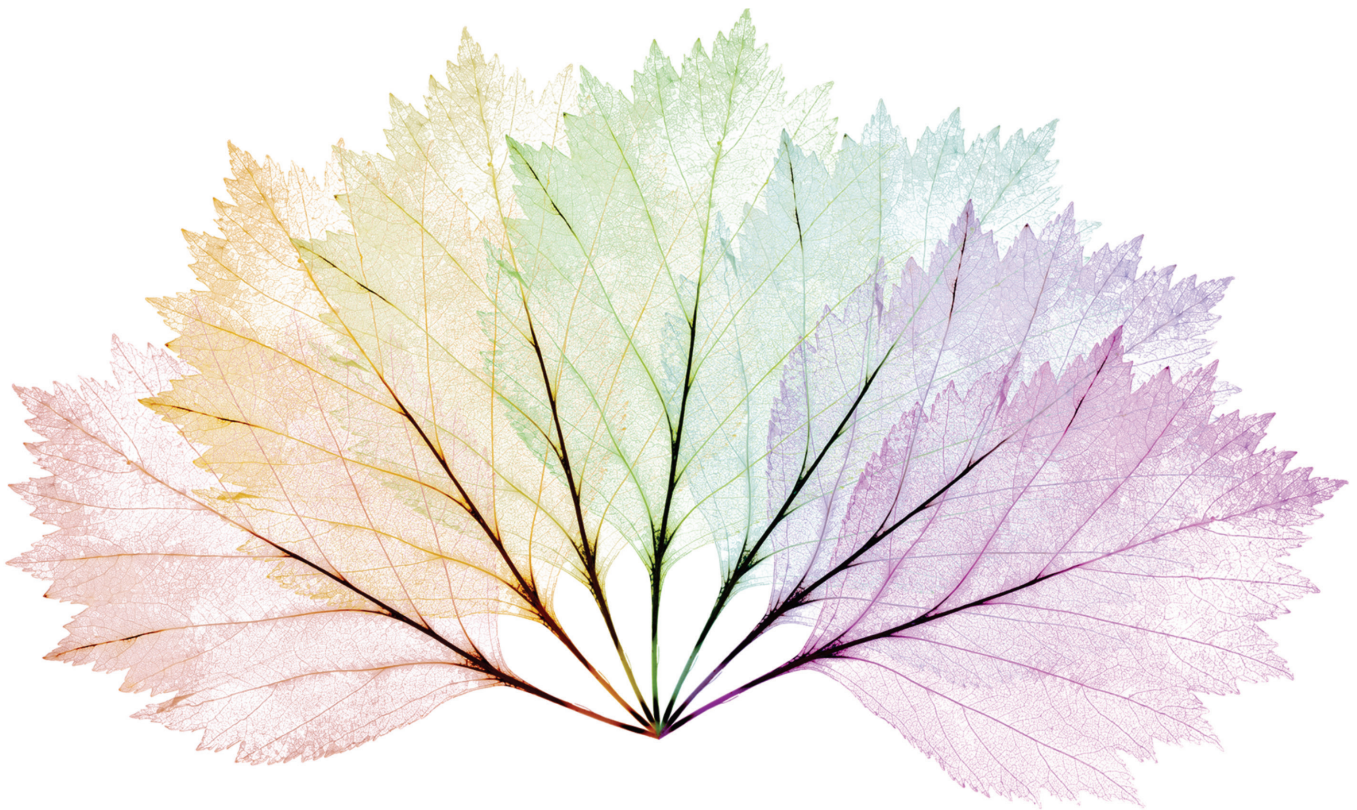


ISSN 1806 - 423 - X
ISSN 1806 - 4272 - online

BEPA

15 anos



Boletim Epidemiológico Paulista

Volume 16 número 190 outubro/2019

BEPa

Boletim Epidemiológico Paulista

ISSN 1806-423-X

Volume 16 Nº 190

outubro de 2019

Nesta edição

Investigação de queixa técnica de azitromicina pó para suspensão oral distribuída pelo Sistema Único de Saúde <i>Investigation of technical complaint of azitromycin powder for oral suspension distributed by Unique Health System</i>	1
Triatomíneos na Região Metropolitana de São Paulo: vigilância entomológica <i>Triatomines in the metropolitan region of São Paulo: entomological surveillance</i>	13
Doença de Chagas <i>Chagas Disease</i>	19
Vigilância Epidemiológica do Sarampo no Estado de São Paulo, Semanas Epidemiológicas 01 a 43 de 2019 <i>Epidemiological Surveillance of Measles in the State of São Paulo, Epidemiological Weeks 01 to 43 of 2019</i>	31
Central/Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde <i>Central/Health Surveillance Strategic Information Center</i>	37
Epidemiologia e controle da leishmaniose visceral: estudo de coorte de cães em áreas endêmicas no município de Bauru no Estado de São Paulo <i>Epidemiology and control of visceral leishmaniasis: cohort study of dogs in endemic areas in Bauru, São Paulo State</i>	39
Instruções aos Autores <i>Author's Instructions</i>	41

Expediente



**COORDENADORIA DE
CONTROLE DE DOENÇAS**

Av. Dr Arnaldo, 351
1º andar – sala 124

CEP: 01246-000 – Pacaembu
São Paulo/SP – Brasil

Tel.: 55 11 3066-8823/8824/8825

E-mail: bepa@saude.sp.gov.br

<http://www.ccd.saude.sp.gov.br>

<http://ses.sp.bvs.br/php/index.php>

Os artigos publicados são de responsabilidade dos autores. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou fim comercial.

Para republicação deste material, solicitar autorização dos editores.

Editor Geral: Paulo Rossi Menezes

Editor Executivo: Clelia Aranda

Editores Associados:

Marcos Boulos – SUCEN/SES-SP
Laura Nogueira da Cruz – IAL/CCD/SES-SP
Lilian Nunes Schiavon – CTD/CCD/SES-SP
Luciana Hardt – IP/CCD/SES-SP
Alexandre Gonçalves – CRT/DST/Aids/CCD/SES-SP
Maria Cristina Megid – CVS/CCD/SES-SP
Regiane Cardoso de Paula – CVE/CCD/SES-SP

Comitê Editorial:

Adriana Bugno – IAL/CCD/SES-SP
Angela Tayra – CRT/Aids/CCD/SES-SP
Catia Martinez – CIEVS/CCD/SES-SP
Cristiano Corrêa de Azevedo Marques – IB/SES-SP
Dalma da Silveira – CVS/CCD/SES-SP
Juliana Galera Castilho – IP/CCD/SES-SP
Maria Bernadete de Paula Eduardo – CVE/CCD/SES-SP
Maria de Fátima Costa Pires – PPG/CCD/SES-SP
Rubens Antônio da Silva – SUCEN/SES-SP

Coordenação Editorial:

Kátia Rocini
Lilian Nunes Schiavon
Maria de Fátima Costa Pires
Mirthes Ueda
Sylia Rehder

Revisão:

Kátia Rocini

Projeto gráfico/editoração:

Marcos Rosado

Centro de Produção e Divulgação Científica – CCD/SES-SP

Consultores Científicos:

Marcos Boulos – FMUSP/CCD/SES-SP
Alexandre Silva – CDC Atlanta
Carlos M. C. Branco Fortaleza – FM/Unesp/Botucatu-SP
Eliseu Alves Waldman – FSP/USP-SP
Expedito José de Albuquerque Luna – IMT/USP-SP
Gerusa Figueiredo – IMT/USP-SP
Gonzalo Vecina Neto – FSP-USP
Gustavo Romero – UnB/CNPQ
Hiro Goto – IMT/USP-SP
José Cássio de Moraes – FCM/SC-SP
José da Rocha Carvalheiro – Fiocruz-RJ
José da Silva Guedes – IB/SES-SP
Marcos da Cunha Lopes Virmond – ILSL/CCD/SES-SP
Myrna Sabino – IAL/CCD/SES-SP
Paulo Roberto Teixeira – OMS
Ricardo Ishak – CNPQ/UF-Pa
Ricardo Kerti Mangabeira Albermaz – CCD/SES-SP
Roberto Focaccia – IER/SES-SP
Vilma Pinheiro Gawyszewsk – Opas

Portal de Revistas - SES/Projeto Metodologia Scielo:

Lilian Nunes Schiavon
Eliete Candida de Lima Cortez

Centro de Documentação – CCD/SES-SP

CTP, Impressão e Acabamento:

Imprensa Oficial do Estado S/A (IMESP)

Disponível em:

Portal de Revistas Saúde SP - <http://periodicos.ses.sp.bvs.br>



Acesse a versão eletrônica em:
www.ccd.saude.sp.gov.br

Rede de Informação e Conhecimento:
<http://ses.sp.bvs.br/php/index.php>

Colabore com o BEPA:
bepa@saude.sp.gov.br

Artigo original

Investigação de queixa técnica de azitromicina pó para suspensão oral distribuída pelo Sistema Único de Saúde

Investigation of technical complaint of azitromycin powder for oral suspension distributed by Unique Health System

Fernanda Fernandes Farias¹; Valéria Adriana Pereira Martins¹; Eliana Della Coletta Yudice¹¹; Luz Marina Trujillo¹

¹Instituto Adolfo Lutz. Centro de Medicamentos Cosméticos e Saneantes. Núcleo de Ensaios Físicos e Químicos em Medicamentos; ¹¹Instituto Adolfo Lutz. Centro de Laboratório Regional de Santo André VIII. Núcleo de Ciências Químicas e Bromatológicas. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, Brasil.

