farmacêutico-comunidade e farmacêutico-equipe multiprofissional de saúde. Os conteúdos do plano de ensino foram abordados utilizando métodos como apresentação expositiva / dialogada / discussão de casos e situação-problema, e técnica do *role playing*, com simulações. Em março/abril de 2014 foram enviados relatórios de atividades clínicas e assistenciais realizadas pelos farmacêuticos, contendo indicadores, dos quais foram retirados os resultados da aplicação do cuidado farmacêutico nas UAPS e CAPS. Em adição, entrevistas foram feitas para os farmacêuticos participantes do curso, em seus ambientes laborais, para identificar as dificuldades e facilidades relacionadas à construção da rotina para implantação do serviço de cuidado farmacêutico. O curso de formação continuada possibilitou a capacitação de 40 farmacêuticos. Das 26 unidades de saúde, somente nove realizaram atividades relacionadas ao cuidado farmacêutico a pacientes, destacando-se as visitas domiciliares e o acompanhamento farmacoterapêutico, que foi realizado em maior número de atendimento nas UAPS. Das 375 intervenções farmacêuticas feitas a

¹ Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia; ² Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, Assistência Farmacêutica; ³ Hospitais Universitários, Universidade Federal do Ceará

partir dos PRM identificados, a maioria foi classificada como medidas sobre a ‘educação do paciente’, seguida de medidas sobre a ‘quantidade de medicamento’ e sobre a ‘estratégia farmacológica’. As intervenções foram direcionadas, na maior parte dos casos, aos próprios pacientes e aos médicos. Os farmacêuticos capacitados realizaram um total de 42 palestras à comunidade e/ou grupos de pacientes no território das seguintes Secretarias Regionais: II (15); III (13); e IV (14). Em conclusão, o curso viabilizou o conhecimento, sensibilização e análise crítica para o desenvolvimento de atividades clínicas do farmacêutico nas unidades de atenção à saúde, contudo um esforço conjunto da tríade gestão-formação-infraestrutura deve ser atentado de forma a propiciar, efetivamente, a inserção do farmacêutico no processo de cuidado do paciente e sua integração com a equipe multiprofissional.

Palavras-chave: Cuidado Farmacêutico; Atenção Primária; Formação Continuada.

Introdução

O processo de inserção dos profissionais de saúde no Sistema Único de Saúde (SUS) tem variado desde a sua criação. Muitas vezes, essa variação sofre influência dos gestores, das instituições de ensino, dos docentes, consequentemente os discentes são penalizados por não garantir uma formação plena e efetiva nas unidades de atenção primária à saúde (BRASIL, 1990; CARVALHO; CECCIM, 2003).

A atuação do farmacêutico no SUS tem se destacado por sua performance em garantir o acesso aos medicamentos, sendo consolidada na assistência farmacêutica, através da formulação de política de medicamentos, implementada a partir da Lei nº 8.080, em 1990. Nesse contexto, a Assistência Farmacêutica pode ser definida como “Grupo de atividades relacionadas com o medicamento, destinadas a apoiar as ações de saúde demandadas por uma comunidade. Envolvem o abastecimento de medicamentos em todas e em cada uma de suas etapas constitutivas, a conservação e controle de qualidade, a segurança e a eficácia terapêutica dos medicamentos, o acompanhamento e a avaliação da utilização, a obtenção e a difusão de informação sobre medicamentos e a educação permanente dos profissionais de saúde, do paciente e da comunidade, para assegurar o uso racional de medicamentos” (BRASIL, 1998).

Recentemente, em 2011, com a publicação do Decreto nº 7508 que regulamenta o SUS, e que dispõe sobre o acesso universal e igualitário à assistência farmacêutica, pressupõe-se que o usuário deve estar assistido por ações e serviços de saúde do SUS, que o medicamento seja prescrito por profissional de saúde, estando a prescrição em conformidade com a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e com os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, ou com a relação específica complementar estadual, distrital ou municipal de medicamentos, e que se disponibilize a dispensação de medicamentos (BRASIL, 2011). Essa assistência contempla a atenção farmacêutica, reforça e dinamiza a organização do SUS, e consolida vínculos entre os serviços e a população, além de contribuir para a universalização do acesso e a integralidade das ações (PROVIN et al, 2010).

Nos últimos anos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Federação Internacional de Farmacêuticos tem estimulado uma maior participação do farmacêutico na saúde pública (WILLIAM et al., 2007). Pesquisas realizadas em vários países demonstram que

a participação do farmacêutico na equipe multiprofissional, tem trazido resultados positivos no controle de doenças, reduzindo custos, melhorando as prescrições, controlando a possibilidade de reações adversas e interações medicamentosas, bem como promovendo maior adesão ao tratamento (GARÇÃO et al., 2002; CARTER et al., 2005; CASTRO et al., 2006; LEE et al., 2006; LYRA Jr et al., 2007). De fato, através do acompanhamento farmacoterapêutico, imprescindível no exercício da atenção farmacêutica, que é uma nova abordagem do âmbito farmacêutico, os problemas relacionados aos medicamentos podem ser detectados, prevenidos e resolvidos. Também, a eficácia/efetividade das intervenções farmacêuticas tem sido avaliada através de medidas de desfechos clínicos, tais como, alcance das metas terapêuticas e prevenção de futuras complicações (CASTRO et al., 2006; LEE et al., 2006; DE SOUZA et al., 2007).

Em consequência dos benefícios demonstrados com a participação do farmacêutico em nível assistencial e clínico, o cuidado farmacêutico para grupos de pacientes/usuários especiais, especialmente na rede básica do SUS, foi incluída na Agenda Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação para Saúde (BRASIL, 2005). A inserção da atenção farmacêutica junto ao processo de cuidados de saúde resultou como uma das metas da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, conforme registrado na Resolução nº 338/2004 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2004).

Neste cenário, e acompanhando as inovações e avanços na área farmacêutica, este trabalho teve como objetivo descrever a primeira experiência vivenciada por farmacêuticos na implantação da “Formação Continuada para o Cuidado Farmacêutico nas Unidades de Atenção Primária à Saúde e Atenção Psicossocial do município de Fortaleza”. Essa formação visou implantar o serviço de cuidados farmacêuticos na rede de atenção à saúde do município de Fortaleza, realizado pelo farmacêutico, em pacientes-alvo com linhas de cuidado específicas, referenciados pela equipe multiprofissional das unidades de saúde.

Materiais e Métodos

Trata-se de um relato de experiência dos farmacêuticos na organização e implantação da “Formação Continuada para o Cuidado Farmacêutico nas Unidades de Atenção Primária à Saúde (UAPS) e Atenção Psicossocial do município de Fortaleza” para acompanhamento farmacoterapêutico aos usuários inseridos pelas linhas de cuidado (tuberculose, hanseníase, doenças cardiovasculares, diabetes, saúde mental, materno infantil e asma) que integra a rede SUS do Município de Fortaleza, Ceará, realizado de outubro de 2013 a abril de 2014. O curso de formação faz parte dos objetivos traçados em um projeto maior intitulado Cuidado Farmacêutico para as Redes de Atenção à Saúde no Ceará: Proposta de um Modelo Integrado.

De acordo com a proposta inicial, a formação desses farmacêuticos destinou-se a determinadas UAPS do município de Fortaleza. Essas UAPS são constituídas por profissionais de diferentes especialidades médicas como: ginecologia, pediatria, cardiologia, clínico geral, endocrinologia e, além de possuir atendimento odontológico e nutricional, há também o acolhimento realizado pela enfermagem. A dispensação de medicamento é realizada na farmácia da própria Unidade, que atende uma demanda elevada de pacientes, visto que há o atendimento dos seguintes programas estratégicos

do SUS: Saúde da Mulher, Hipertensão, Diabetes e Doenças Sexualmente Transmissíveis, os quais totalizam 31 UAPS do total de 92 das 06 Secretarias Executivas, para implantação do projeto piloto:

UAPS Floresta (SER I); UAPS George Benevides (SER III); UAPS Pedro Celestino (SERV); UAPS Carlos Ribeiro (SER I); UAPS Fernandes Távora (SER III); UAPS Argeu Herbster (SERV); UAPS Casemiro Filho (SER I); UAPS Policlínica Nascente (SERVI); UAPS César Cals (SERVI); UAPS Rebouças Macambira (SER I); UAPS Roberto Bruno (SERVI); UAPS Melo Jaborandi (SERVI); UAPS Frei Tito (SER II); UAPS Oliveira Pombo (SERVI); UAPS Edmar Fujita (SERVI); UAPS Flávio Marcílio (SER II); UAPS Filgueiras Lima (SERVI); UAPS Alarico Leite (SERVI); UAPS Irmã Hercília (SER II); UAPS José Paracampos (SERV); UAPS Messejana (SERVI); UAPS Rigoberto Romero (SER II); UAPS Edmilson Pinheiro (SERV); UAPS Terezinha Parente (SERVI); UAPS Anastácio Magalhães (SER III); UAPS Fernando Diógenes (SERV); UAPS Evandro Ayres (SERVI); UAPS Waldemar de Alcântara (SER III); UAPS Maciel de Brito (SERV); UAPS Meton de Alencar (SER III); UAPS Zélia Correia (SERV).

Também foram inseridos os 14 Centros de Atenção Psicossociais (CAPS), que são unidades de atenção especializada constituída por profissional médico, com especialidade em psiquiatria, enfermeiros, terapeutas ocupacionais, psicólogos e assistentes sociais. A dispensação de medicamento é realizada na farmácia do próprio CAPS, com exceção dos pacientes atendidos nos CAPS AD e Infantil da SER III, que são referenciados para o CAPS Geral, pois geograficamente estão localizados muito próximos.

A formação, propriamente dita, foi elaborada por professores do curso de Farmácia, da Universidade Federal do Ceará, integrantes do Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM). O público-alvo foi farmacêuticos atuantes nas UAPS e nos CAPS do município de Fortaleza. Com o intuito de sensibilizar esses profissionais para a prestação de serviços farmacêuticos clínicos, e para o alcance de melhores resultados de saúde e de qualidade de vida dos pacientes, família e comunidade, foram considerados os seguintes objetivos de aprendizagem:

1. Apresentar as bases políticas e conceituais da Assistência Farmacêutica no Brasil;
2. Enfocar o papel da Assistência Farmacêutica na APS pontuando os principais desafios e fatores críticos;
3. Compreender os conceitos de cuidado farmacêutico na prática clínica;
4. Identificar, prevenir e resolver problemas relacionados aos medicamentos;
5. Treinar a comunicação entre farmacêutico-paciente, farmacêutico-família, farmacêutico-comunidade e farmacêutico-equipe multiprofissional de saúde;
6. Abordar técnicas de manejo para grupos específicos de pacientes e,
7. Contextualizar ações de Vigilância Sanitária ao cenário da APS.

Os conteúdos selecionados para a composição do plano de ensino foram organizados em cinco unidades, abordando respectivamente: Políticas de Saúde e Assistência Farmacêutica; O papel do farmacêutico nos processos de Assistência à Saúde; Cuidado Farmacêutico na Prática Clínica; Gestão Integral do Cuidado Farmacêutico em Saúde e Olhar sanitário sobre Farmácia em Unidades de Saúde (Quadro 1).