RESUMO

A azitromicina é um antimicrobiano de amplo espectro, indicada no tratamento de infecções do trato respiratório, da pele e tecidos moles, e de infecções sexualmente transmissíveis. O Núcleo de Ensaios Físicos e Químicos em Medicamentos do Instituto Adolfo Lutz recebe amostras de medicamentos colhidas pela Vigilância Sanitária para avaliação da sua qualidade. O objetivo deste trabalho foi descrever os resultados analíticos de cinco lotes diferentes de azitromicina 200mg/5mL, pó para suspensão oral, do mesmo fabricante, distribuídos pela rede pública e recebidos pelo IAL no período de 2016 a 2017. Com o intuito de responder às queixas técnicas relativas à presença de grumos no pó e na suspensão, considerou-se relevante para a investigação os ensaios de aspecto, determinação de peso, pH e reprodução de uso. Os lotes apresentaram resultados em conformidade com a especificação farmacopeica para os ensaios de determinação de peso e pH. Porém esses mesmos lotes, com exceção de um, apresentaram não conformidade para aspecto e reprodução de uso. A não conformidade foi demonstrada pela presença de grumos e pelo volume total aspirado abaixo do especificado. Assim, em 22 dos 43 frascos analisados, não foi possível a extração das três doses referentes ao tratamento completo do medicamento, comprometendo a eficácia. O tratamento antimicrobiano inadequado pode causar desenvolvimento de resistência bacteriana e agravamento do estado de saúde do paciente. Estes resultados demonstram a importância das ações de vigilância sanitária para o monitoramento da qualidade dos medicamentos distribuídos na rede pública, a fim de garantir que a população receba produtos confiáveis.

PALAVRAS-CHAVE: Antimicrobiano. Controle de qualidade. Vigilância Sanitária.

ABSTRACT

Azithromycin is a broad-spectrum antimicrobial, indicated for treatment of respiratory tract infections, skin and soft tissue infections, and sexually transmitted infections. The Núcleo de Ensaaios Físicos e Químicos em Medicamentos of the Adolfo Lutz Institute receives samples of medicines collected by the Sanitary Surveillance to be evaluated for their quality. The objective of this study was to describe the analytical results of five different batches of azithromycin 200mg/5mL, powder for oral suspension, from the same manufacturer, distributed by the public health system and received by IAL from 2016 to 2017. In order to answer the technical complaints regarding the presence of lumps in the powder and in the suspension, it was considered relevant for the research the aspect tests, determination of weight, pH and reproduction of use. The batches presented results in conformity with the pharmacopoeial specification for weight determination and pH tests. However these same batches, but one, presented non-compliance for appearance and reproduction of use. The non-compliance was demonstrated by the presence of lumps and by the total volume aspirated below the specified. Thus, in 22 of the 43 bottles analyzed, it was not possible to extract the three doses referring to the complete treatment of the drug, compromising its efficacy. Inappropriate antimicrobial treatment may cause bacterial resistance development and worsen the patient's state of health. These results demonstrate the importance of sanitary surveillance activities for monitoring the quality of medicines distributed in the public health system, ensuring that the population receives reliable products.

KEYWORDS: Antimicrobial. Quality control. Health Surveillance.

INTRODUÇÃO

O Núcleo de Ensaaios Físicos e Químicos em Medicamentos (NFQM) do Instituto Adolfo Lutz (IAL), Laboratório Central de Saúde Pública do estado de São Paulo, recebe amostras de medicamentos colhidas pela Vigilância Sanitária para serem avaliadas quanto ao cumprimento dos requisitos de qualidade, conforme a Lei Nº 6.360 de 23 de setembro de 1976.¹ Essas amostras podem ser advindas de

programas para monitoramento da qualidade, ou devido a denúncias ou queixas de pacientes e profissionais da saúde. Além das análises fiscais, o NFQM realiza também análises de orientação em amostras oriundas de processos judiciais. Em ambas as solicitações de análise, fiscal ou orientação, o NFQM sempre prioriza os ensaios físicos e químicos relevantes para responder às queixas técnicas.

O medicamento objeto deste estudo é um pó para suspensão oral 200 mg/5 mL, constituído da mistura de azitromicina com agentes aromatizantes, suspensores, tampões e edulcorantes.

A azitromicina $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ (Figura 1) é um antimicrobiano de amplo espectro pertencente à classe dos azalídeos, derivados da classe dos macrolídeos. Por rearranjo estrutural da molécula de eritromicina foi possível a produção de azitromicina, com a inserção de um átomo de nitrogênio ligado a um grupo metil na 9ª posição do anel macrolídeo.²

Essas modificações resultaram em uma molécula com melhores características farmacológicas, originando um antimicrobiano com espectro de atividade contra organismos gram-negativos, como *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Mycoplasma hominis* e com elevada penetração no tecido respiratório. Além disso, a reorganização estrutural colaborou para o tempo de meia-vida mais prolongado, melhor estabilidade em meio ácido e melhor difusão tecidual.³

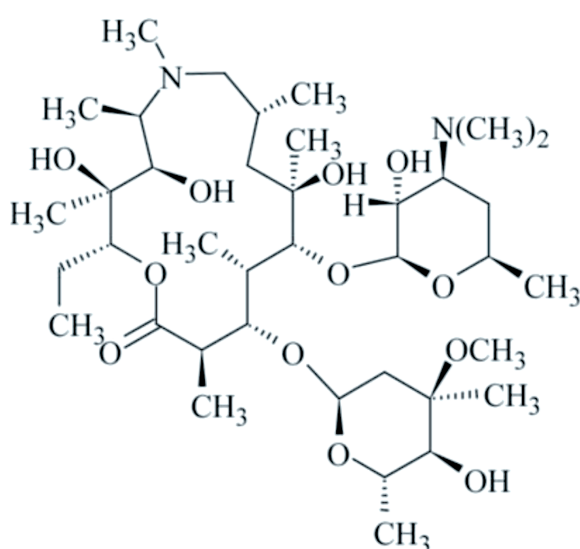


Figura 1. Estrutura molecular da azitromicina

A azitromicina possui grande variedade de indicações, como no tratamento de infecções do trato respiratório inferior e superior, incluindo sinusite, faringite ou amigdalite, infecções da pele e tecidos moles, otite média e aguda, além de agir em infecções provenientes de doenças sexualmente transmissíveis. Seu mecanismo de ação inclui a inibição da síntese proteica bacteriana mediante sua ligação com o RNA ribossomal 23S da subunidade 50S, o que impede a tradução do RNA mensageiro e consequentemente a síntese proteica.⁴

A azitromicina administrada oralmente é amplamente distribuída pelo organismo com biodisponibilidade de 37%, e picos de concentração após duas a três horas. Sua farmacocinética permite que o intervalo de dose seja diário e o tratamento de apenas três dias. No entanto, sua biodisponibilidade pode ser reduzida em até 50%, se administrada concomitantemente com refeições e antiácidos.³

Para que o efeito do antimicrobiano seja eficiente, deve ser considerado o hospedeiro e agente patogênico. O uso racional desta classe de medicamentos está baseada no conhecimento dos conceitos de colonização, contaminação e infecção, noções de microbiologia clínica, coleta de culturas, microbiota habitual do corpo humano, mecanismos de ação, farmacocinética, farmacodinâmica e efeitos colaterais dos antimicrobianos.⁵

A posologia inadequada também pode afetar o tratamento. Baixas doses, intervalos irregulares ou administração de medicamentos com desvios de qualidade podem afetar a resposta ao tratamento e induzir maior risco de resistência pela pressão seletiva a outras bactérias não envolvidas na infecção.⁵

Atualmente a azitromicina como produto acabado encontra-se no mercado brasileiro nas formas farmacêuticas de suspensão oral, pó para suspensão oral, comprimido revestido, cápsulas, pó liofilizado para solução injetável, sendo comercializado na rede privada ou distribuído pelo Sistema Único de Saúde (SUS),⁶ com exigência da retenção de receita médica.

A introdução da azitromicina no SUS tem devida importância pelo curto período de tratamento, fazendo com que a sua aderência seja maior, reduzindo custos de desperdícios para o sistema. Este medicamento pertence ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica do SUS tanto na apresentação de comprimido 500mg quanto pó para suspensão oral 40mg/ml (ou 200mg/5mL). Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013 que torna os Estados, o Distrito Federal e os Municípios responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos.⁷

Segundo a Farmacopeia Brasileira,⁸ a azitromicina como matéria-prima se constitui de pó cristalino branco, pouco solúvel em água, solúvel em clorofórmio, facilmente solúvel em etanol e metanol, pouco solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos e ligeiramente solúvel em soluções ácidas.

A suspensão oral é uma forma farmacêutica que possui elevada importância na terapêutica, pois permite que fármacos hidrofóbicos, como a azitromicina, sejam administrados sob a forma líquida. Diferentemente das formas farmacêuticas sólidas, as líquidas são de fácil

deglutição, sendo preferíveis para pacientes idosos e pediátricos.⁹ Como excipientes da formulação são utilizados edulcorantes que corrigem o sabor desagradável do fármaco, facilitando a adesão ao tratamento.¹⁰

Os pós para soluções e suspensões orais são preparações multidoses, constituídas por partículas de diferentes granulometrias. Em sua fabricação os componentes da mistura em pó são passados através de peneira para remover grumos e agregados de partículas. Aqueles que contenham distribuição estreita de tamanho de partícula são transferidos para um misturador e segue-se ao processo produtivo.¹¹

Em períodos distintos entre março de 2016 a janeiro 2017, cinco (05) lotes diferentes de azitromicina, na forma de pó para suspensão oral, foram coletadas pela Vigilância Sanitária e enviadas ao NFQM com queixas técnicas relacionadas à presença de grumos tanto no pó quanto na suspensão.

O objetivo deste trabalho foi descrever e analisar criticamente os resultados dos ensaios analíticos definidos para responder à solicitação da vigilância sanitária.

METODOLOGIA

Cinco lotes distintos do produto azitromicina 200 mg/5 mL, pó para suspensão oral, do mesmo fabricante, distribuídos pela rede pública, foram colhidos em processos de análises fiscais, para responder às queixas técnicas enunciadas por profissionais das Unidades Básicas de Saúde (UBS) relativas à presença de grumos dificultando a administração oral das doses. As coletas foram realizadas em períodos distintos entre março de 2016 e janeiro de 2017, quatro em triplicata e uma em

amostra única (Tabela 1). Esta última atendeu a lei federal nº 6437/ 1977 (art 27, parágrafo 1º) que define que a análise fiscal em amostra única deve ser feita na presença do detentor ou do representante legal da empresa, e do perito indicado por ela.¹²

Foram selecionados e priorizados em função da queixa técnica os ensaios de aspecto, determinação de peso, pH e reprodução de uso, como objetivo da investigação.

A análise do aspecto foi realizada por inspeção visual avaliando-se os conteúdos de cada frasco do lote comparando-os com as características do medicamento descritas pelo fabricante em bula do profissional de saúde. Considerando a forma farmacêutica pó para suspensão oral, procedeu-se o ensaio em duas etapas: antes da reconstituição e após a reconstituição.

Para a reconstituição do produto seguiu-se a orientação da bula: agitar vigorosamente o frasco fechado para desprender o pó do fundo do frasco; adicionar água filtrada até a marca indicada no frasco, uma única vez; colocar a tampa interna no frasco; e, agitar vigorosamente durante um minuto, para

obtenção de uma suspensão homogênea. Segundo a bula, as características do medicamento antes da reconstituição são: pó branco a esbranquiçado; odor de tutti frutti. E após reconstituição: suspensão viscosa de cor levemente creme.

Para o ensaio de determinação de peso, utilizou-se a metodologia conforme a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, 2010.⁸ Pesou-se em balança Mettler Toledo modelo AL204 e registrou-se a massa dos frascos lacrados e identificados, retirou-se o conteúdo de cada um deles, lavou-se com água e secou-se em estufa a 60°C. Pesou-se novamente, quando secos, e registrou-se a massa dos frascos vazios. A diferença de peso refere-se ao conteúdo individual de cada frasco. Realizou-se, então, o cálculo do peso médio para cada lote recebido. A especificação para a determinação de peso de pós para reconstituição (uso oral) é de $\pm 10,0\%$ em relação ao peso médio determinado, podendo-se tolerar não mais que duas unidades fora do limite de variação, em relação ao peso médio, porém, nenhuma unidade pode apresentar peso acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada.

Tabela 1. Número de unidades amostrais de azitromicina 200 mg/5mL, pó para suspensão, e ensaios realizados para avaliação de cada lote, ESP, 2016-2017.

Lote	Recebimento no IAL	Quantidade recebida	Ensaio realizado	Unidades para Reprodução de uso
1	mar/16	15 frascos por lacre	Descrição, Aspecto, Variação de Peso, pH, Reprodução de Uso	V12, A11, E11
2	mar/16	15 frascos por lacre	Descrição, Aspecto, Variação de Peso, pH, Reprodução de Uso	V13, A13, E13
3	jan/17	12 frascos por lacre	Descrição, Aspecto, Variação de Peso, pH, Reprodução de Uso	V10, A10, E10
4	nov/17	10 frascos por lacre	Descrição, Aspecto, Variação de Peso, pH, Reprodução de Uso	V8, A8, E8
5	abr/16	26 frascos lacre único	Descrição, Aspecto	NA

Legenda: na coluna Unidades para Reprodução de uso, V: volume total aspirado, A: aspiração, E: expiração, NA: não aplicável

Para a verificação do pH do produto já reconstituído, utilizou-se a metodologia da Farmacopeia Brasileira 5ª edição, 2010. Foi utilizado o pHmetro Quimis, modelo Q-400M1. A variação de pH permitida é de 8,5 a 11,0.⁸

O ensaio de reprodução de uso representa o modo de preparo do medicamento para administração pelo profissional de saúde e/ou utilização pelo paciente. A referência desse ensaio foi a bula do medicamento, no item “Posologia e modo de usar” para o preparo da suspensão. Este ensaio (volume total aspirado corresponde às doses, aspiração e expiração) não está descrito em compêndio oficial e utilizou-se a bula como referência por corresponder ao procedimento descrito para orientar o consumidor a usar o medicamento corretamente, de modo a garantir a sua administração oral adequada e a ação farmacológica esperada. O ensaio foi realizado estritamente de acordo com os dizeres da bula e por analistas distintos para respeitar a diversidade do usuário do medicamento.

A apresentação do medicamento em estudo é frasco contendo 600 mg de azitromicina na

forma farmacêutica de pó para a preparação de 15 mL de suspensão, portanto cada dose de 5mL deverá conter 200 mg do fármaco. Para a verificação da reprodução das três doses de 5 mL, procedeu-se o ensaio em três etapas: volume total aspirado correspondente a três doses (soma de três doses medidas individualmente), aspiração e expiração do conteúdo de cada dose. Para todos estes testes foi utilizada a seringa dosadora que é distribuída juntamente com o medicamento.

RESULTADOS

Considerando a especificação do produto de pó branco a esbranquiçado, dos cinco lotes avaliados quanto ao aspecto, antes da reconstituição, foi observada uma mistura de pó fino branco e grumos de cor creme, para os conteúdos de todos os frascos analisados individualmente (Figura 2-A). Alguns apresentaram grumos maiores que outros, mas em todos os frascos foi possível observar claramente a diversidade de granulometria entre os pós, sendo que os grumos de cor creme sempre se apresentaram em quantidade inferior ao pó branco.



Figura 2. A- Aspecto do pó antes da reconstituição. B-Aspecto da suspensão

Considerando a especificação do produto de suspensão viscosa de cor levemente creme, após a reconstituição da suspensão, o medicamento se apresentou como uma suspensão viscosa, não homogênea, de cor creme, para os conteúdos de todos os frascos analisados de todos os lotes (Figura 2-B).

O ensaio de pH foi realizado em quatro lotes, excluindo-se a amostra fiscal única, para a qual foram avaliados somente os ensaios de descrição da amostra e aspecto. Os resultados apresentados para o ensaio de pH dos lotes nº 1, 2, 3 e 4 foram respectivamente: 8,92; 10,24; 9,86 e 9,57 todos dentro do critério de aceitação de 8,5 a 11,0, conforme Farmacopeia Brasileira 5ed.

Os resultados do ensaio de determinação de peso podem ser vistos na Tabela 2. Estes se apresentaram conforme especificação de variação máxima de $\pm 10,0\%$ do peso médio determinado. Em produtos acondicionados em recipientes para doses múltiplas, este ensaio permite verificar a homogeneidade no envase.

No ensaio de reprodução de uso foi utilizada a seringa dosadora fornecida junto com o medicamento para verificar aspiração, expiração e o volume total aspirado correspondente às três doses (Figura 3).

No primeiro lote, dentre os 12 frascos analisados, um formou grumos a ponto de impedir a aspiração do medicamento e consequente medição de seu volume; para os demais, a aspiração e expiração foram regulares. O volume total aspirado para sete unidades foi abaixo do volume total indicado de 15 mL, para a obtenção das três doses. Este lote apresentou resultado insatisfatório para este ensaio.

No lote nº 2 foram avaliados 13 frascos, dentre eles três frascos continham volume total aspirado abaixo do especificado em bula. Foi observada aspiração irregular para dez unidades e na expiração observou-se irregularidade em cinco frascos. Essa irregularidade está relacionada à presença dos grumos que obstruíram a seringa, sendo necessária a aplicação de força para executar a aspiração e a expiração. A amostra também apresentou resultado insatisfatório para este ensaio.

Para o lote nº 3 foram submetidos ao ensaio de reprodução de uso 10 frascos. Os resultados para o volume total aspirado permaneceram dentro da especificação de 15 mL e verificou-se regularidade na aspiração e expiração de todos os frascos-amostra apresentando resultado satisfatório para este ensaio.

Tabela 2. Resultado do ensaio de determinação de peso

Determinação de peso					
Lote	Peso médio(g)	Variação máxima (%)	Variação mínima (%)	Número de replicatas	Resultado
1	15,56	+2,21	-2,76	10	Satisfatório
2	15,41	+4,31	-1,67	10	Satisfatório
3	15,31	+3,05	-2,92	10	Satisfatório
4	15,63	+4,06	-2,27	10	Satisfatório

No lote nº 4 foram avaliados oito frascos, os quais apresentaram aspiração e expiração regular para todas as unidades. Entretanto, para determinação de volume, um frasco estava abaixo da especificação de 15 mL, considerando-se a amostra insatisfatória para o ensaio.