Quadro 1. Capacitação dos profissionais envolvidos no processo de cuidado farmacêutico

TEMA	OBJETIVOS	MÉTODO	FORMAÇÃO DOS PALESTRANTES
Políticas de Saúde e Assistência Farmacêutica	Contextualizar os objetivos do curso às necessidades da Assistência Farmacêutica do município de Fortaleza	Expositiva / Dialogada	Farmacêutico / Doutor / Professor Universitário
O papel do farmacêutico nos processos de assistência à saúde	Aproximar os farmacêuticos da nova formação em saúde voltada à Atenção Primária (paciente-família-comunidade)	Leitura em grupo e discussão do artigo Serviços Farmacêuticos na Atenção primária à Saúde (PINHEIRO, 2010)	Farmacêutico / Doutor/ Professor Universitário
Cuidado Farmacêutico na Prática Clínica	Compreender os conceitos de cuidado farmacêutico na prática clínica	Expositiva / Dialogada	Farmacêutico / Doutor/ Professor Universitário
Os macrocomponentes da Atenção Farmacêutica e Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM)	Identificar os componentes da Atenção Farmacêutica / Identificar, prevenir e resolver PRM	Expositiva / dialogada / Discussão de casos	Farmacêutico / Doutor
Aspectos técnicos e comportamentais do processo de comunicação farmacêutico-usuário: dinamização	Simular cenário de cuidado farmacêutico / Treinar habilidade de comunicação do farmacêutico	Expositiva / Dinamização (Técnica Role Playing)	Farmacêutico / Doutor/ Professor Universitário
Bases da Semiologia aplicada à Farmácia	Expor os conceitos de semiologia	Expositiva / Dialogada / Discussão de casos	Farmacêutico / Especialista
Semiologia aplicada à Farmácia: princípios, documentação e registro	Estimular a coleta e interpretação de sinais clínicos de pacientes	Expositiva / Dialogada	Farmacêutico / Doutor/ Professor Universitário
Gestão Integral do Cuidado Farmacêutico em saúde – Hipertensão	Abordar técnicas de manejo para o paciente hipertenso	Método clínico centrado no paciente / Práticas clínicas em Hipertensão	Farmacêutico / Mestre
Gestão Integral do Cuidado Farmacêutico em saúde - Diabetes mellitus	Abordar técnicas de manejo para o paciente diabético	Método clínico centrado no paciente / Práticas clínicas em Diabetes mellitus	Farmacêutico / Especialista
Gestão Integral do Cuidado Farmacêutico em saúde - Asma	Abordar técnicas de manejo para o paciente asmático	Método clínico centrado no paciente / Práticas clínicas em asma	Farmacêutico / Mestre
Gestão Integral do Cuidado Farmacêutico em Saúde Mental	Abordar técnicas de manejo para o paciente atendido nos Centros de Apoio Psicossocial (CAPS)	Método clínico centrado no paciente / Práticas clínicas em Saúde Mental	Farmacêutico / Especialista Médico / Especialista
Gestão Integral do Cuidado Farmacêutico em Saúde Materno-Infantil	Abordar técnicas de manejo para a paciente gestante e lactante / pacientes pediátricos	Método clínico centrado no paciente / Práticas clínicas em ambiente materno-infantil	Farmacêutico / Mestre
Gestão Integral do Cuidado Farmacêutico em saúde	Abordar técnicas de manejo para o paciente hanseniano	Método clínico centrado no paciente / Práticas clínicas em	Farmacêutico / Especialista

Pesquisa para o SUS Ceará - 4

Hanseníase			
Gestão Integral do Cuidado Farmacêutico em saúde	Abordar técnicas de manejo para o paciente tuberculoso	Método clínico centrado no paciente / Práticas clínicas em Tuberculose	Farmacêutico / Especialista
O olhar sanitário sobre Farmácia em Unidades de Saúde	Contextualizar conceitos de vigilância sanitária no cenário da Atenção Primária à Saúde	Expositiva / Dialogada	Farmacêutico / Especialista

Foram utilizadas estratégias pedagógicas teóricas e práticas. As teóricas contemplaram metodologias expositivas e dialogadas, já as práticas envolveram a aplicação do *Role Playing* (simulação de atendimento ao paciente) e resolução de casos clínicos e situações-problema. A carga-horária total do curso foi de 44 horas, na modalidade presencial, e a avaliação ocorreu por meio da seleção de três casos apresentados através de relatórios. Todos os palestrantes eram atuantes dos cenários da APS e AP, sendo farmacêuticos e médicos.

Após a formação presencial realizada, os farmacêuticos foram orientados a iniciar as atividades de cuidado farmacêutico em seus respectivos locais de trabalho, seguindo a metodologia Dáder para acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes (Machuca *et al.*, 2003) e suas etapas, a seguir: 1 oferta do serviço; 2 entrevista inicial; 3 estado de situação; 4 fase de estudo; 5 avaliação global; 6 intervenção farmacêutica e, 7 avaliação dos resultados.

Os pacientes-alvo, prioritariamente, foram aqueles que, durante o atendimento ou dispensação, foram caracterizados: a) pelo *médico* da UAPS, por não cumprir as metas terapêuticas traçadas e/ou pela existência de fatores de risco; b) pela *enfermeira*, quando da existência de paciente/usuário de difícil controle e com problemas de adesão ao tratamento e, c) pelo *farmacêutico* responsável pela Farmácia de dispensação da UAPS ou CAPS como pacientes/usuários que necessitem de educação sobre a farmacoterapia proposta e/ou forem considerados pacientes polimedicados. A partir da identificação desses critérios, os pacientes/usuários foram referenciados ao serviço de cuidado farmacêutico e, quando necessário, contra-referenciados pelo farmacêutico responsável pela ação. Os demais profissionais de saúde foram previamente sensibilizados quanto a esse processo.

O processo de cuidado farmacêutico foi iniciado em 26 UAPS e 11 CAPS do município de Fortaleza, abrangendo as seis Secretarias Regionais de Saúde, a partir de janeiro de 2014. Em março e abril de 2014 foram enviados relatórios de atividades clínicas e assistenciais realizadas pelos farmacêuticos, dos quais foram retirados os resultados da aplicação do cuidado farmacêutico nas UAPS e CAPS.

Os indicadores avaliados a partir das ações de cuidado farmacêutico foram: número de intervenções farmacêuticas realizadas (classificadas segundo Sabater, 2005); número de intervenções aceitas; número de problemas relacionados a medicamentos (PRM; classificados segundo 2º Consenso de Granada, 2002) identificados; número de pacientes monitorados através do acompanhamento farmacoterapêutico; número de reações adversas identificadas; número de visitas domiciliares realizadas; número de visitas domiciliares realizadas com a participação do farmacêutico; número de palestras realizadas para a comunidade.

Para efeito de avaliar essa formação, entrevistas semiestruturadas foram realizadas com os farmacêuticos que participaram da formação, em seus ambientes laborais, para identificar as dificuldades e facilidades relacionadas à construção da rotina para implantação do serviço de cuidado farmacêutico nas UAPS e CAPS.

Resultados

O curso “Formação Continuada para o Cuidado Farmacêutico nas Unidades de Atenção Primária à Saúde (UAPS) e Atenção Psicossocial do município de Fortaleza” possibilitou a capacitação de um total de 40 farmacêuticos das UAPS e CAPS.

Quanto à aplicação dos serviços farmacêuticos clínicos, instruídos aos farmacêuticos participantes da capacitação, foram selecionadas 26 unidades, entre UAPS e CAPS, para a implantação inicial das atividades relacionadas ao cuidado farmacêutico. No entanto, apenas nove unidades realizaram tais atividades (Irmã Hercília, Anastácio Magalhaes, Turbay Barreira, Mirian Porto, Fernandes Távora, Dom Aloisio Lochaidier, Meton de Alencar, Roberto Bruno e Luís Albuquerque), destacando-se as visitas domiciliares e o acompanhamento farmacoterapêutico, que foi realizado em maior número de atendimento nas UAPS.

Nas UAPS foi possível desenvolver atividades com pacientes portadores de hipertensão, diabetes, tuberculose, hanseníase, bem como participantes dos programas de DST/AIDS e saúde da mulher, além de atividades de educação em saúde.

Em relação às visitas domiciliares, foram realizadas, no total, 3679 visitas, entre março e abril de 2014, com 61 delas ocorrendo com a presença do farmacêutico acompanhando a Equipe de Saúde da Família.

Nas 26 unidades, 434 pacientes foram atendidos pelos farmacêuticos capacitados e iniciaram acompanhamento farmacoterapêutico. Durante o atendimento desses pacientes, 294 prescrições foram revisadas pelos farmacêuticos e, como consequência, 375 PRM foram identificados, que acometeram 284 dos pacientes acompanhados, predominantemente do sexo feminino (52,8%; n=150) e com média de idade de 50,2 anos.

Dentre os PRM identificados, 262 foram classificados quanto ao tipo, se de necessidade, efetividade ou de segurança, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM)* identificados e classificados por Secretaria Regional (março-abril/2014)

	SER II	SER III	SER IV	SER VI	TOTAL
PRM 1	40	46	28	26	140
PRM 2	8	5	5	0	18
PRM 3	10	6	2	6	24
PRM 4	17	8	3	1	29
PRM 5	5	15	13	0	33
PRM 6	9	3	3	3	18
TOTAL	89	83	54	36	262

*Classificação dos PRM: a) Necessidade (PRM 1 – não uso de medicamento necessário; PRM 2 - uso de medicamento desnecessário); b) Efetividade (PRM 3 – inefetividade

não quantitativa do medicamento; PRM 4 - inefetividade quantitativa do medicamento); c) Segurança (PRM 5 – insegurança não quantitativa do medicamento; PRM 6- insegurança quantitativa do medicamento)

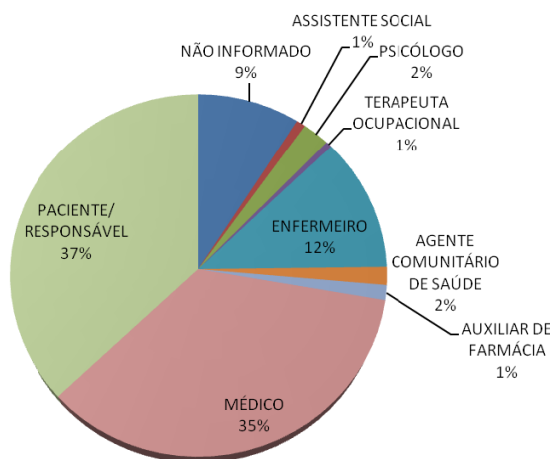
Segundo os dados coletados, todos os PRM 5 (insegurança não quantitativa) foram causados por reações adversas de medicamentos, ou seja, 33 reações foram identificadas durante os atendimentos.

Os medicamentos mais envolvidos nos PRM foram: lamivudina (15; 5,7%); efavirenz, insulinas (14; 5,34%); risperidona, metformina e hidroclorotiazida (11; 4,2%); captopril (9; 3,43%); diazepam (8; 3,1%); zidovudina (7; 2,67%); fluoxetina, clorpromazina e ácido valpróico (6; 2,29%).

Com o objetivo de solucionar e/ou prevenir os PRM identificados, os farmacêuticos realizaram 375 intervenções farmacêuticas, sendo 316 (84,3%) aceitas pelo comunicado da intervenção.

A maioria das intervenções teve o próprio paciente como o indivíduo a ser comunicado, porém, vários profissionais de saúde também foram envolvidos pelas intervenções (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribuição das intervenções farmacêuticas realizadas entre março-abril/2014 (n=375), de acordo com o profissional e/ou paciente envolvido.



Das 375 intervenções farmacêuticas, 79,7% (299) foram classificadas como medidas sobre a ‘educação do paciente’ (69%; 206); em segundo lugar ficaram as medidas sobre a ‘quantidade de medicamento’ (17%; 51) e, finalmente, as medidas sobre a ‘estratégia farmacológica’ (14%; 42).

Os farmacêuticos capacitados realizaram nos meses de março e abril de 2014, um total de 42 palestras à comunidade e/ou grupos de pacientes, no território das seguintes Secretarias Regionais: II (15); III (13); e IV (14). O Quadro 2 mostra alguns dos temas das palestras ministradas e os seus respectivos locais.

Quadro 2. Temas das palestras ministradas e locais de realização (março-abril/2014)

TEMA DA PALESTRA	LOCAL
Dependência Química / Primeiros Socorros / Interações Medicamentosas / Problemas Relacionados à Medicamentos	CAPS Infantil – SR IV
Tuberculose / Hipertensão / Doação de Sangue e Medula Óssea	UAPS Meton de Alencar
Doação de Sangue e Medula Óssea	UAPS Humberto Bezerra
HPV e tuberculose	UAPS Fernandes Távora
Leptospirose	UAPS Ivana Paes
HPV/DST	CAPS Infantil – SR III
Hipertensão / Diabetes / Saúde da mulher	UAPS Roberto Bruno
Uso Racional de Medicamentos / Uso Racional de Medicamentos Anti-hipertensivos	UAPS Irmã Hercília
Sinais e sintomas de um infarto / Educação Postural / Alongamentos que podem ajudar no dia-a-dia / Vacinação contra a gripe: mitos e verdade	UAPS Rigoberto Romero

Nas entrevistas feitas com os participantes do curso de capacitação, nas suas respectivas unidades de saúde, foram mencionadas, como dificuldades encontradas para desenvolver serviços farmacêuticos clínicos, a falta de integração do farmacêutico com a equipe de saúde, problemas de infraestrutura e logística, incluindo a falta de medicamentos, e aspectos relacionados à gestão (exemplo: morosidade e descontinuidade de ações).