Após a análise desses produtos verificou-se que não foi possível extrair as três doses (referente ao tratamento completo) para 22 frascos, dentre 43 analisados, quer por obstrução da seringa dosadora em razão dos grumos, quer por volume total inferior ao especificado. Apenas o lote nº 3 se mostrou satisfatório para as três etapas do ensaio de reprodução de uso.

DISCUSSÃO

A Vigilância Sanitária usualmente tem dificuldade de coletar os lotes com o mesmo número de unidades amostrais. Muitas vezes, o número de unidades do produto, disponível nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), ou outro local de coleta que demandou a queixa técnica, não é suficiente para que seja dividido em três lacres diferentes (amostra em triplicata), o que justifica a necessidade da coleta em amostra única. Além disso, a

quantidade de unidades amostrais pelo seu quantitativo reduzido pode impossibilitar a execução de um número maior de ensaios físicos e químicos, ressaltando a importância da condução daqueles que são específicos para responder à queixa técnica.

As suspensões são formulações já bastante conceituadas e possuem características bem definidas. Nas suspensões, o fármaco suspenso não deve sedimentar-se rapidamente, mantendo estabilidade do sistema com pequena ou nula separação de camadas. Entretanto, pode ocorrer sedimentação rápida, mas com fácil ressuspensão quando submetido a agitação. Portanto, não ocorre compactação.¹³

Além disso, a suspensão não deve ser muito viscosa, para que não dificulte sua saída do recipiente. As partículas dispersas devem ser pequenas e uniformes em tamanho. Deve ser química, biológica e fisicamente estável durante a sua vida útil. Considera-se também como requisito importante cor, odor, sabor e aspecto, cujas características propiciam aceitabilidade pelos pacientes. Portanto, a suspensão deve permitir ao consumidor o uso de doses uniformes, iguais e terapeuticamente ativas, com propriedades organolépticas agradáveis.¹⁰

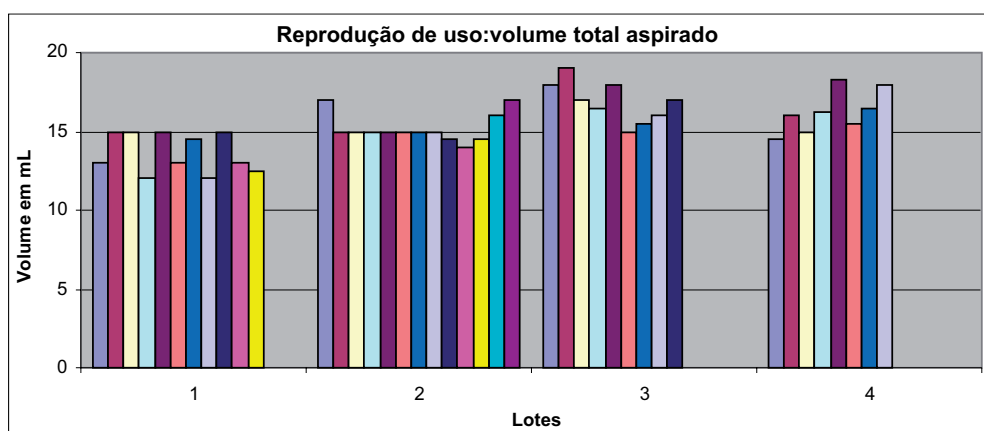


Figura 3. Azitromicina 200 mg/5ml, pó para suspensão – volume total aspirado por frasco e lote obtidos no ensaio de reprodução de uso.

O aspecto é o quesito evidente para o paciente avaliar a qualidade do produto, e alterado pode levar à rejeição na utilização do medicamento.¹⁴ A não adesão ao tratamento pode acarretar diversos problemas de saúde pública como resistência bacteriana devido ao tratamento inadequado com doses subterapêuticas; a não homogeneidade do produto pode acarretar falha terapêutica com a administração de doses diferentes; poderá haver desperdício de dinheiro público com estoque de medicamentos não aceitos pelos usuários e a ser recolhido pelo SUS; além de gastos públicos com internações e outros procedimentos para o restabelecimento da saúde.¹⁵

Uma vez que o aspecto da suspensão de azitromicina não corresponde ao de sua especificação para o uso pretendido de administração por via oral, outras investigações, como exames microbiológicos, são consideradas secundárias, pois já houve comprometimento de sua função primária.

Para que uma infecção seja devidamente combatida, é necessária a escolha correta do antimicrobiano e que sejam respeitados a dose, o intervalo de dose e o período de tratamento. É necessário também que todas as características físico-químicas do antimicrobiano nas diversas preparações farmacêuticas estejam dentro de parâmetros especificados por compêndios oficiais.¹⁶

Em análises do NFQM, Markman et al.¹⁷ verificaram a estabilidade e o desempenho *in vitro* de suspensões extemporâneas de amoxicilina de medicamentos genéricos, similares e referência. Foi evidenciado nesse estudo que um dos sete medicamentos testados apresentou falhas na performance

da suspensão devido a possíveis problemas farmacotécnicos da formulação.

Em outro estudo, de 2018, foi demonstrada a detecção de desvios graves de qualidade em medicamentos decorrentes de erros farmacotécnicos, além da ausência de ensaios mínimos de controle de qualidade nos produtos.¹⁸

Estudos como estes expõem os problemas de qualidade encontrados em medicamentos. Um antimicrobiano não conforme, compromete a eficácia do tratamento farmacológico, possibilita o desenvolvimento de resistência bacteriana pela redução da dose administrada em níveis subterapêuticos, além de acarretar prejuízo aos pacientes e à Saúde Pública.

No caso das amostras analisadas, no ensaio de reprodução de uso é possível observar que os critérios de qualidade não foram atendidos, já que em três lotes analisados o usuário teria dificuldades de utilizar o medicamento, seja por não conseguir aspirar ou expirar o medicamento, ou pela terceira dose não atingir o volume necessário de 5mL. Além disso, os cinco lotes do produto foram considerados insatisfatórios pelo aspecto antes e após reconstituição por não serem as que o próprio fabricante descreve em bula.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, (OMS) o uso excessivo e inadequado de antibióticos é a principal causa de resistência antimicrobiana. Em um relatório de janeiro de 2019 o Global Antimicrobial Surveillance System (*GLASS*) confirma uma ocorrência generalizada de resistência aos antibióticos entre 500 mil pessoas com suspeita de infecção bacteriana em 22 países.¹⁹ Preocupada com este problema

de Saúde Pública mundial, a OMS lançou em junho de 2019 uma campanha chamada *Aware*, que classifica os antibióticos em três grupos e especifica quais antibióticos devem ser usados para as infecções mais comuns e graves; quais devem estar disponíveis em todos os momentos no sistema de saúde; e aqueles que devem ser usados com parcimônia ou preservados e usados apenas como último recurso.²⁰

Sendo assim, este estudo reforça a necessidade do monitoramento da qualidade dos medicamentos distribuídos na rede pública, atividade conjunta do IAL e órgãos de Vigilância Sanitária, em sua esfera municipal, estadual e federal, visando o recolhimento dos medicamentos que não atendam aos critérios de qualidade e evitando que estes cheguem aos pacientes.

CONCLUSÃO

As ações de vigilância sanitária são essenciais para o monitoramento da qualidade dos medicamentos consumidos pela população. Neste contexto, o NFQM exerce um papel fundamental por meio da realização de análises fiscais, fornecendo subsídios para a tomada de decisão dos órgãos reguladores, garantindo que a população receba medicamentos de qualidade.

A boa qualidade do medicamento oferecido à população contribui para reduzir complicações em Saúde Pública, seja pelo uso adequado e/ou eficácia dos medicamentos. O cumprimento dos requisitos de qualidade, tais como aspecto, doses e concentração, é essencial para evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana, problema mundialmente preocupante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lei N 6.360 de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. Diário Oficial da União (Brasília). 1976 Set 24.
2. Breier AR, Garcia CV, Oppe TP, Steppe M, Schapoval EES. Microbiological assay for azithromycin in pharmaceutical Formulations. J. Pharm. Biomed. Anal. 2002; 29(5):957-61.
3. Marcolino FMADA, Ferracini NW, Gobbato LH, Rios Hernandez MA. Estudo comparativo e aberto sobre a eficácia e a tolerabilidade da azitromicina*vs amoxicilina em rinossinusites agudas em adultos. RBM rev. bras. med. 1999; 56(4):294-8.
4. Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. Quím. Nova. 2010; 33(3):667-79.
5. Mota LM, Vilar FC, Dias LB, Nunes TF, Moriguti JC. Uso racional de antimicrobianos. Medicina (Ribeirão Preto. Online). 2010; 43(2):164-72.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. [Internet]. Brasília (DF). Bulário Eletrônico. Azitromicina. 2013. [acesso em 22 maio 2018]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1>
7. Portaria N 1555 de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União (Brasília). 2013 jul 31.

8. Farmacopeia Brasileira. 5. ed. v.2, Brasília: Anvisa, 2010.
9. Ansel, HC, Popovich NG, Alen Jr LV. Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 6. ed. Premier; 2000.
10. Prista LN, Alves AC, Morgado R. Tecnologia Farmacêutica. 5. ed. Porto: Fundação Calouste Gulbenkian; 1995.
11. World Health Organization-WHO [projeto de discussão na internet]. International Pharmacopeia Monograph on Liquid Preparations for oral use. 2007 [acesso em 10 jun 2018]. Disponível em: http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS07_191_rev1monoOralliquidsOct07.pdf
12. Lei N 6.437 de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Diário Oficial da União (Brasília). 1997 Ago 24.
13. Sakuda TM. Influência de agentes suspensores e edulcorantes na suspensão de estearato de ertromicina [dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP; 1985.
14. Yano HM, Markman BEO, Eserian JK, Lombardo M, Trujillo LM, Martins VAP. Alterações no aspecto e odor de medicamentos: indicativos de desvio de qualidade. Bol Inst Adolfo Lutz. 2014; 24(1):13-5.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA [Internet]. Brasília (DF). Diretriz Nacional para o Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. 2016. [acesso em 20 abril 2018]. Disponível em: http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/images/documentos/manuais/Diretriz_para_o_Uso_Racional_de_ATB.pdf
16. Esmerino LA, Pereira AV, Adamowicz T, Borges DM, Talacimon EA, Schelesky ME. Método microbiológico para determinação da potência de antimicrobianos. Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde. 2004; 10(1): 53-60.
17. Markman BEO, Graco FM, Meihuey EW, Martins VAP, Rosa PCP. Verificação da estabilidade e do desempenho *in vitro* de suspensões extemporâneas de amoxicilina de medicamentos genéricos, similares e referência. BEPA. 2017;14(161):1-15.
18. Farias FF, Yano HM, Yudice EDC, Guilherme MP, Martins VAP, Trujillo LM et al. Detecção de desvios de qualidade nos medicamentos manipulados: solução de ácido acético, xarope de cetoconazol e cápsulas de hormônio tireoidiano T4. Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia. 2018;6(3):22-7.
19. Organização Pan-Americana de Saúde - OPAS [boletim na internet]. Novos dados revelam níveis elevados de resistência aos antibióticos em todo o mundo. [acesso em 17 out. 2019]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5592:novos-dados-revelam-niveis-elevados-de-resistencia-aos-antibioticos-em-todo-o-mundo&Itemid=812
20. Organização das Nações Unidas – ONU Brasil [boletim na internet]. OMS lança estratégia para combater resistência de bactérias a antibióticos. [acesso em 20 out. 2019]. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/oms-lanca-estrategia-para-combater-resistencia-de-bacterias-a-antibioticos/>

Correspondência/Correspondence to:
Fernanda Fernandes Farias
E-MAIL: farmaferranda@gmail.com



Acesse a versão eletrônica em:
www.ccd.saude.sp.gov.br

Rede de Informação e Conhecimento:
<http://ses.sp.bvs.br/php/index.php>

Colabore com o BEPA:
bepa@saude.sp.gov.br

Triatomíneos na Região Metropolitana de São Paulo: vigilância entomológica

Triatomines in the metropolitan region of São Paulo: entomological surveillance

Rubens Antonio da Silva¹; Vera Aparecida de Oliveira Estevão¹; Agnaldo Nepomuceno Duarte¹.

¹Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Superintendência de Controle de Endemias. Departamento de Combate a Vetores. Laboratório Especializado de Mogi Guaçu: Doença de Chagas; ¹Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Superintendência de Controle de Endemias. Divisão de Programas Especiais.

INTRODUÇÃO

O controle da transmissão vetorial da doença de Chagas no estado de São Paulo teve início em 1950 com as atividades dirigidas ao combate do *Triatoma infestans*, considerado o principal vetor para a transmissão da doença. Com resultados bastante satisfatórios em relação ao ambiente domiciliar, esta espécie foi controlada e os triatomíneos mais frequentemente coletados no peridomicílio passaram a assumir maior importância.^{1,2} A eliminação do *T. infestans* no estado de São Paulo foi um feito notável, sendo o pioneiro no controle desta espécie no Brasil.^{3,4} As atividades de vigilância entomológica e controle da doença de Chagas passaram a ser desencadeadas sobre as espécies secundárias que colonizam preferencialmente o peridomicílio, sendo esta uma das características das espécies presentes atualmente no estado.

Se destaca neste cenário a espécie *Panstrongylus megistus* que tem apresentado comportamento de colonização no intra e peridomicílio de habitações rurais com altos índices de infecção natural.⁵ No Brasil, essa espécie é bem distribuída com comportamento semelhante ao observado para São Paulo, ou seja, ampla distribuição geográfica, altas taxas de infecção pelo *Trypanosoma cruzi* e uma marcante capacidade de colonizar ambientes artificiais.⁶ É uma espécie nativa

cujas adaptação para o ambiente domiciliar está diretamente relacionada com a ação do homem sobre o meio ambiente e a redução das suas fontes alimentares habituais.⁷ Essa espécie pode colonizar o ambiente humano e manter a circulação de *T. cruzi* nesse espaço.

Em São Paulo, essa espécie apresenta uma faixa de distribuição restrita, na qual sua sobrevivência é favorecida pelo regime de chuvas, maior umidade e tipo de cobertura vegetal, estando associada a *Didelphideos* (gambás por exemplo) e roedores, derivando daí alta taxa de infecção natural.

A Região Metropolitana de São Paulo (RMSP), não apresenta histórico de infestação por triatomíneos, sendo os exemplares silvestres encontrados nos municípios de maneira esporádica e sem constatação de infecção para *T. cruzi*. O objetivo deste informe é relatar a ocorrência e pressão de espécies de triatomíneos na RMSP.

MÉTODOS

A RMSP é formada por 39 municípios, agrega cerca de 21,5 milhões de habitantes, com área de 7.946 km², clima tropical de altitude.⁸ A RMSP é o maior polo de riqueza nacional, cortada por várias rodovias.

No estado de São Paulo, com a eliminação da principal espécie vetora, o objetivo do programa de controle da doença de Chagas é manter a interrupção da transmissão natural

da doença por meio da identificação e combate a colônias intra e peridomiciliares de triatomíneos.

A vigilância entomológica ocorre por meio do estímulo da população para encaminhamento de exemplares suspeitos de serem triatomíneos para avaliação. O estímulo à notificação de insetos suspeitos de serem triatomíneos é uma ação descentralizada aos municípios, cujo objetivo é propiciar a participação de moradores de diferentes áreas na vigilância entomológica da doença de Chagas, não apenas para a sustentabilidade das ações, mas porque a vigilância com participação da população é o método mais sensível de pesquisa entomológica para triatomíneos, em situações em que as densidades das espécies domiciliadas são baixas.

Os exemplares encaminhados são submetidos a identificação e se constatando ser um triatomíneo a exame de conteúdo intestinal. A identificação de um triatomíneo desencadeia pesquisa entomológica minuciosa na unidade domiciliar executada pela Superintendência de Controle de Endemias (Sucen) ou município. O atendimento às notificações na RMSP não deve superar 30 dias da data da captura do inseto.

Esta pesquisa engloba a casa e o peridomicílio da unidade notificante e é dirigida ao local de repouso e abrigo de animais que constituem fonte alimentar para triatomíneos. A pesquisa entomológica objetiva o encontro de exemplares de triatomíneos e/ou seus vestígios. Esta atividade é acompanhada pelo morador ou responsável pela unidade domiciliar, buscando orientá-lo quanto aos locais mais propícios à presença do triatomíneo, para que o mesmo

providencie manejo da situação visando dificultar a formação de colônias do vetor e notificar sua presença quando constatada. Os triatomíneos coletados são examinados quanto à infecção natural e quanto a fonte alimentar que utilizaram. O controle químico é empregado para combate aos triatomíneos com a utilização de inseticidas da classe dos piretroides, integralmente no peridomicílio e de maneira seletiva no intradomicílio.

Foram plotados os dados de encontro de triatomíneos no município de São Paulo, referente às décadas de 2000 e 2010, de acordo com Ceretti-Júnior et al,⁹ somados às ocorrências notificadas pelos munícipes à Sucen.

RESULTADOS

Desde o verão de 2015/2016 teve início no município de Taboão da Serra a invasão de exemplares de triatomíneos da espécie *P. megistus* em casas de um condomínio inserido em reserva de mata atlântica. A partir deste acontecimento, foram implantadas e implementadas as ações de educação em saúde voltadas ao incentivo à notificação de insetos suspeitos em todos os 39 municípios que compõem a RMSP numa perspectiva de ampliação da participação da população e monitoramento da situação.

No ano de 2018, novos municípios da RMSP passaram a notificar o encontro de triatomíneos. Nestas notificações foi possível o encontro do primeiro foco de triatomíneo da RMSP, no município de Carapicuíba, em ninho de gambá, e tentativas de colonização nos municípios de Itapeverica da Serra, Embu das Artes, Santana de Parnaíba e São Paulo. Na Tabela 1 é possível verificar a distribuição dos triatomíneos coletados segundo município.

As informações de encontro de triatomíneos, plotadas em mapas por meio de georreferenciamento, permitiram o estabelecimento de um padrão de distribuição da espécie que segue o eixo do Rodoanel Mario Covas (SP 021) na vertente Oeste, acometendo os municípios de São Paulo, Taboão da Serra, Embu das Artes, Cotia, Osasco, Carapicuíba e Santana de Parnaíba e pelo Rodoanel Sul nos municípios de Embu das Artes e Itapeverica da Serra. O limite são os municípios de São Lourenço da Serra e Juquitiba, que apresentam na feição paisagística mata atlântica conservada e bem fechada, com relato de *Triatoma tibiamaculata*. A partir de Taboão da Serra, a espécie segue por feixes de mata atlântica modificada pelo homem chegando em áreas

bem urbanizadas no município de São Paulo num corredor formado pela Rodovia Régis Bittencourt (BR 116) e Avenida Professor Francisco Morato de um lado e a Rodovia Raposo Tavares (SP 270) de outro, onde os parques têm funcionado como reserva de mata, a partir do qual o inseto invade as moradias do entorno. As ocorrências de triatomíneos têm seguido a linha demarcada pelo Rodoanel Mário Covas, com cerca de 1,3 km adentrando-se nos dois lados do mesmo, sendo encontrado exemplares positivos para *T. cruzi* em apenas um dos lados. Na Figura 1 é possível verificar as áreas de ocorrência dos triatomíneos e possíveis áreas novas de sua observação. O hábito alimentar desses vetores tem demonstrado contato com sangue de aves, gambá, roedor e humano.