Discussão

A inclusão do farmacêutico de forma efetiva no cuidado ao paciente está em consonância com o Decreto nº 7508/2011, que regulamenta a Lei nº 8080/90, que dispõe sobre a organização do SUS, o planejamento da assistência à saúde e sobre a articulação interfederativa do Sistema. No mesmo contexto, a Política Nacional de Assistência Farmacêutica, inciso IV, Artigo primeiro, da Resolução nº 338, dispõe que as ações de Assistência Farmacêutica, entre outras, envolvem aquelas referentes à Atenção Farmacêutica. Aliada a essa Política Nacional, a RDC nº. 44, lançada em 17 de agosto de 2009, considera a Atenção Farmacêutica como um dos Serviços Farmacêuticos a serem ofertados. Portanto, a prática do cuidado farmacêutico, iniciada nas diversas UAPS e CAPS, está prevista pela legislação nacional, sendo uma prática reconhecida e necessária na assistência à saúde (AGUIAR, 2011; CORRER et al., 2011). Contudo, para a efetivação da prática, o farmacêutico carece de treinamento para o desenvolvimento de habilidades clínicas e sociais, uma vez que, na sua formação, uma abordagem tecnicista ainda é predominante.

A atuação do farmacêutico nos serviços clínicos requer conhecimentos e habilidades específicas, devendo o profissional estar capacitado para o uso de estratégias de comunicação que facilitem o fornecimento de informações aos pacientes, de modo a

diminuir as barreiras à adesão ao tratamento e qualificar a transmissão de orientações farmacoterapêuticas por meio da educação e da conscientização, constituindo importante passo para a melhoria dos resultados em saúde (ZANELLA et al, 2015).

No nosso curso de formação, além da abordagem presencial, que incluiu também metodologias ativas, os farmacêuticos foram instruídos a desenvolverem atividades clínicas no seu local de trabalho, de maneira que toda essa experiência fosse relatada. Particularmente, no momento da realização do cuidado farmacêutico, pôde-se observar que o número de visitas domiciliares com a presença do farmacêutico (n=61) ainda representa uma pequena porção do total de visitas realizadas (n=3679). Justifica-se tal situação devido à escassez de transporte para viabilizar o deslocamento dos farmacêuticos para as visitas domiciliares, uma vez que são feitas em veículos de pequeno porte com número de vagas restrito e, geralmente, preferencial aos integrantes da Equipe de Saúde da Família.

Dos PRM identificados nas UAPS e CAPS, foi notória a predominância de problemas de necessidade de tratamento – PRM 1 (53,4%, n= 140). Um perfil de PRM diferente foi observado em outros trabalhos envolvendo Atenção Farmacêutica no país, como o realizado por Alano *et al.* em 2012 e Correr *et al.* em 2008, inclusive, por um estudo realizado em uma UAPS de Fortaleza utilizando o método de cuidado farmacêutico que serviu de base para a capacitação dos farmacêuticos (FIRMINO *et al.*, 2012), nos quais predominaram PRM de inefetividade da terapia prescrita.

Pode-se salientar, entretanto, que a causa de PRM mais frequente nos estudos anteriores foi a não adesão ao tratamento, que acarretaria na inefetividade da terapia. Apesar da causa de PRM não ter sido incluída nos relatórios de atividades coletados, o número predominante de intervenções farmacêuticas voltadas para a educação do paciente em relação à terapia sugere a ocorrência expressiva de não adesão ao tratamento por parte dos pacientes atendidos, que, por sua vez, também pode propiciar PRM envolvendo a necessidade de tratamento. Dessa forma, pode-se inferir que, apesar da diferença no perfil de PRM identificado, os problemas nas populações são semelhantes. Além disso, os relatos de desabastecimento das UAPS podem justificar a alta frequência de PRM 1, pois, devido à falta do medicamento na farmácia de dispensação, que é a fonte primária de acesso a medicamentos da maior parte da população atendida, os pacientes podem passar por um período sem tratamento e, por conseguinte, ficam vulneráveis ao risco de complicações no seu estado de saúde, configurando PRM.

O perfil de intervenções farmacêuticas e o nível de aceitação das mesmas foram semelhantes aos resultados observados no estudo realizado em uma UAPS de Fortaleza (LIMA, 2014), indicando possível reprodutibilidade do método de cuidado farmacêutico, visto que as condições de trabalho e processos foram semelhantes.

Por fim, o número de PRM identificados e intervenções farmacêuticas realizadas pelos farmacêuticos durante a aplicação nas unidades mostram potencial benefício das atividades de cuidado farmacêutico reproduzidas pelos concludentes do curso de capacitação. Porém, algumas limitações foram descritas pelos farmacêuticos nos relatórios, como: ausência de um local específico destinado à consulta/atendimento farmacêutico e o fato dos demais profissionais, especialmente médicos e auxiliares de farmácia, não encaminharem o paciente ao farmacêutico ou mesmo o próprio paciente, que não procura o atendimento farmacêutico.

De fato, no desenvolvimento das atividades clínicas pelos farmacêuticos foi mencionada, como dificuldade, a integração pouco expressiva do farmacêutico à equipe de saúde, pois predomina a visão, pelos demais profissionais da equipe multidisciplinar, da função genuinamente técnica do farmacêutico em relação a suas funções clínicas e assistenciais. Ainda, talvez essa falta de integração seja decorrente, em parte, de algumas características dos próprios farmacêuticos que podem ‘entravar’ sua inserção no processo de cuidado, como, por exemplo, a falta de proatividade, o individualismo, e o não envolvimento político-social relacionado ao atual paradigma da sua profissão.

A falta de conhecimento dos demais profissionais de saúde sobre as atividades clínicas exercidas pelo farmacêutico ocorre, provavelmente, por que esse profissional, antes da implantação das atividades de cuidados farmacêuticos, exerce a maioria das atividades afastado da equipe de saúde, o que reflete a “crise de identidade profissional do farmacêutico e, em consequência, a falta de reconhecimento social e sua pouca inserção na equipe multiprofissional de saúde, não representando um referencial como profissional de saúde na farmácia” (COSTA & PEREIRA, 2012; OPAS, 2002).

A implantação do cuidado farmacêutico no SUS deve envolver uma maior disponibilidade do farmacêutico nos serviços de Atenção Primária e seu comprometimento com a farmacoterapia do paciente, sendo a melhoria da qualidade de vida destes uma de suas metas, a qual exige do farmacêutico, para seu alcance, maior envolvimento com a função de cuidador (COSTA & PEREIRA, 2012). Para tanto, verifica-se a necessidade de elaborar estratégias de trabalho que aproximem o farmacêutico dos demais profissionais envolvidos nas ações de promoção da saúde, no sentido de estabelecer uma relação de parceria e cooperação definida, que oportunize ao farmacêutico o acesso aos pacientes em uso de medicamentos, especialmente aqueles de uso crônico.

O processo de implantação do serviço farmacêutico clínico foi compreendido, dentro da rotina das referidas unidades de saúde, como um *‘atendimento aos usuários que recebem medicamento na farmácia, como uma oportunidade de receber alguma orientação sobre o uso do medicamento, automedicação, armazenamento e demais informações de atenção farmacêutica’*, ou seja, de forma condicionada à dispensação do medicamento. Diante desta percepção, observou-se, após a aplicação do acompanhamento, que a concretização do relacionamento clínico entre o farmacêutico e os pacientes poderia se dar através da sua inclusão na rotina de serviços das unidades de saúde, como, por exemplo, atendimento farmacêutico agendado para o mesmo dia de assistência aos grupos específicos (hipertensos, gestantes, diabéticos, etc.), bem como a realização de palestras e reuniões com esses grupos, o que também contribuiria para sua integração à equipe de saúde.

Além da falta de infraestrutura adequada, de “materiais de escritório”, e da falta de medicamentos, que foram pontos unanimemente citados, a burocratização da gestão foi um item mencionado por um profissional, pois isso torna o acesso a outros profissionais e a realização de exames laboratoriais (necessários na monitorização dos pacientes) ainda mais moroso e difícil. Referiu-se, também, a dificuldade de entendimento dos usuários das unidades de saúde sobre vários temas, como a compreensão do tratamento, da doença, da adesão ao tratamento, que também representaram dificuldades na rotina de trabalho para a equipe multidisciplinar. Essa falta de entendimento do usuário pode, contudo, funcionar como objeto de ações a serem feitas pelo farmacêutico no processo

de cuidado, no sentido de proporcionar o maior benefício da farmacoterapia proposta, bem estar do paciente, promoção da saúde e prevenção de riscos.

Assim, diante do exposto e com o olhar do que foi embasado e treinado no curso de formação para o desenvolvimento de atividades clínicas pelos farmacêuticos, nas unidades de atenção à saúde, acredita-se que uma importante estratégia que poderia ser usada seria a estruturação e implantação de Unidades de Cuidados Farmacêuticos (UCF) nas UAPS e CAPS. As UCF poderiam funcionar todos os dias da semana, no horário de funcionamento das unidades de saúde, em uma sala específica, com um farmacêutico capacitado na área clínica e assistencial, atendendo pacientes-alvo, e desenvolvendo o serviço clínico integrado à equipe multiprofissional. Entretanto, atentando para as limitações e dificuldades aqui apresentadas, é importante ressaltar que para que tais atividades clínicas sejam prontamente efetivadas, é requerido, notoriamente, o esforço conjunto da tríade gestão-formação-infraestrutura.

Referências

ALANO, G.M.; CORRÊA, T. S.; GALATO, D. Indicadores do Serviço de Atenção Farmacêutica (SAF) da Universidade do Sul de Santa Catarina. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 3, p.757-764, mar. 2012.

AGUIAR, P. M., MACHADO, M., LYRA JUNIOR, D. P., *et al.* **Pharmaceutical care in hypertensive patients: A systematic literature review**. Research in Social and Administrative Pharmacy, 2011: 1-14.

BRASIL. Decreto nº 7.508, de 28 de Junho de 2011. Regulamenta a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 29 jun. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de medicamentos 2001/Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução nº 338 de 6 de maio de 2004. Aprova a Política de Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2004; Seção 1 nº 96.

BRASIL. Lei nº 8.080, 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 República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 set 1990.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Política nacional de ciência, tecnologia e inovação em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – 2. ed.– Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n. 44, de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre boas práticas farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da

- comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. Brasília (DF): **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 13 ago. 2007, seção 1, p.86.
- CARVALHO, Y. M.; CECCIM, R. B. Formação e educação em saúde: aprendizados com a saúde coletiva. In: CAMPOS, G. W. S. et al. (Orgs.) **Tratado de Saúde Coletiva**. São Paulo/Rio de Janeiro: Hucitec/Fiocruz, 2006.
- CASTRO, M.S.; FUCHS, F.; SANTOS, M.C.; et al. Pharmaceutical care program for patients with uncontrolled hypertension: report of a double-blind clinical trial with ambulatory blood pressure monitoring. **Am. J. Hypertens.**, v.19, n.5, p.528-533, 2006.
- COMITÊ DE CONSENSO. Segundo Consenso de Granada sobre problemas relacionados com medicamentos. **Ars. Pharmaceutica, Granada**, v. 43, n. 3-4, p. 175-84, jul./ dez. 2002.
- CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução nº 357, de 20 de abril de 2001. Aprova o regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia.
- CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004. Política Nacional de Assistência Farmacêutica, Brasil. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 20 maio 2004.
- CORRER, C. J. Efeito de um programa de seguimentos farmacoterapêuticos em pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 2 em farmácias comunitárias. 2008. 277 p. Tese (doutorado e medicina interna) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2008.
- CORRER, J.C.; Soler, O.; Otuki, M.F. Assistência farmacêutica integrado ao processo de cuidado em saúde: gestão clínica do medicamento. **RevPan-AmazSaude**, 2,3, 1-9, 2011.
- COSTA, J. M.; PEREIRA, M. L. Implantação da Atenção Farmacêutica em uma Unidade de Atenção Primária à Saúde do Brasil: avaliação qualitativa por uma equipe multiprofissional. **Rev APS**, v. 15, n. 3, p. 287-293, 2012.
- FIRMINO, P. Y. M.; MARTINS, B. C. C.; FONTELES, M. M. F.; et al. Avaliação do Risco Cardiovascular em Pacientes Hipertensos sob Acompanhamento Farmacoterapêutico em Atenção Primária à Saúde. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. v.3, n.2, p. 42-46, 2012.
- GARÇÃO, J. A.; CABRITA, J. Evaluation of a pharmaceutical care program for hypertensive patients in rural Portugal. **J. Am. Pharm. Assoc. (WASH)**, v. 42, n. 6, p. 858-864, nov-dez. 2002.
- LEE, J.K.; GRACE, K.A.; TAYLOR, A.J. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. **JAMA**, v.296, n.21, p.2563-2571, 2006.
- LIMA, D. M. **Análise das Intervenções Farmacêuticas Aplicadas em Pacientes em Uma Unidade de Cuidados Farmacêuticos**. 2014. 50 p. Monografia (bacharel em Farmácia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2014.
- LYRA JUNIOR, D.P.; ROCHA, C.E.; ABRIATA, J.P.; GIMENES, F.R.E. GONZALES, M.M.; PELÁ, I.R. Influence of pharmaceutical care intervention and communication skills on the improvement of pharmacotherapeutic outcomes with elderly brazilian outpatients. **Pat. Educ. Couns.**, v.68, n.2, p.186-192, 2007.
- MACHUCA, M.; FERNANDEZ-L.; FAUS, M. J. Método Dáder. **Guia de Seguimento Farmacoterapêutico**, 2003.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica - proposta**. Brasília, DF: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002.