Tabela 1. Triatomíneos coletados, examinados e positivos para *Trypanosoma cruzi* segundo município. Região Metropolitana de São Paulo, 2015 a 2019. ESP.

Ano	Município	Triatomíneos			
		Capturados	Examinados	Positivos	% posit
2015/2016	Pirapora de Bom Jesus	1	0	0	0
	São Bernardo do Campo	1	0	0	0
	Taboão da Serra	7	7	2	28,6
2017	Taboão da Serra	24	24	5	20,8
2018	Carapicuíba	19	19	0	0,0
	Embu das Artes	3	3	3	100,0
	Itapeverica da Serra	2	2	0	0,0
	São Paulo	2	2	0	0,0
	Taboão da Serra	24	24	18	75,0
2019*	Carapicuíba	38	11	0	0,0
	Juquitiba**	1	1	0	0,0
	Santana de Parnaíba	1	1	0	0,0
	São Paulo***	5	5	1	20,0
	Taboão da Serra	9	9	5	55,6
Total	8 municípios	137	108	34	31,5

*até 30/09/2019 – ** *Triatoma tibiamaculata* – *** *Triatoma sordida* (1)

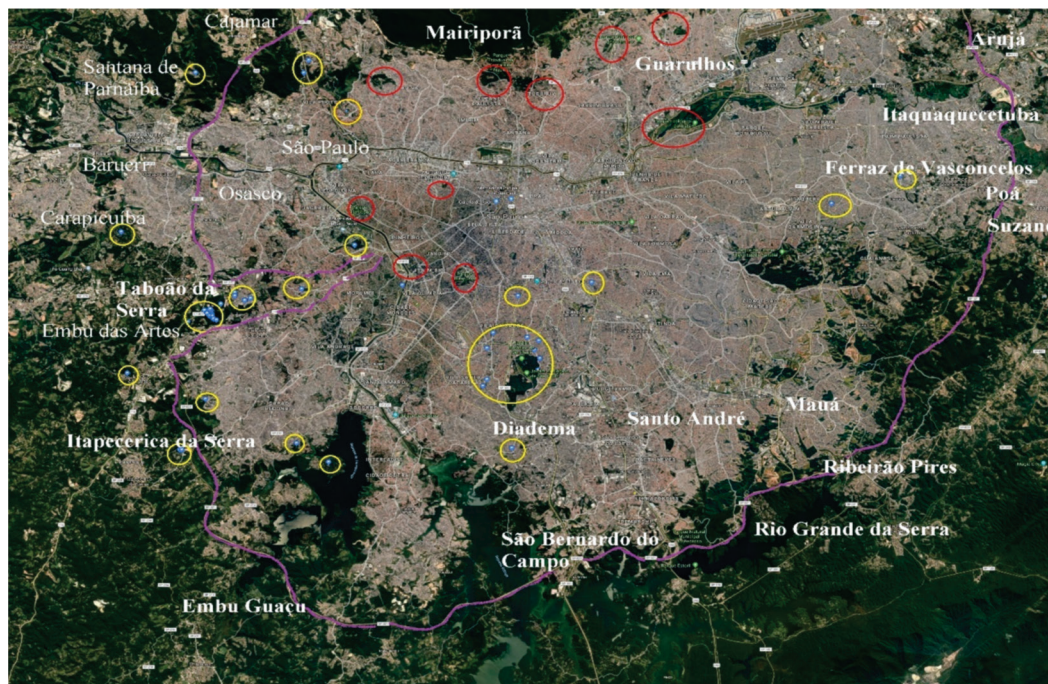





Figura 1. Ocorrência de triatomíneos na Região Metropolitana de São Paulo, 2016 a setembro de 2019. ESP

-  Registro da espécie *Panstrongylus megistus*
-  Locais prováveis de novos registros da espécie
-  Rodoanel Mário Covas e corredor dentro do município de São Paulo

Google maps - 2019

DISCUSSÃO

A RMSP não apresenta histórico de infestação e colonização por triatomíneos. Modificações ambientais, aumento de temperatura, desmatamento e ocupação irregular de áreas antes preservadas podem ser motivos do aparecimento da espécie em pontos distintos e em várias ocorrências, não se deixando de considerar o maior número de animais silvestres próximos as moradias, principalmente *Didelphis sp.*

Se considerarmos que a vigilância entomológica ocorre por meio do estímulo da população para encaminhamento de exemplares suspeitos de serem triatomíneos,

esta vigilância passiva, realizada pela população, tem permitido a detecção do vetor na RMSP.

A espécie *P. megistus* é a que vem se apontando como triatomíneo de maior importância epidemiológica no estado de São Paulo. Detecta-se na RMSP a invasão e colonização intradomiciliar dos vetores associada à presença de mamíferos silvestres, principalmente gambás, *Didelphis sp.*, que utilizam as casas e anexos do peridomicílio como abrigo, constituindo indicador de risco para a presença do vetor e da infecção natural. O gênero *Didelphis* possui altos índices de infecção pelo protozoário, parasitemia

persistente, e infecção das glândulas anais, podendo transmitir o parasito por vias não habituais.¹⁰ No ambiente artificial são reconhecidos vários hospedeiros, como gatos, roedores e cães. A presença de cães infectados em uma casa, por exemplo, pode quadruplicar o risco de infecção em crianças.¹¹ O cão é uma fonte frequente de sangue para triatomíneos, que preferem se alimentar neles do que nos humanos.

Para a identificação precoce de áreas com maior vulnerabilidade para a ocorrência de triatomíneos deve-se adotar estratégias que permitam o atendimento a toda notificação de triatomíneos em prazo não superior a 30 dias com busca ativa no imóvel notificante e naqueles situados em um raio de até 400 metros, considerando a amplitude de voo da espécie, independentemente do encontro de novos exemplares de triatomíneos no domicílio que originou a notificação.¹²

A vigilância entomológica da doença de Chagas em áreas com transmissão interrompida, com baixo risco de reintrodução do vetor primário e, com poucas chances de colonização domiciliar por espécies nativas, deve ser monitorada sistematicamente. Não se pode pretender que o envolvimento da população nas áreas controladas seja o mesmo daquele em áreas em que a doença e, especialmente, o vetor estão presentes em maior densidade. Haverá sempre a tendência de que a população nascida após o controle

apresente outro nível de comprometimento com o problema. Neste sentido, e levando em consideração a ocorrência de notificação da espécie, deve-se promover raio de ação para intensificação de atividade educativa propiciando estímulo a ampliar a notificação de insetos suspeitos de serem triatomíneos.

Dentro do município de São Paulo, que apresenta áreas restritas de mata, os parques funcionam como fragmentos florestais ou unidades de conservação separados por interferência humana. Neste sentido, priorizar populações que estejam no entorno destas áreas para estímulo a notificação é um parâmetro a ser seguido e poderá direcionar as ações educativas. A presença de mamíferos silvestres, principalmente gambás, inclusive invadindo e usando casas como abrigo e anexos do peridomicílio auxiliarão na identificação de áreas com maior vulnerabilidade para a ocorrência de triatomíneos, para receber ações eficientes e apropriadas de intervenção.

O modelo de vigilância desenvolvido com a participação popular e os serviços locais de saúde e educação permitem garantir a sustentabilidade das ações, assegurando a detecção de triatomíneos e com isso permitindo o monitoramento das situações de risco, orientando a população para adequadas formas de manter o imóvel e o ambiente da casa, impedindo o estabelecimento de colônias desses insetos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Souza AG, Wanderley DMV, Buralli GM, Andrade JCR. Consolidation of the control of Chagas disease in State of São Paulo. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 79:125-32, 1984.
2. Wanderley DMV. Controle do *Triatoma infestans* no Estado de São Paulo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 26(Sup. 3):17-25, 1993.

3. Silva EOR, Rodrigues VLCC, Silva RA, Wanderley DMV. Programa de Controle da doença de Chagas no Estado de São Paulo, Brasil: o controle a vigilância vetorial da transmissão vetorial. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011;44:74-84.
 4. Boletim Epidemiológico Paulista (BEPA). Iniciativa Subregional del Cono Sur para La Prevención, Control y Atención de la Enfermedad de Chagas (INCOSUR/ Chagas). OPAS/OMS em el marco de la, Relatório da “Misión Internacional de Evaluación de la Situación Epidemiológica y de Control de la Enfermedad de Chagas, con Énfasis en la Situación Entomológica de *Triatoma Infestans* en el Estado de São Paulo, Brasil 1 al 5 de septiembre de 2014”. BEPA. 2014; 131-132 (11) nov,dez: 5-19.
 5. Silva RA. Estado atual da vigilância da doença de Chagas no estado de São Paulo. *Brazilian Journal of Health Review*. 2019; 2:742-55.
 6. Forattini OP. Biogeografia, origem e distribuição da domiciliação de triatomíneos no Brasil. *Rev Saude Publica* 1980;14:265-99.
 7. Silveira AC. Situação do controle da transmissão vetorial da doença de Chagas nas Américas. *Cad Saúde Pública*. 2000;16:35-42.
 8. Emplasa. Empresa Paulista de Planejamento metropolitana AS. A Região Metropolitana de São Paulo, 2019. <https://emplasa.sp.gov.br/RMSP> (acesso em 27/09/2019)
 9. Ceretti-Junior W, Vendrami DP, Matos-Junior MO, Rimoldi-Ribeiro A, Alvarez JV, Marques S, Duarte AN, Silva RA, Rosa JA, Marrelli MT. Occurrences of triatomines (Hemiptera: Reduviidae) and first reports of *Panstrongylus geniculatus* in urban environments in the city of Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 2018:60e33.
 10. WHO (World Health Organization), 2005. Chagas disease - Tropical disease research, Report Progress 2003-2004 17, p 31-3. Available on: <http://www.who.int/tdr/publications/publications/pr17>.
 11. Basombrio MA, Segura MA, Mora MC, Gomez L. Field trial of vaccination against American trypanosomiasis (Chagas Disease) in dogs. *Am. J. Trop. Med.Hyg*, v. 49, n.1, p.143-51, 1993.
 12. Silva RA, Scandar SAS, Pauliquévis_Jr C, Sampaio SMP, Rodrigues VLCC. Ampliação de raio de pesquisa de triatomíneos na atividade de atendimento as notificações em área de *Triatoma sordida* (Stal, 1859) no Estado de São Paulo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 38(4):339-43, 2005.
 13. Wanderley DMV, Rodrigues VLCC, Leite RM, Diaz SY, Carvalho ME, Santos SO, Tatto E, Carli MS, Coelho KIR, Silva PR, Tulio AS, Silva IR, Shikanai-Yasuda MA. On an acute case of Chagas disease in a region under vector control in the state of São Paulo. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v.52, n.3, p.151-6, 2010.
-
-

Informe técnico

Doença de Chagas

Chagas Disease

Ruth Moreira Leite

Divisão de Doenças de Transmissão por Vetores e Zoonoses. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof Alexandre Vranjac”. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, Brasil.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é uma doença infecciosa não contagiosa provocada por um protozoário denominado *Trypanosoma cruzi* e transmitida (na forma vetorial) pelas fezes de um inseto triatomíneo, popularmente chamado de barbeiro ou chupança.

A doença de Chagas é uma doença negligenciada, talvez a mais negligenciada de todas. Como no caso das outras doenças tropicais negligenciadas, acomete a parcela mais carente da população. O medicamento usado para tratamento ainda é o mesmo desde a década de 1950. Não há interesse no desenvolvimento de novos medicamentos específicos, mesmo sabendo que o benznidazol não é efetivo para a cura da doença (exceto na fase aguda), é um tratamento prolongado (60 dias) e que provoca efeitos colaterais em grande parte dos pacientes (dermatite em torno de 50%, eventos adversos gastrointestinais, neuropatia periférica, hepatite medicamentosa, aplasia de medula).

Em setembro de 2015, representantes dos 193 Estados-membros da ONU se reuniram em Nova Iorque e reconheceram que a erradicação da pobreza em todas as suas formas e dimensões, incluindo a pobreza extrema, é o maior desafio global e um requisito essencial para o desenvolvimento sustentável. Ao adotarem o documento “Transformando o Nosso Mundo: A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável”, os países comprometeram-se a tomar medidas ousadas e transformadoras para promover o desenvolvimento sustentável nos próximos 15 anos sem deixar ninguém para trás. A Agenda 2030 é um plano de ação para as pessoas, o planeta e a prosperidade, que busca fortalecer a paz universal. O plano indica 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, os ODS, e 169 metas para erradicar a pobreza e promover vida digna para todos, dentro dos limites do planeta. São objetivos e metas claras para que todos os países as adotem, de acordo com suas próprias prioridades, e atuem no espírito de uma parceria global que oriente as escolhas necessárias para melhorar a vida das pessoas, agora e no futuro.



Figura 1.

A doença de Chagas se insere no terceiro objetivo (assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades), na meta de até 2030 para acabar com as epidemias de Aids, tuberculose, malária e doenças tropicais negligenciadas e combater a hepatite, doenças transmitidas pela água e outras doenças transmissíveis. Ressalta-se o avanço na composição de indicador específico para monitorar as doenças tropicais negligenciadas (DTN) no mundo, a partir do reconhecimento do número de pessoas que precisam de intervenção contra esse grupo de doenças. Além disso, a doença de Chagas e outras DTN têm interfaces com o segundo (fome zero e agricultura sustentável), quinto (igualdade de gênero) e sexto (água potável e saneamento) objetivos.

Histórico

A doença foi descrita por Carlos Chagas em 1909 (há 110 anos, portanto). Foi um feito extraordinário, porque ele descreveu o agente, o vetor e as formas aguda e crônica da doença, embora tenha atribuído incorretamente a esta doença vários sinais e sintomas que depois se saberia que eram do bócio endêmico, decorrente da falta de iodo, que ocorria nas mesmas regiões (antes que se tornasse obrigatório o acréscimo de iodo ao sal de cozinha).

Tudo indica que, a partir da década de 1920, instalou-se a grande epidemia de doença de Chagas no Planalto Ocidental paulista, acompanhando o avanço da fronteira agrícola. Essa epidemia foi decorrente das péssimas condições de habitação na zona rural, com casas de pau-a-pique e paredes cheias de frestas, propiciando abrigo ao vetor domiciliado da doença de Chagas, o *Triatoma infestans*, provavelmente trazido do sul pelos tropeiros.

Distribuição do *T. infestans* no Sudeste brasileiro na década de 1950 e distribuição da fazenda escravocrata de café nas então Províncias de Minas Gerais, São Paulo e Rio de Janeiro, segunda metade do século XIX.



Figura 2.

A grande epidemia foi controlada no estado de São Paulo na década de 1970 pela Superintendência de Controle de Endemias (Sucen), por meio da vigilância entomológica ativa, com borrifação das casas em que eram encontradas colonizações do barbeiro domiciliado, o *Triatoma infestans*. A mudança da ocupação rural no estado (com a mudança dos trabalhadores rurais para a periferia das cidades) e abandono das casas de pau-a-pique também foram fatores importantes para o controle da transmissão vetorial intradomiciliar da doença de Chagas.

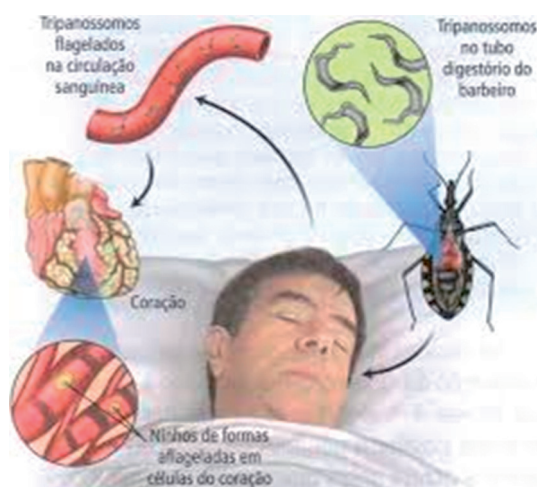
Em 2014, um novo objetivo foi atingido no estado de São Paulo: a certificação da eliminação do *Triatoma infestans* do território paulista. Isso foi possível porque essa espécie de barbeiro não era autóctone no território paulista. Além disso, a Sucen manteve estímulo à notificação passiva de barbeiros, com investigação e borrifação de residências onde havia colonização desses insetos.

Apesar do controle da grande epidemia no estado de São Paulo, provocada pelo *Triatoma infestans* domiciliado, a possibilidade de transmissão vetorial por espécies silvestres

de triatomíneos (transmissão vetorial ou oral) e de transmissão pelas outras formas, como através do sangue e a vertical, não foi eliminada.

Formas de transmissão

A grande epidemia de doença de Chagas foi decorrente da transmissão vetorial domiciliar. A magnitude da epidemia foi decorrente da presença maciça do *Triatoma infestans* nas residências rurais muito precárias. Essa espécie de triatomíneo evacua ao ingerir o sangue. O *Trypanosoma cruzi* está nas fezes do barbeiro e é introduzido na corrente sanguínea do homem quando ele coça a picada. A picada não transmite a doença, são as fezes. O nome popular (barbeiro) se deve ao fato do inseto picar preferencialmente a face, área que geralmente fica exposta quando a pessoa está adormecida.



Fonte: www.planetabiologia.com.br

Figura 3. Transmissão vetorial da Doença de Chagas

Acredita-se que, na natureza, a forma mais comum de transmissão seja a oral. Animais silvestres ingerem triatomíneos silvestres contaminados e assim também são contaminados. Na atualidade, este tipo de transmissão também tem ocorrido mais

frequentemente na região Norte do Brasil, em que as pessoas se contaminam ao ingerir fezes de barbeiro (ou mesmo os insetos inteiros triturados) ao consumirem açaí (ou outros alimentos contaminados).

Além dessas duas formas, existe também a transmissão vertical (transplacentária), em que a mãe contaminada transmite o *T. cruzi* para o feto, e a transfusional ou por transplante, em que o sangue ou órgão contaminado de um doador infectado é introduzido em um receptor, provocando a doença.