PROVIN, M.P.; CAMPOS, A.P.; NIELSON, S.E.O.; et al. Atenção Farmacêutica em Goiânia: inserção do farmacêutico na Estratégia Saúde da Família. **Saúde Soc.**, v. 19, n.3, 717-23, 2010.

SABATER, D. et al. Tipos de intervenciones farmacêuticas em seguimiento farmacoterapéutico. **Seguimiento Farmacoterapéutico**, v. 3, n. 2, p. 90-97, 2005.

SANTOS, H. et al. Segundo Consenso de Granada sobre problemas relacionados com medicamentos. Tradução intercultural de Espanhol para português (europeu). **Acta Méd. Port.**, v. 17, p. 59-66, 2004.

SOUZA, W.A.; YUGAR-TOLEDO, J.C.; MENDES, G.B.; SABHA, M.; MORENO Jr., H. Effect of pharmaceutical care on blood pressure control and health-related quality of life in patients with resistant hypertension. **Am. J. Health Syst. Pharm.**, v.64, n.18, p.1955-1961, 2007.

ZANELLA, C. G.; AGUIAR, P. M.; STORPIRTIS, S. Atuação do farmacêutico na dispensação de medicamentos em Centros de Atenção Psicossocial Adulto no município de São Paulo, SP, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 2, p. 325-332, 2015.

ZILLICH, A.J.; SUTHERLAND, J.M.; KUMBERA, P.A.; CARTER, B.L. Hypertension outcomes through blood pressure monitoring and evaluation by pharmacists (HOME Study). **J. G. Intern. Med.**, v.20, n.12, p.1091-1096, 2005.

DIABETES MELLITUS E O DESAFIO DA PESQUISA PRÉ-CLÍNICA COM O USO DE BIOFÁRMACOS

Vânia Marilande Ceccatto¹, Andrelina Noronha Coelho-de-Sousa, Ariclécio Cunha Oliveira, Aline Alice Cavalcante de Albuquerque, Tanes Imamura de Lima, Kerly Shamyra da Silva Alves, José Henrique Leal-Cardoso

Resumo

O Diabetes Mellitus (DM) afeta milhões de pessoas em todo o mundo com cenário ainda mais preocupante para as próximas décadas. O DM caracteriza-se por instalar uma síndrome multifatorial grave posterior à deficiência da secreção ou ação da insulina comprometendo o metabolismo energético, em especial do metabolismo de carboidratos e lipídeos do organismo. A utilização de biofármacos na melhoria dos comprometimentos usuais do DM, em especial, a neuropatia diabética ainda estão em estudo e são de grande interesse para o Sistema Único de Saúde – SUS tendo em vista as políticas de saúde mais inclusivas e ambientalizadas às tradições culturais. Neste aspecto, a pesquisa pré-clínica é um grande aliado para a validação destes produtos e processos, com o estabelecimento de sua real importância para a ciência biomédica. O uso de animais de laboratório é parte importante deste processo, onde o Instituto Superior de Ciências Biomédicas – ISCB/UECE, o Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – PPGCF/UECE, com o apoio da Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Funcap/CE, instituiu o evento *Animal Lab – Encontro de Ciência de Animais de Laboratório*, iniciativa bianual (5ª edição em 2015) para discussão dos aspectos éticos do uso e do bem estar animal. Discute-se o projeto PPSUS: *Alterações da excitabilidade de neurônios periféricos sensoriais no Diabetes mellitus neonatal, em ratos e efeitos do anetol*, publicações, patentes e inovações obtidas.

Palavras – chave: diabetes; produtos naturais; pesquisa pré-clínica; SUS.

Introdução

O Diabetes Mellitus (DM) é uma moléstia crônica degenerativa que acomete parcela considerável da população mundial (cerca de 7%) e que se caracteriza por ser um distúrbio primário da deficiência de secreção (ou da ação) da insulina, a qual causa

¹Coordenadora do Projeto, Bióloga, Mestre em Ciências pela Universidade de São Paulo e Doutora em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Ceará. Professora associada, lotada no Curso de Graduação em Ciências Biológicas, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Estadual do Ceará – UECE, em Fortaleza-CE. Professora permanente dos cursos de Pós-Graduação: Ciências Fisiológicas (PPGCF/UECE) e Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO/UECE). <Lattes.cnpq.br/7164184729889286>, email: vania.ceccatto@uece.br

comprometimento grave do controle do metabolismo energético, em particular, do metabolismo de carboidratos e lipídeos. Este distúrbio metabólico desencadeia durante o seu desenvolvimento uma sequência de processos degenerativos crônicos entre os quais merecem menção: complicações cardio-vasculares caracterizadas por micro e macroangiopatias que evoluem geralmente com maior rapidez para processos aterogênicos e tromboembólicos; complicações neuro-degenerativas que levam ao comprometimento de funções somatossensoriais e autonômicas; complicações renais e reno-vasculares que culminam no desenvolvimento de lesões como a glomérulo-esclerose, que conduzem, em última instância, à insuficiência renal crônica, comprometimento da resposta inflamatória e imunológica que propiciam a autoagressão e a queda das defesas imunológicas do organismo. Outras agressões também são reportadas. Todas estas complicações comprometem de forma importante a qualidade de vida dos portadores da moléstia e tornou-se um grave problema para o Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS), mas também de outros países.

Dentre essas complicações citadas, a neuropatia diabética é a mais prevalente e debilitante, acometendo cerca de 50% dos pacientes diabéticos. Aparentemente, a gênese da neuropatia diabética não ocorre por um mecanismo único, mas sim por um grupo de fatores, tais como: hiperatividade da via poliol devido à hiperglicemia, aumento da atividade das proteínas quinases, estresse oxidativo elevado, redução de fatores de crescimento neurotróficos, deficiência de ácidos graxos essenciais e formação de produtos finais de glicação avançada. Em resumo estes fatores irão acarretar em danos estruturais e funcionais ao tecido nervoso.

Existe uma epidemia de diabetes em andamento mundial. Ocorrem divergências, entretanto, sobre qual o nível epidemiológico ela chegou ou chegará e quais as estratégias políticas de saúde e sociais adotadas ou a adotar e sua efetividade e eficácia, nas próximas décadas. De qualquer forma, o cenário não é bom. O Brasil apresentou uma população de cerca de 200,4 milhões de habitantes em 2013 e em crescimento. Com uma população e economia em ascensão, o país tornou-se um destacado membro no cenário mundial do diabetes. Numa avaliação comparativa com outros países, como apresentado na Figura 1, com uma prevalência de quase 9% em 2014, o país situa-se em posição desconfortável e a perspectiva é que esta situação piore ao longo das próximas décadas. Neste ano de 2014, a estimativa é que o Brasil comporte uma faixa de 10 a 12 milhões de indivíduos portadores de DM (Figura 2) a maioria mulheres. A projeção para as próximas décadas reforça a idéia de que são necessários mais investimentos e mais cuidado, caracterizando na verdade uma questão epidêmica instalada aliada a um crescimento indesejável, mesmo com todas as iniciativas e progressos alcançados. Outros números apresentados pela *International Diabetes Federation – IDF*, onde se baseiam estas estatísticas, mostram que o Brasil apresentou em 2014, cerca de 116.000 mortes devidas ao diabetes. Além deste imenso montante de vidas perdidas, o diabetes impõe aos órgãos governamentais e aos sistemas de saúde pública e também ao indivíduo um gasto considerável de recursos. O gasto de saúde mundial com o diabetes correspondeu a 11% do total gasto em saúde, segundo o IDF, correspondendo a cerca de 1500 dólares por pessoa, em 2014. Outras estatísticas podem ser obtidas no portal *IDF Diabetes Atlas - Sixth Edition, Update 2014 – www.idf.org*.

Neste trabalho apresenta-se a pesquisa realizada sobre o diabetes mellitus, a importância da pesquisa pré-clínica no contexto social, biotecnológico e ético, no estudo da

validação pré-clínica de novos biofármacos entre outros aspectos, interpretando e contextualizando o projeto PPSUS intitulado: *Alterações da excitabilidade de neurônios periféricos sensoriais no Diabetes mellitus neonatal em ratos e efeitos do anetol*: Edital Funcap 03/2012 - PPSUS-REDE-MS/CNPq/FUNCAP/SESA. Aqui, não se trata de um relatório exaustivo, mas sim, de destacar a contribuição dentro do sistema SUS, dos laboratórios envolvidos, do Instituto Superior de Ciências Biomédicas – ISCB e da Universidade Estadual do Ceará – UECE. Para informações detalhadas acesse os trabalhos publicados citados no escopo do Item abaixo: *Produção Científica/Inovação durante o projeto*. Outros trabalhos científicos estão em preparação, e poderão assim ser consultados posteriormente. Os produtos e processos aqui citados ou descritos estão em sigilo de patenteamento. As referências para as proposições científicas citadas são amplamente disponíveis na literatura ou podem ser encontradas no final desta discussão ou mesmo nos trabalhos científicos referentes ao projeto. Sugere-se consulta às teses e dissertações (disponíveis gratuitamente na sua forma completa para *download*), o endereço está citado no final desta discussão.

Figura 1. Prevalência do Diabetes entre países, em porcentagem, em 2014, na faixa etária de 20 a 79 anos, de acordo com informações disponibilizadas pela International Diabetes Federation – IDF (IDF Diabetes Atlas - Sixth Edition, Update 2014 – www.idf.org). Segundo o IDF, para a maioria dos países, pouco ou nenhuma informação de prevalência é encontrada para pessoas com idade inferior a 20 ou superior a 80 anos.

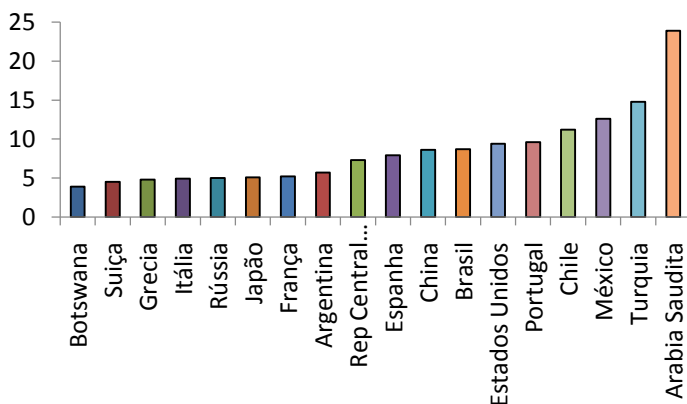
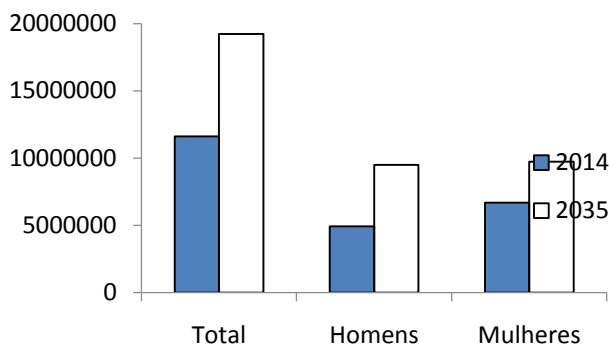


Figura 2. Projeção para o crescimento da população diabética brasileira por gênero, na faixa etária de 20 a 79 anos, de acordo com informações disponibilizadas pela International Diabetes Federation – IDF (IDF Diabetes Atlas - Sixth Edition, Update 2014 – www.idf.org)



O modelo biológico experimental para o Diabetes mellitus

Para o trabalho com o diabetes foram utilizados ratos da linhagem Wistar (Figura 3), tornados diabéticos pela injeção intra-peritoneal de estreptozotocina no período neonatal. Este modelo experimental de DM induz o desenvolvimento do quadro clássico da moléstia, caracterizado por hiperglicemia de jejum, glicosúria, poliúria, polidipsia, polifagia, associados à menor ganho ponderal e à redução de massa gorda. O modelo experimental apresenta um quadro clínico, de início, mais suave que o normalmente observado quando da indução da moléstia em animais adultos, o que permite uma sobrevivência maior e mais duradoura e propicia o acompanhamento da sua progressão desde o período da amamentação até a vida adulta, passando pelas etapas do desmame, da puberdade e do amadurecimento sexual, com necessidade relativamente pequena de insulino-terapia durante a maior parte do desenvolvimento do animal. Por esta razão, é um modelo ideal para se avaliar as repercussões dos processos degenerativos crônicos sobre os quais a influência dos produtos naturais supramencionados pode ser sistematicamente analisada.

Em estudos realizados no Instituto Superior de Ciências Biomédicas – ISCB/UECE com o modelo experimental, ficou demonstrado que ratos tornados diabéticos com o modelo proposto, após o período de desmame (21º dia), apresentavam um progressivo agravamento da sintomatologia com o surgimento de uma importante resistência à insulina, que era particularmente evidente quando esses animais atingiam a puberdade (por volta da 6ª e 7ª semanas de vida). Neste período, o déficit de ganho ponderal se acentuou, juntamente com o agravamento do descontrole metabólico. Já foi demonstrado em modelo similar de DM (com indução neonatal) que a resposta vasomotora a agentes vasoconstritores aplicados à microcirculação mesentérica era deficitária com comprometimento da produção de agentes vasoativos de origem endotelial.

Contudo, o modelo supracitado de DM carece de estudos que analisem outras esferas de comprometimentos mais crônicos como os mencionados a respeito de complicações cardio-vasculares, renais, neurais e imuno-inflamatórias. Quanto a este particular, qualquer abordagem com o objetivo de investigar mecanismos fisio-patológicos subjacentes se constituirá um estudo original, além do que, é evidente a necessidade de

sua realização. Neste sentido, o modelo em questão apresenta várias vantagens sobre outros possíveis modelos de estudo, que o torna ideal para os estudos que compõem o bojo deste projeto: 1- o modelo é de fácil indução e a manutenção dos animais é pouco dispendiosa não requerendo grande investimento em infra-estrutura; 2- os animais podem ser acompanhados por períodos de tempo relativamente prolongados, o que garante a progressão dos processos degenerativos que acompanham a moléstia permitindo a melhor observação do potencial terapêutico e a ação dos produtos naturais; 3- o modelo permite uma avaliação longitudinal dos animais e da progressão da doença, fornecendo uma excelente oportunidade para um estudo sistemático de etapas importantes do desenvolvimento, entre as quais, o período de desmame com as repercussões metabólicas que o acompanham; a puberdade que é uma importante etapa do desenvolvimento e maturação sexuais durante a qual ocorre um aumento fisiológico da resistência à insulina; e a fase adulta desde o seu início até a plena maturidade.

Figura 3-O Rato Wistar é uma linhagem albina para a espécie *Rattus norvegicus*, amplamente usada como modelo biológico para várias patologias. A estreptozotocina é um agente alquilante da classe das nitrosoureas. Através de injeções intraperitoneais vai provocar lesões irreversíveis nas células beta pancreáticas, diminuindo ou impedindo a produção de insulina, tornando os animais diabéticos.



Fonte: www.lookfordiagnosis.com

Pesquisa pré-clínica e aspectos éticos

A pesquisa pré-clínica é a fase inicial da pesquisa científica do tipo bancada - leito é também a mais comum nas ciências biomédicas de forma que, pela pesquisa básica inicia-se o estudo até que ela possa chegar ao leito do paciente. A última fase é a clínica, onde ocorre o uso em seres humanos. Também pode ser chamada de *translacional*, pois envolve múltiplas disciplinas para que haja compreensão básica global da doença, com a elucidação dos processos metabólicos, celulares, genes envolvidos, utilizando sistemas celulares *in vitro*, validando os potenciais alvos terapêuticos e biológicos, além de desenvolver e testar formulações, toxicidade em células e animais e toda informação possível para finalmente chegar aos testes clínicos. O desenvolvimento da pesquisa experimental na área médica-biológica depende do fornecimento de modelos animais rigorosamente controlados do ponto de vista genético,

sanitário e ambiente e da sua manutenção em condições que impeçam a quebra desses padrões.

A pesquisa biomédica vêm utilizando animais de laboratório há mais de um século. Os estudos de biomedicina incluem anatomia, fisiologia, imunologia e virologia entre outros, os quais com o uso de animais de laboratório permitiram um grande avanço no desenvolvimento da Ciência e Tecnologia. Os animais de laboratório não eram considerados mais do que instrumentos de trabalho e durante algum tempo não se houve conta da necessidade de manter uma higiene sanitária e genética homogênea, sem contar os parâmetros éticos e bem estar animal. Isto teve de mudar. Nasceu então a "Ciência de Animais de Laboratório", com profundas implicações na ciência moderna. A ciência biomédica, de forma inovadora, faz uso de produção, desenvolvimento de vacinas e biodiagnósticos, estudos farmacológicos e toxicológicos, estudos bacteriológicos, virológicos e de parasitologia, imunidade básica, transplantes, drogas imunossupressoras, cultivos celulares, transgenia, etc, necessitando de animais bem definidos, estáveis, controláveis, confiáveis e sadios. Os Institutos de pesquisa, essencialmente nos países em mais recente processo de cientização e cientificação, como o Brasil, ainda são penalizados pelas péssimas condições de infra-estrutura nos criadouros, sem práticas higiênicas adequadas e desenvolvendo animais geneticamente instáveis. Em parte, estas condições ainda persistem devido à conceitos errôneos fortemente enraizados.

No Brasil, felizmente, estes conceitos vêm mudando. Não só estes animais devem ter um parâmetro mínimo de controle adequado, como também serem extremamente qualificados como modelos fisiológicos para os estudos a que se destinam. Apesar dos progressos obtidos com a legislação como a Lei Arouca, Lei no 11.794 de 08 de outubro de 2008, a qual regulamenta os procedimentos para o uso científico de animais., o Brasil ainda deve velocidade para se adequar aos padrões mínimos. Países como Estados Unidos, Inglaterra, Alemanha, França, Holanda, e outros, já ultrapassaram as exigências mínimas e agora com o nível alcançado em biossegurança e bioterismo, lideram amplamente em ciência biomédica. O *Animal Lab* – Encontro de Ciência de Animais de Laboratório, já na sua 5ª edição em 2015, foi uma iniciativa pioneira no Nordeste, tanto do ISCB/UECE quanto do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – PPGCF/UECE, em 2007, apoiados pela Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico – FUNCAP/CE, quando se buscou trazer experiências, vivências e conhecimentos de grandes estudiosos da área de Ciência de Animais de Laboratório. Professores de notáveis centros de bioterismo vêm sendo sistematicamente convidados a nos ajudar a mudar o referencial de alunos, funcionários e pesquisadores das áreas biomédicas, buscando mudança de paradigmas do uso do animal de laboratório. Nos encontros de 2013 (Figura 4) e de outubro de 2015 (*V Animal Lab - ISCB/UECE 2015 - Encontro de Ciência de Animais de Laboratório*), com o Tema: Bioética, Biossegurança e Alternativas para o Uso de Animais, mais uma vez atenta-se sobre a necessidade do estado e região de buscar cada vez mais uma ciência biomédica de qualidade e para isso, o esforço para a adequação aos parâmetros científicos e éticos necessários. Isso claro, sem pôr de lado nossas limitações e nossas realidades.

Figura 4 - *Palestra sobre Bioética e bem estar animal realizada no IV Animal Lab - ISCB/UECE 2013 - Encontro de Ciência de Animais de Laboratório, Tema: Bioética, Biossegurança e Alternativas para o Uso de Animais – Auditório Paulo Petrola (Reitoria da UECE Campus do Itaperi – Fortaleza/CE) – 03 a 07 de maio de 2013).*



Biofármacos no estudo pré-clínico do DM para o SUS

Os biofármacos e biossimilares são uma aposta para o futuro, de forma que a inovação tecnológica é base para o progresso no setor da saúde. Novos medicamentos como produtos biológicos derivados de plantas ou animais, ou derivados de processos biotecnológicos estão em fase de franco desenvolvimento. Doenças complexas e de grande incidência como mal de Alzheimer, a leucemia linfocítica crônica, tumores cerebrais, câncer e muitas outras, são alvo de pesquisas com biofármacos e bioprodutos, uma opção, às vezes mais sutil, focada e menos tóxica que as terapias alopáticas convencionais, entrando na sua complementação. Os componentes ativos de origem biológica incluem extratos ou substâncias extraídas de microorganismos, órgãos e tecidos de origem animal ou vegetal, como óleos essenciais e seus constituintes (como o anetol) e também os fluídos de origem humana ou animal. Os componentes ativos de origem biotecnológica incluem proteínas obtidas a partir de células modificadas geneticamente para produzi-las.

A Organização Mundial de Saúde – OMS e o SUS reconhecem recursos terapêuticos complementares chamados de medicina tradicional ou complementar/alternativa buscando uma visão ampliada do processo saúde-doença e a promoção global do cuidado humano e do autocuidado. Esta motivação ao uso de terapias tradicionais vem sendo feita à décadas pela OMS, integradas às formas médicas ocidentais atuais, alopátia moderna e à biotecnologia, evidentemente lembrando que tanto os órgãos públicos de saúde como o próprio SUS prezam, acima de tudo requisitos criteriosos de segurança, eficácia, qualidade, uso racional e acesso.

O uso de plantas medicinais e fitoterapia, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, essencialmente de origem vegetal esta ligada aos primórdios da medicina, fundamentando-se no uso e acúmulo de informações ao longo das gerações. Para o Brasil, com uma das maiores biodiversidades naturais do mundo e ampla sociodiversidade e tradicional uso de plantas medicinais, precisa vincular a tecnologia para validar cientificamente este conhecimento, fortalecendo a fitoterapia no SUS.

Considerando os estudos presentes na literatura e aqueles realizados no Instituto Superior de Ciências Biomédicas da UECE, o tratamento da neuropatia diabética com o óleo essencial do *Croton zehntineri* (OECz) – conhecida como *canela de cunhã* - ou um de seus constituintes principais o anetol, pode representar uma alternativa viável e eficaz. Viável porque o OECz é de extração (por arraste por vapor d'água) e purificação fácil e barata, além de ser abundante nas folhas e ramos do *C.zenhntneri* (2-3% do peso seco). Eficaz porque já foram descritas atividades farmacológicas importantes para o OECz e seus principais constituintes (estragol e anetol), tais como antinociceptiva, anti-inflamatória, antioxidante e anestésica local por atuar em canais de Na⁺. Essas atividades são relevantes para o tratamento da neuropatia diabética. Adicionalmente, foi verificado que a dose para a ocorrência desses efeitos (1-300 mg/kg) foi muito baixa quando comparada à sua toxicidade aguda (3,5 g/kg) em camundongos. Esse índice demonstra que o OECz pode ser um excelente agente terapêutico, especialmente para a neuropatia diabética.

Produção Científica/Inovação durante o projeto

Produção/ Inovação	Autores /público	Título	Local
Patente	Leal-Cardoso JH; Coelho de Souza, NA; A, Ceccatto, VM, Ferreira-da- Silva FW, da Silva - Alves KS.	Tratamento com óleo essencial <i>Croton zehntneri</i> na prevenção de alterações neurais causadas pela diabetes melitus	Núcleo de Inovação tecnológica – NIT/UECE Código 201211200/2013
Data mining software* com registro	Silva, JLC; Vasconcelos, RP; Araujo Neto, AA, Mirla, Felipe, SM; Soares, MMDC; Alves, J; Soares, PM; Carvalho, D.P; Ceccatto, VM	Gene Collector Gc v1.2	Núcleo de Inovação tecnológica – NIT/UECE Código 2014080700/2014
Evento	264 inscritos 25 palestrantes e debatedores 51 resumos inscritos e 42 selecionados 5 premiados	IV Animal Lab - ISCB/UECE 2013 - Encontro de Ciência de Animais de Laboratório	Auditório Paulo Petrola (reitoria da UECE – Itaperi/Fortaleza-CE) 03 a 07 de maio de 2013

Pesquisa para o SUS Ceará - 4

Livro de resumos	42 resumos com cerca de 90 autores e co-autores e resumos de palestrantes.	Animal-Lab Sciences – Livro de Resumos do IV Animal Lab ISCB/UECE 2013 – Encontro de Ciência de Animais de Laboratório - 03 a 07/05/2013 - ISSN 2236-1936, Ed Corsário, v. 2, n.1, 2013, 76 pgs.	Universidade Estadual do Ceará – Fortaleza – CE.
Artigo	Lima TI, Monteiro IC, Valença S, Leal-Cardoso JH, Fortunato RS, Carvalho DP, Teodoro BG, Ceccatto VM.	Effect of exercise training on liver antioxidant enzymes in STZ-diabetic rats.	Life Sciences 1;128:64-71, 2015.
Artigo	Ferreira-da-Silva FW, da Silva - Alves KS, Lemos-Dos-Santos M, de Oliveira KA, Joca HC, do Vale OC, Coelho-De-Souza AN, Leal-Cardoso JH	n5 - STZ diabetic model develops alterations in sciatic nerve and dorsal root ganglia neurons of Wistar rats.	<i>ISRN Endocrinology</i> Vol 2013 (2013), Article ID 638028, 13 pages
Artigo	Silva-Alves, K.S.; Ferreira-da-Silva, F.W; Peixoto-Neves, D.; Viana-Cardoso, K.V.B; Moreira JR., L.; Oquendo, M.B; Oliveira-Abreu, K; Albuquerque, A.A.C.; Coelho-de-Souza, A.N; Leal-Cardoso, J.H.	Estragole blocks neuronal excitability by direct inhibition of Na ⁺ channels.	<i>Brazilian Journal of Medical and Biological Research</i> , v. 46, p. 1056-1063, 2013.
Artigo	Coelho-de-Souza AN, Lahlou S, Barreto JE, Yum ME, Oliveira AC, Oliveira HD, Celedônio NR,	Essential oil of <i>Croton zehntneri</i> and its major constituent anethole display gastroprotective	<i>Fundamentals Clinical Pharmacology</i> , 27(3):288-98, 2013.

Pesquisa para o SUS Ceará - 4

	Feitosa RG, Duarte GP, Santos CF, de Albuquerque AA, Leal-Cardoso JH.	effect by increasing the surface mucous layer.	
Capítulo de livro	Leal-Cardoso, J.H.; Albuquerque, A.A.C, Ceccatto, V.M.; Coelho-de-Souza, A.N.	<i>Croton zehntneri</i> Pax et Hoffm. (canela-de-cunhã).	Viana, G.S.B.; Leal, L.K.A.M.; Vasconcelos, S.M.M. (Orgs.). <i>Plantas Medicinais da Caatinga: Atividades Biológicas e Potencial Terapêutico</i> . Fortaleza: Expressão Gráfica e Editora, 2013. p.125-162.
Capítulo de livro	Silva, JLC; Vasconcelos, RP; Araujo Neto, AA, Mirla, Felipe, SM; Soares, MMDC; Alves, J; Soares, PM; Carvalho, D.P; Ceccatto, VM	Gene Collector V1.1: A User-friendly Bilingual Gene Data Mining Software	Arabnia, HR; Tran, Q-N; Yang, MQ; Jandieri, G; Solo, AMG; Tinetti, FG (Editors) <i>Bioinformatics and Computational Biology: The 2014 WorldComp International Conference Proceedings</i> . pages 10-16.
Congressos Internacionais	Vários	Três apresentações	- Neuroscience Meeting 2013 e 2012 San Diego – EUA. - The 2014 WorldComp International Conference Proceedings – 2014 – Las Vegas – EUA
Prêmios	Vários	Quatro menções honrosas obtidas em trabalhos de iniciação científica	-III Curso de Inverno de Fisiologia, 2013 - Campinas – SP. -XXVIII Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental FESBE, 2013 - Caxambu – MG.

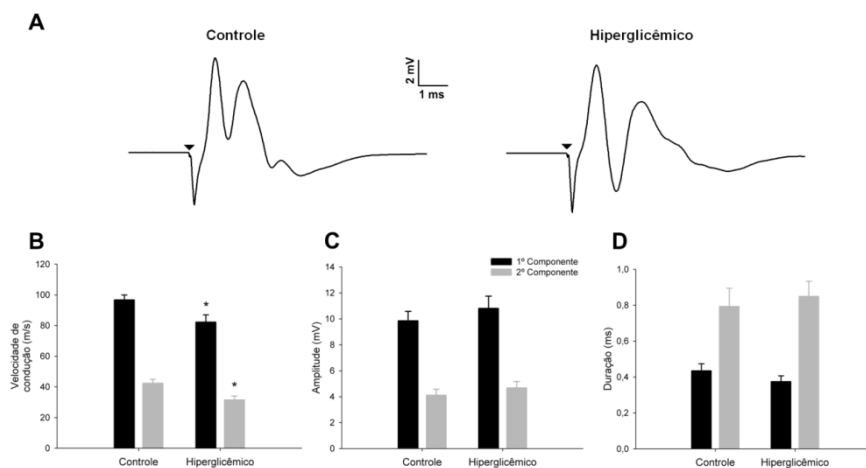
*Software desenvolvido para coleta de dados genéticos e moleculares

Estudos do diabetes e condutibilidade nervosa

Nos estudos preliminares para análise do potencial de ação (ver Ferreira da Silva et al. 2013.), foram utilizados dois modelos experimentais de diabetes induzidos por estreptozotocina (STZ): o modelo n5-STZ e o modelo adulto. No modelo n5-STZ, o animal recebeu uma injeção de STZ (120 mg/kg) no 5º dia de vida, e desenvolveu uma hiperglicemia branda e uma resistência periférica a insulina. Esse modelo mimetiza o DM tipo 2 humano. Já no modelo adulto, o animal recebeu a STZ (65 mg/kg) na 8ª semana de vida, desenvolvendo altos níveis glicêmicos. Este modelo assemelha-se ao DM tipo 1 de humanos. Para ambos os modelos, os animais foram sacrificados na 12ª semana de vida e tiveram os seguintes tecidos estudados: nervo ciático e gânglio da raiz dorsal (componentes do sistema nervoso periférico somatossensorial); nervo vago e gânglio nodoso (componentes do sistema nervoso autônomo parassimpático) e gânglio cervical superior (componente do sistema nervoso autônomo simpático). Os resultados devem ser publicados posteriormente.

Para o modelo adulto, observou-se uma redução na excitabilidade e na condução nervosa das fibras presentes no nervo ciático de ratos diabéticos. Estas observações foram realizadas através do registro extracelular do potencial de ação composto (PAC). O PAC do nervo ciático apresenta duas ondas que são denominadas de 1ª e 2ª componente. Cada componente reflete um conjunto de fibras que estão conduzindo potenciais de ação em velocidades semelhantes. Calculando a velocidade de condução para cada componente, podemos inferir que a nossa 1ª componente do PAC do nervo ciático é formada predominantemente por fibras motoras, enquanto a segunda componente é formada por fibras mielinizadas sensoriais. Os animais diabéticos induzidos por STZ apresentaram menor velocidade de condução da 1ª e 2ª componente do PAC quando comparado aos animais controle. A reobase e cronaxia, dois parâmetros do PAC relacionados à excitabilidade nervosa, foi maior para os nervos dos animais diabéticos, indicando, portanto, uma redução da excitabilidade. Estes dados são apresentados nas Figuras 5.

Figura 5 - Alterações dos parâmetros relacionados à condutibilidade nervosa do potencial de ação composto (PAC) de nervos ciáticos de animais diabéticos. O painel A mostra os traçados representativos do PAC de ratos normais e diabéticos. A primeira onda representa o 1º componente e a segunda onda o 2º componente. O triângulo indica o artefato de estímulo. Os painéis B, C e D representam, respectivamente, velocidade de condução, amplitude e duração dos componentes do PAC. Os dados são apresentados como média $\pm$ E.P.M e * $p < 0,05$ (ANOVA).



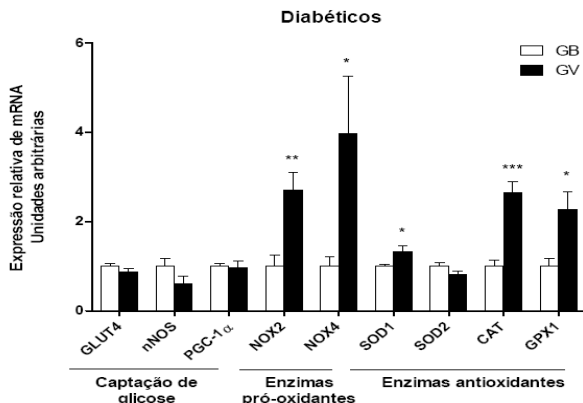
Estudos do diabetes e expressão muscular de genes

Foi comparada a expressão de mRNA de GLUT4, nNOS, PGC-1 α , NOX2, NOX4, SOD1, SOD2, CAT e GPX1 entre a porção branca e vermelha do gastrocnêmio dos ratos diabéticos. Os resultados indicaram níveis superiores na expressão gênica de NOX2 ($p < 0,01$), NOX4 ($p < 0,05$), SOD1 ($p < 0,05$), CAT ($p < 0,001$) e GPX1 ($p < 0,05$) na porção vermelha em relação a porção branca do gastrocnêmio dos ratos diabéticos.

O músculo esquelético possui um complexo sistema antioxidante que regula os níveis de espécies reativas de oxigênio (ERO) e previne seus efeitos potencialmente deletérios. Esse sistema de proteção inclui principalmente as isoformas citosólicas e mitocondriais da superóxido dismutase (SOD1 e SOD2), a catalase (CAT) e a glutathione peroxidase (GPX). Uma quantidade substancial de evidências tem indicado que o estresse oxidativo e a redução da defesa antioxidante estão associados aos efeitos deletérios promovidos pelo diabetes. Apesar de haver uma quantidade crescente de estudos elucidando as vias produtoras de ERO e a resposta antioxidante do músculo esquelético no diabetes, o entendimento dos efeitos do exercício físico na defesa antioxidante do músculo esquelético no estado diabético ainda não está completamente esclarecido. Ainda assim, tem sido sugerido que o exercício físico tem um impacto positivo nas alterações da defesa antioxidante promovidas pelo diabetes. Visto que o exercício físico previne a atrofia muscular e atenua as alterações no metabolismo glicolítico em ratos diabéticos (fato confirmado no presente estudo), testou-se a hipótese de que o treinamento de *endurance* poderia modular positivamente a expressão gênica e atividade das principais enzimas antioxidantes no músculo esquelético de ratos diabéticos como pode ser visto na Figura 6.

Figura 6 Comparação da expressão de mRNA dos genes GLUT4, nNOS, PGC-1 α , NOX2, NOX4, SOD1, SOD2, CAT e GPX1 entre a porção vermelha (GV) e branca (GB) do músculo gastrocnêmio de ratos diabéticos. Os valores de mRNA representam a média $\pm$ erro padrão e expressos em unidades arbitrárias. Diferenças estatísticas

significantes ($p < 0,05$) entre GB e GV são indicadas por * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$) e *** ($p < 0,001$).



Considerações finais

A pesquisa pré-clínica para a elucidação de aspectos metabólicos e biológicos do diabetes mellitus e a validação da utilização de biofármacos é um dos grandes desafios para a pesquisa brasileira e para o SUS. O uso ético de animais de laboratório é essencial neste processo e precisa ser discutido e incrementado para a devida conscientização. Dados preliminares do projeto PPSUS e a produção do grupo do projeto foram apresentados e introduz-se aos interessados as publicações, produtos e processos tecnológicos obtidos durante o período do Projeto.

Referências

- AKBARZADEH, A.; NOROUZIAN, D.; MEHRABI, M.D.; JAMSHIDI, S.; FARHANGI, A.; ALLAH VERDI, A.; MOFIDIAN, S.M.A.; LAME RAD, B. Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, v.22, n.2, p. 60-64, 2007.
- CRAVEIRO, AA; FERNANDES, AG; ANDRADE, CHS; MATOS, FJA; ALENCAR, JH; MACHADO, MIL. Óleos essenciais de plantas do Nordeste. Fortaleza: Edições UFC, 1981. 210p. (Relatório técnico).
- FERREIRA-DA-SILVA, F.W.; SILVA-ALVES, K.S.; LEMOS-DOS-SANTOS, M.; OLIVEIRA, K.A.; JOCA, H.C.; DO VALE, O.C.; COELHO-DE-SOUZA, A.N.; LEAL-CARDOSO, J.H. n5-STZ diabetic model develops alterations in sciatic nerve and dorsal root ganglia neurons of wistar rats. *ISRN Endocrinology*, v. 2013, 2013.
- FORBES, J.M.; Cooper, M.E. Mechanism of diabetes complications. *Physiology Review*, v.93, p. 137-188, 2013.
- LEAL-CARDOSO, J.H.; ALBUQUERQUE, A.A.C, CECCATTO, V.M.; COELHO-DE-SOUZA, A.N. Croton zehntneri Pax et Hoffm. (canela-de-cunhã). In: VIANA,

- G.S.B.; LEAL, L.K.A.M.; VASCONCELOS, S.M.M. (Orgs.). Plantas Medicinais da Caatinga: Atividades Biológicas e Potencial Terapêutico. Fortaleza: Expressão Gráfica e Editora, 2013. p.125-162.
- LI, B.Y.; SCHILD, J.H. Electrophysiological and Pharmacological validation of vagal afferent fiber type of neurons enzymatically isolated from rat nodose ganglia. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 164, n. 1, p. 75-85, 2007.
- MORAIS, S.M.; CATUNDA-JUNIOR, F.E.A.; SILVA, A.R.A.; MARTINS-NETO, J.S.; RONDINA, D.; LEAL-CARDOSO, J.H. Atividade antioxidante de óleos essenciais de espécies de Croton do Nordeste do Brasil. *Química Nova*, v. 29, n.5, p. 907-910, 2006.
- OLIVEIRA, A.C. Estudo da atividade antiedematogênica e antinociceptiva do Óleo Essencial do Croton zehntneri Pax et Hoff vel aff. 2001.115f. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Ciências Fisiológicas) - Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2001.
- OLIVEIRA, A.C.; LEAL-CARDOSO, J.H.; SANTOS, C.F.; MORAIS, S.M.; COELHO-DE-SOUZA, A.N. Antinociceptive effects of the essential oil of Croton zehntneri in mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.34, n.11, p.1471-1474, nov. 2001.
- SAID, G. Diabetic Neuropathy – a review. *Nature Clinical Practice Neurology*, v.3, n.6, p. 331-340, 2007.
- SALIMIFAR M, FATEHI-HASSANABAD Z, FATEHI M. A review on natural products for controlling type 2 diabetes with an emphasis on their mechanisms of actions. *Curr Diabetes Rev.*, 9(5):402-11. 2013.
- TENTOLOURIS, N.; PAGONI, S.; TZONOU, A.; KATSILAMBROS, A. Peripheral neuropathy does not invariably coexist with autonomic neuropathy in Diabetes Mellitus. *European Journal of Internal Medicine*, v.12, p. 20-27, 2001.
- VINIK, A.L.; MASER, R.E.; MITCHELL, B.D.; FREEMAN, R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*, v.26, n.5, p.1553-1579, 2003.
- WEI, M.; ONG, L.; SMITH, M.T.; ROSS, F.B.; SCHMID, K.; HOEY, A.J.; BURSTOW, D.; BROWN, L. The Streptozotocin-Diabetic Rat as a Model of the Chronic Complications of Human Diabetes. *Heart, Lung and Circulation*, v.12, p. 44-50, 2003.
- YAMASAKI, Y.; KARAKIDA, T.; HOMMA, S. Conduction velocity of motor nerve and cervical sympathetic and vagus nerve in streptozotocin diabetic rats. *Neuroscience Letters*, v. 113, p. 29-33, 1990.

ATIVIDADE LARVICIDA E ANTIVIRAL DE PLANTAS MEDICINAIS DA FLORA CEARENSE

Adriana Rolim Campos Barros¹, Danielle Malta Lima, José Galberto Martins da Costa, Maria Izabel Florindo Guedes, Selene Maia de Moraes, Lana Karine Vasconcelos Barroso, Lucas Lucena Martins, Víctor Emanuel Pessoa Martins

Resumo

Apresenta-se a ação larvicida contra o *Aedes aegypti* e antiviral contra o vírus dengue de diversos produtos naturais da flora cearense. Dentre as amostras testadas, a atividade larvicida contra *Aedes aegypti* foi detectada para os óleos essenciais de *Syzygium aromaticum* e de *Ocimum gratissimum*, ésteres metílicos de porco, peixe e de *Byrsonima sericea* e para o citronelal. Os extratos etanólicos de *Mormodica charantia* L, *Schinus terebinthifolius* e *Ximenia americana* L apresentaram potencial antiviral contra o DENV-3. É necessário que estes produtos sejam quimicamente fracionados e biomonitorados, isolando as substâncias ativas, pois podem ser úteis na busca por novos compostos naturais que atuem na prevenção e tratamento da dengue.

Palavras-chave: Produtos naturais; *Aedes aegypti*; Dengue.

Introdução

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a dengue é a doença viral transmitida por artrópodes mais difundida no mundo. Anualmente, aproximadamente 500.000 pessoas são hospitalizadas com complicações relacionadas à dengue. Além disso, a dengue é considerada de grande relevância para a saúde pública, especialmente a forma hemorrágica (WHO, 2002).

O estado do Ceará é uma das áreas mais importantes em termos de número de casos registrados de dengue (CUNHA et al., 1988). A primeira epidemia de dengue no Ceará ocorreu entre 1986-87, com 26.938 casos com confirmação laboratorial (CASALI et al., 2004). No ano de 2014 foram notificados 41.684 casos de dengue em 183 (99,5%) municípios do estado do Ceará. Detectou-se um aumento de 50% dos casos graves confirmados (18.242), comparados ao mesmo período de 2013. No entanto, houve redução de 35% dos óbitos em comparação ao mesmo período do ano anterior. Acredita-se que a circulação dos sorotipos DENV-1, DENV3 e DENV-4, aliada a problemas na assistência médica prestada aos pacientes e a exposição a diferentes sorotipos virais, contribuíram para um aumento nas formas graves da dengue (SESA, 2015).

Infelizmente, uma vacina eficaz na prevenção da dengue ainda não foi desenvolvida. Até o momento, o controle do vetor se apresenta com a única forma de controlar a doença. Esse controle é feito através da eliminação dos criadouros potenciais dos

¹ Coordenadora do Projeto, Farmacêutica, Doutora em Farmacologia e Professora Titular da Universidade de Fortaleza <<http://lattes.cnpq.br/3791336333658295>>

mosquitos vetores *Aedes aegypti* (*A. aegypti*), aplicação de larvicidas em depósitos de água de consumo e uso de inseticidas para as formas adultas, durante os períodos de transmissão (TAUIL, 2001). Os inseticidas comumente usados são os organofosforados e piretróides. Os principais problemas do uso destes inseticidas são o aparecimento de populações resistentes de mosquitos a esses produtos e os danos ambientais provocados por seu uso intensivo (POLANCZYK et al., 2003; LUNA et al., 2004).

A resistência do *A. aegypti* aos inseticidas têm sido relatada por vários pesquisadores (BESERRA et al., 2006; CAMPOS E ANDRADE, 2001; LIMA et al., 2006; LUNA et al., 2004; PROPHIRO et al., 2011). No estado do Ceará, foram detectada populações resistentes nos municípios de Fortaleza, Juazeiro do Norte, Crato, Barbalha (LIMA et al., 2006).

Atualmente, não existem agentes antivirais ou vacinas tetravalentes para o tratamento e prevenção da doença, que consiste em hidratação oral e alívio dos sintomas. Por isto, vários tipos de agentes antivirais contra o DENV tem sido pesquisados, incluindo inibidores da replicação viral, da tradução de proteínas virais e liberação viral. Dentre ensaios preliminares para pesquisar uma potencial atividade antiviral, destaca-se os testes de citotoxicidade, pois um agente antiviral eficaz deve ser mais tóxico ao vírus do que para as células (KATO et al., 2010).

Tendo em vista a grande diversidade de vegetais existente no Brasil (SANDES & BLASI, 2000), estudos a partir de produtos naturais surgem com a expectativa de se encontrarem substâncias com propriedades inseticidas e simultaneamente seletivas para serem usadas em futuras formulações de um produto comercial. O interesse no desenvolvimento de agentes antivirais iniciou-se no final da segunda guerra mundial na Europa e em 1952 a *Boots Drugs Company*, na Inglaterra examinou a ação de 288 plantas contra o vírus da influenza A, encontrando 12 amostras que inibiram a replicação viral (CHANTRILL et al., 1952). Nos últimos 30 anos vários laboratórios em diferentes partes do globo iniciaram a triagem de novos antivirais avaliando a atividade de produtos naturais utilizando ensaios *in vivo* e *in vitro*.

Atividade larvicida

Diversas plantas apresentam compostos inseticidas capazes de afetar processos peculiares às pestes-alvo, perturbando o comportamento de alimentação, os reguladores de crescimento e o balanço endócrino (BALANDRIN et al., 1985).

Compostos derivados de plantas têm sido apresentados como alternativas ao controle de vetores, não só como novos agentes inseticidas, mas também por serem ambientalmente mais seguros (GARCEZ et al., 2009). No entanto, para serem registrados como inseticidas, os compostos devem ser avaliados em relação aos seus efeitos toxicológicos, conforme padronização internacional (OMS, 2005).

Neste estudo de Fase I (análises laboratoriais com o objetivo de determinar a biopotência e a atividade de larvicidas), apresenta-se a atividade larvicida de diversos produtos naturais sobre o *A. aegypti* (cepa Rockefeller - padrão de susceptibilidade a inseticidas), visando encontrar alternativas naturais, de baixa toxicidade para vertebrados, sem impacto ambiental, que possam ser utilizadas no controle desse mosquito.

Dentre as amostras testadas, a atividade larvicida contra *A. aegypti* foi detectada para os óleos essenciais de *Syzygium aromaticum* e de *Ocimum gratissimum*, ésteres metílicos de porco, peixe e de *Byrsonima sericea* e para o citronelal, este último apresentando a menor CL₅₀ (Tabela 1).

Tabela 1. Material testado e sua atividade frente ao *A. aegypti*.

Material	CL ₅₀ (□ g/mL)
Óleo essencial de <i>Syzygium aromaticum</i> (Cravo-da-Índia)	69,41 ± 2,32
Óleo essencial de <i>Ocimum gratissimum</i> (alfavaca comum)	69,18 ± 0,79
Ésteres metílicos de porco	77,68 ± 7,58
Ésteres metílicos de <i>Byrsonima sericea</i> (murici)	67,53 ± 0,49
Ésteres metílicos de <i>Elaeis guineensis</i> (dendê)	-
Ésteres metílicos de peixe	135,31 ± 0,40
Ácido gálico	-
Citronelal	50,10 ± 2,49
Leucocianidina	150,33 ± 67,60
Cafeína	-
Ácido tânico	-
Hesperidina	-

Dados apresentados como média ± desvio padrão.

Eugenol é o principal constituinte químico dos óleos essenciais de *Syzygium aromaticum* (CORTÉS-ROJAS *et al.*, 2014) e de *Ocimum gratissimum* (LAHLOU *et al.*, 2004). No óleo da alfavaca, além do eugenol, o 1,8-cineol também encontra-se em grande quantidade e a presença destes terpenos pode ser responsável pela ação larvicida dos óleos essenciais analisados (BARBOSA *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2015).

Além disso, o citronelal, um outro terpeno, apresentou a menor CL₅₀ dentre os produtos estudados. A ação larvicida do eugneol e do citronelal pode estar relacionada ao fato destes compostos serem inibidores da acetilcolinestase (DOHI *et al.*, 2009) podendo interferir com função muscular e/ou nervosa das larvas (WALIWITIYA *et al.*, 2012).

Quanto aos ésteres metílicos, somente os obtidos a partir do dendê não apresentaram atividade larvicida.

Atividade citotóxica e antiviral

Em geral, os estudos que avaliam a atividade antiviral *in vitro* utilizam culturas de células, as quais são permissíveis aos vírus em estudo, tendo como base a capacidade

desse vírus de se replicarem nessas células. O aparecimento de cepas resistentes e a toxicidade apresentada por alguns medicamentos têm estimulado a pesquisa de novas substâncias, naturais ou sintéticas, com atividade antiviral. (ANDRIGHETTI-FRÖHNER, 2003; BRÜGGEMANN, 2006; LIM, 2013).

Os estudos *in vitro* permitem verificar se os compostos analisados agem inibindo a penetração do vírus na célula hospedeira, ou seja, agindo na adsorção e penetração através da membrana celular; a transcrição reversa do RNA viral para DNA pró-viral; da integração do DNA pró-viral ao genoma do hospedeiro; do processamento dos polipeptídeos virais pela protease e, da montagem do genoma e proteínas virais dentro da partícula viral para a maturação final e liberação das partículas infecciosas virais maduras. Outros estudos conseguem identificar a ação antiviral pela inibição dos efeitos citopáticos sem, no entanto, evidenciar o mecanismo de ação (FERREIRA, RIFFEL, SANT'ANA, 2010; NGUYEN et al, 2014).

Muitos estudos têm sido realizados na intenção de identificar compostos enzimáticos ativos contra a dengue. E a atenção dos pesquisadores tem sido voltada, nas últimas décadas, para os produtos naturais, na tentativa de identificar compostos com reconhecida ação antiviral (LIM, 2013; TEIXEIRA et al, 2014). Nessa busca pelo valor antiviral atribuído às plantas medicinais, um bom indicativo das espécies a serem utilizadas é a utilização de dados trazidos pela medicina popular (ANDRIGHETTI-FRÖHNER, 2003; PAULA, 2008).

Neste screening, foram testados diversos extratos de plantas quanto ao seu potencial citotóxico e antiviral frente ao vírus da dengue (DENV-3). As linhagens utilizadas neste estudo foram as células C6/36 (*Aedes albopictus*) e VERO (rim do macaco-verde africano, o *Cercopithecus aethiops*), visto que se visou avaliar a atividade antiviral no vetor e hospedeiro, respectivamente.

A avaliação da citotoxicidade, que identifica a viabilidade celular frente ao tratamento com as substâncias em análise, deve ocorrer nos momentos iniciais do desenvolvimento de fármacos antivirais, pois permite saber a que concentrações deve ser investigado o seu potencial antiviral (ANDRIGHETTI-FRÖHNER, 2003; ARAÚJO, 2008). Assim, permitindo encontrar concentrações que ofereçam toxicidade somente ao vírus DENV e não às células do hospedeiro.

A citotoxicidade foi realizada através do ensaio colorimétrico do MTT (brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio), que se baseia na identificação de células viáveis após o tratamento com as amostras em teste através da atividade mitocondrial.

Foram analisados, quanto à citotoxicidade, os extratos etanólicos de *Mormodica charantia* L (melão de são caetano), *Schinus terebinthifolius* (aroeira da praia), *Ximenia americana* L (ameixa-brava), *Caryocar coriaceum* (mocaroró de pequi) e *Azadirachta indica* (casca de nim). Observou-se que para a maior concentração testada não apresentou citotoxicidade a pelo menos 50% da monocamada celular.

A avaliação da atividade antiviral foi determinada utilizando-se o método do ensaio colorimétrico do MTT em células C6/36 e células Vero (SILVA et al, 2011). O teste de atividade antiviral ocorreu por adição simultânea dos extratos em análise e a suspensão viral. Este procedimento permite verificar a ação direta dos extratos sobre a partícula viral, ou seja, verificando-se o seu potencial virucida. Os extratos etanólicos de *Mormodica charantia* L, *Schinus terebinthifolius* e *Ximenia americana* L (ameixa-brava) apresentaram potencial antiviral contra o DENV-3.

Conclusão

Foram identificados produtos naturais como potenciais agentes larvicidas e antivirais. É necessário o que os óleos essenciais e extratos estudados sejam quimicamente fracionados e biomonitorados, isolando as substâncias ativas, pois podem ser úteis na busca por novos compostos naturais que atuem na prevenção e tratamento da dengue.

Referências

- ANDRIGHETTI-FROHNER, CR et al . Cytotoxicity and potential antiviral evaluation of violacein produced by *Chromobacterium violaceum*. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 98, n. 6, Sept. 2003.
- BARBOSA JD, SILVA VB, ALVES PB, GUMINA G, SANTOS RL, SOUSA DP, CAVALCANTI SC. Structure-activity relationships of eugenol derivatives against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) larvae. Pest Manag Sci. 2012 Nov;68(11):1478-83.
- ARAÚJO SAC, TEIXEIR MFS, DANTAS TVM, MIRANDA AM, LIMA FES, MELO VSP, et al. Avaliação in vitro da atividade citotóxica de drogas antivirais em fibroblastos caprinos. Ciência Animal. Ceará, v. 18, n. 1, 2008.
- BESERRA EB, CASTRO Jr FP, SANTOS JW, SANTOS TS, FERNANDES CRM. Biologia e exigências térmicas de *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) provenientes de quatro regiões bioclimáticas da Paraíba. Neotrop Entomol. 2006;35(6):853-60.
- BRÜGGEMANN R, ORLANDI JM, BENATI FJ, FACCIN LC, MANTOVANI MS, NOZAWA C, LINHARES REC. Antiviral activity of *Agaricus blazei murrill* ss. Heinem extract against human and bovine herpesviruses in cell culture. Brazilian Journal of Microbiology, N. 37, P. 561-565, 2006.
- CAMPOS J, ANDRADE CFS. Susceptibilidade larval de duas populações de *Aedes aegypti* a inseticidas químicos. Rev Saude Publica. 2001;35(3):232-6.
- CASALI CG, PEREIRA MRR, SANTOS LMJG, PASSOS MNP, FORTES BPMD, VALENCIA LIO, et al. A epidemia de dengue/dengue hemorrágico no município do Rio de Janeiro, 2001/2002. Rev Soc Bras Med Trop 2004; 37:296-299.
- CHANTRILL BH, COULTHARD CE, DICKINSON L, INKLEY GW, MORRIS W, PYLE AH. The action of plant extracts on a bacteriophage of *Pseudomonas pyocyanea* and on influenza A virus. J Gen Microbiol. 1952 Feb;6(1-2):74-84.
- CUNHA RV, MIAGOSTOVICH MP, PETROLA Z, ARAÚJO ESM, CORTEZ D, POMBO V, et al. Retrospective study on dengue in Fortaleza, state of Ceará, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 1988; 93:155-159.
- DOHI S, TERASAKI M, MAKINO M. Acetylcholinesterase inhibitory activity and chemical composition of commercial essential oils. J Agric Food Chem. 2009 May 27;57(10):4313-8
- FERREIRA RCS, RIFFEL A, SANT'ANA AEG. HIV: Mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição de produtos derivados de plantas. Quim. Nova., v.33, n. 8, p. 1743-1755, 2010.
- GARCEZ, W.S. et al. Larvicidal activity against *Aedes aegypti* of some plants native to the West-Central region of Brazil. Bioresource Technology, v.100, n.24, p.6647-50, 2009.

- KATO D, ERA S, WATANABE I, ARIHARA M, SUGIURA N, KIMATA K, SUZUKI Y, MORITA K, HIDARI KI, SUZUKI T. Antiviral activity of chondroitin sulphate E targeting dengue virus envelope protein. *Antiviral Res.* 2010 Nov;88(2):236-43.
- LAHLOU S, INTERAMINENSE L de F, LEAL-CARDOSO JH, MORAIS SM, DUARTE GP. Cardiovascular effects of the essential oil of *Ocimum gratissimum* leaves in rats: role of the autonomic nervous system. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2004 Apr;31(4):219-25.
- LIM SP, WANG QY, NOBLE CG, CHEN YL, DONG H, ZOU B, YOKOKAWA F, NILAR S, SMITH P, BEER D, LESCAR J, SHI PY. Ten years of dengue drug discovery: progress and prospects. *Antiviral research*, v. 100, p. 500-519, 2013.
- LIMA EP, OLIVEIRA FILHO AM, LIMA JWO, RAMOS JR AN, CAVALCANTI LPG, PONTES RJS. Resistência do *Aedes aegypti* ao temefós em Municípios do Estado do Ceará. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39(3):259-63.
- LUNA JED, MARTINS MF, ANJOS AF, KUWABARA EF, NAVARRO-SILVA MA. Susceptibilidade de *Aedes aegypti* aos inseticidas temephos e cipermetrina, Brasil. *Revista de Saúde Pública* 38: 842-843, 2004.
- MATOS, F. J. A. Introdução a fitoquímica experimental. 2.ed. Fortaleza: Edições UFC, 1997. 141 p.
- NGUYEN TT, WANG HK, CHEN HY, WU YT, LIN SC, KIM DW, KIM D. *In vitro* evaluation of novel inhibitors against the NS2B-NS3 protease of dengue fever virus type 4. *Molecules*, v. 18, n.12, p. 15600-15612, 2013.
- POLANCZYK RA, GARCIA MO, ALVES SB. Potencial de *Bacillus thuringiensis* Berliner no controle de *Aedes aegypti*. *Revista de Saúde Pública* 37: 813-816, 2003.
- PROPHIRO JS, SILVA OS, LUNA JED, PICCOLI CF, KANIS LA, SILVA MAN. *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae): coexistence and susceptibility to temephos, in municipalities with occurrence of dengue and differentiated characteristics of urbanization. *Rev Bras Med Tropical.* 2011;44(3):300-5.
- SANDES ARR & BLASI G. 2000. Biodiversidade química e genética. *Biotec. Ciê. Des.* 13: 28-37.
- SIANI, A. C. Desenvolvimento Tecnológico de Fitoterápicos – Plataforma metodológica. Rio de Janeiro: Scriptório, 2003, 97p.
- SILVA A, MORAIS SM, MARQUES MMM, LIMA DM, SANTOS SCC, ALMEIDA RR, VIEIRA IGP, GUEDES MIF. Antiviral activities of extracts and phenolic components of two *Spondias* species against dengue virus. *The Journal Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, v. 17, n. 4, p. 406-413, 2011.
- SESA. <http://www.saude.ce.gov.br/index.php/boletins>
- SIMÕES CM, AMOROS M, GIRRE L. Mechanism of antiviral activity of triterpenoid saponins. *Phytother Res.* 1999;13(4):323-8.
- TAUIL PL. Urbanização e ecologia do dengue. *Cad. Saúde Pública.* 17: 99-102, 2001.
- TEIXEIRA RR, PEREIRA WL, OLIVEIRA AFCS, SILVA AMS, OLIVEIRA AS, SILVA MLS, SILVA CCS, PAULA SO. Review Natural Products as Source of Potential Dengue Antivirals, *Molecules*, v.19, p 8151-8176, 2014.
- YING L, XIN CL, QI YL, CHANG N, ZHI LL. Larvicidal activity of *Illicium difengpi* BN Chang (Schisandraceae) Stem Bark and its Constituent Compounds against *Aedes aegypti* L. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* January 2015; 14 (1): 103-109.

WALIWITIYA R, BELTON P, NICHOLSON RA, LOWENGERGER CA. Plant terpenoids: acute toxicities and effects on flight motor activity and wing beat frequency in the blow fly *Phaenicia sericata*. J Econ Entomol. 2012 Feb;105(1):72-84.

WHO. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Fact Sheet nº 117, revised April 2002