A doença de Chagas pode muito raramente ser transmitida de forma acidental, quando um profissional manipulando material contaminado entra em contato com o parasita através de mucosas, perfuração com agulha ou soluções de continuidade da pele.

Situação epidemiológica no estado de São Paulo

Como já se comentou anteriormente, a transmissão vetorial domiciliar foi controlada no estado de São Paulo, na década de 1970. O último caso isolado de transmissão vetorial registrado foi em uma criança no município de Itaporanga/Grupo de Vigilância Epidemiológica Botucatu – GVE XVI, em 2006. A transmissão foi provavelmente pelo triatomíneo *Panstrongylus megistus*, na forma adulta, que invadiu a residência. Não foi encontrada colonização na residência, nem insetos da espécie *Triatoma infestans* (Tabela 1).

As pessoas que viveram na época da grande epidemia mantêm a sorologia reagente (IgG) até hoje ou mesmo apresentam as formas clínicas da doença de Chagas e dependem de atendimento e tratamento dos serviços públicos de saúde.

A transmissão vertical já é muito rara no estado de São Paulo e o registro de casos se deve a gestantes provenientes de áreas ainda endêmicas, principalmente Bahia e Bolívia. Em São Paulo, com a transmissão controlada desde 1970, não temos mais mulheres contaminadas em idade fértil. Os casos mais recentes de doença de Chagas aguda são de doença de Chagas congênita (2017) (Tabela 1).

A transmissão transfusional está controlada desde a década de 1980 quando, com a epidemia de Aids, se introduziu o controle sorológico rigoroso do sangue doado. Hoje em dia são muito raros os doadores reagentes, até pela limitação de idade deles e os poucos reagentes, na maioria das vezes, não são confirmados em exame posterior mais específico. Eventualmente ocorre algum caso decorrente de transplante de órgão (por falha em sorologia do doador). Os últimos notificados foram em 2007, em Ribeirão Preto.

Um problema sempre presente é o da reativação. Sabe-se que o portador de doença de Chagas, mesmo assintomático, apresenta *T. cruzi* viável nos órgãos-alvo e uma parasitemia baixa ou inexistente. No entanto, quando esse portador apresenta uma imunodeficiência por doença (Aids,

p.ex.) ou decorrente de algum tratamento (imunossupressores, quimioterapia), o protozoário volta a se multiplicar e provoca o que se chama de reativação da doença, que pode ser extremamente grave e até levar ao óbito.

É sempre bom lembrar também que as viagens e migrações são cada vez mais rápidas e frequentes. Com isso, a doença de Chagas tem sido diagnosticada em locais onde nunca houve transmissão natural, como Europa e Estados Unidos. O que representa um risco em transfusões de sangue em países que nunca precisaram se preocupar com sorologia para Chagas em doadores.

Uma preocupação no estado de São Paulo tem sido a intensa imigração de bolivianos, principalmente para a Capital. A endemia de doença de Chagas ainda não foi controlada na Bolívia e estima-se que 10% da população daquele país seja portadora da doença. Não há risco de transmissão vetorial no município de São Paulo e os casos crônicos não são fontes de infecção importantes para triatomíneos. No entanto, estes migrantes representam um contingente de pessoas jovens e crianças que merece atenção, tanto como doadores de sangue e no pré-natal, quanto para diagnóstico e tratamento.

Tabela 1. Casos de Doença de Chagas, 2006 a 2019*, estado de São Paulo

ANO	TIPO TRANSMISSÃO	IDADE	MUNICÍPIO de NOTIFICAÇÃO
2006	Vetorial Transplante Transplante		Itaporanga Ribeirão Preto ^a Araraquara ^a
2008	Vertical	Recém-nascido ^b	
2013	Vertical	Recém-nascido ^c	São Paulo
2016	Vertical	6 anos ^d	Taubaté
2017	Vertical	Recém-nascidos gemelares ^e	Campinas

*dados provisórios

^adoador renal único, de Ribeirão Preto; ^bmãe proveniente da Bahia; ^c mãe proveniente da Bolívia;

^ddiagnóstico tardio, mãe proveniente da Bolívia; ^emãe proveniente de Minas Gerais

Quadro clínico

A história natural da doença de Chagas é dividida em duas fases, aguda e crônica. A fase crônica, por sua vez, pode ser subdividida em quatro formas: indeterminada, cardíaca, gastrointestinal e mista.

A fase aguda (desde a inoculação até no máximo 10 semanas) é geralmente assintomática quando a transmissão é vetorial. Por isso, o controle da doença sempre foi baseado na vigilância entomológica, que no estado de São Paulo é coordenado pela Sucen. Por outro lado, a doença de Chagas aguda (DCA) de transmissão oral pode provocar quadros agudos e graves, podendo até levar a óbito sem tratamento específico. É nesta fase que o tratamento específico tem maior chance de promover a cura da doença. O quadro caracteriza-se em geral por febre prolongada acompanhada de edema, derrames cavitários e dor abdominal. Pode também aparecer hepatoesplenomegalia. Nessa fase pode aparecer miocardite aguda com arritmias, mas em geral a cardiopatia é bastante diferente da cardiopatia chagásica clássica da fase crônica.

A fase crônica da doença começa ao terminar a fase aguda e pode assumir diversas formas.

a) Forma indeterminada: O caso está na fase crônica forma indeterminada quando não apresenta sintomas e sinais das formas clínicas da doença de Chagas, mas a sorologia (IgG) realizada por qualquer motivo (epidemiologia, doação de sangue, pré-natal) é reagente para doença de Chagas. Nessa fase está indicado tratamento específico (com benznidazol) com o objetivo de retardar o aparecimento de formas clínicas ou

reduzir a gravidade

(redução de danos). Quanto mais precocemente for introduzido o tratamento específico, maiores as chances de cura parasitológica, embora ainda não se tenha um método laboratorial para a comprovar, já que a IgG costuma perdurar por muito tempo depois do tratamento específico. A maioria dos pacientes (70%) permanece com esta forma o resto da vida e morre por outra causa, com a sorologia reagente.

b) Forma cardíaca: Acredita-se que em torno de 30% dos pacientes de forma indeterminada evoluam para a forma cardíaca. É a forma mais conhecida da doença de Chagas crônica. Existe um aumento da área cardíaca à custa de dilatação das câmaras e alterações no sistema de condução, bradiarritmias e taquiarritmias, miocardiopatia com ou sem insuficiência cardíaca, aneurisma apical, tromboembolismo e morte súbita. A alteração eletrocardiográfica mais comum é o bloqueio de ramo direito com hemibloqueio anterior esquerdo. A alteração radiológica mais comum é o aumento da área cardíaca (chamada antigamente de “coração de boi”, Figura 2). O paciente evolui com insuficiência cardíaca congestiva – ICC que costuma ser mais grave do que a de outras etiologias. Paradoxalmente, os pacientes que apresentam forma grave de ICC por doença de Chagas costumam ter uma evolução pós-transplante melhor do que a de outras etiologias.



Radiografia de tórax em PA demonstrando cardiomegalia global.

Fonte: Bonet, C et al Arq. Bras. Cardiol. v.80 n.2 São Paulo fev. 2003

Figura 4. Radiografia de tórax em PA demonstrando cardiomegalia global

a) *Forma gastrintestinal:* Acredita-se que em torno de 10% dos casos evoluem para megaesôfago e/ou megacólon (Figuras 3 e 4). O sintoma característico do megaesôfago é a disfagia, com grande dificuldade para deglutir os alimentos. Alguns pacientes chegam a pular para fazer com que a comida desça até o estômago. Já o sintoma característico do megacólon é uma obstipação muito importante, o paciente pode ficar semanas sem evacuar. O tratamento para essa forma é cirúrgico.



Fonte: www.laparoscopia.com.br/acalasia.htm

Figura 5. Megaesôfago



Fonte: www.netterimages.com

Figura 6.- Megacolon

b) *Forma mista:* cardíaca e gastrintestinal. É bem mais rara.

Tratamento específico

Existem apenas dois tratamentos específicos para doença de Chagas no mundo, o benznidazol e o nifurtimox. No Brasil, dispomos apenas do benznidazol em comprimidos de 100 mg. O Ministério da Saúde pode obter nifurtimox em caso de necessidade, fabricado na Argentina.

O tratamento específico é necessário e urgente nos casos agudos e de reativação. Nestes últimos, o benznidazol é administrado com o objetivo de evitar a evolução fatal. Nos casos agudos é possível e até provável que ocorra a cura parasitológica.

O tratamento dos portadores de doença de Chagas na fase crônica está detalhado no Manual de Atendimento a Pacientes com Doença de Chagas – Atenção Básica 2014-

2015, que foi desenvolvido como parte de um trabalho mais amplo sobre Doença de Chagas em bolivianos no município de São Paulo. O objetivo deste manual, fruto de projeto de pesquisa, é a utilização como material de apoio aos profissionais de saúde para o manejo de pacientes com doença de Chagas crônica na atenção básica e para a formação de recursos humanos.

A consulta ao manual atualizado encontra-se no sítio eletrônico da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (<http://sistemas.fm.usp.br/manualmip>) que permite acesso ao efetuar cadastro simples.

No estado de São Paulo, a solicitação do benznidazol para tratamento de pacientes na fase crônica e forma indeterminada é realizada mediante formulário que se encontra no sítio eletrônico do Centro de Vigilância Epidemiológica (www.cve.saude.sp.gov.br). O medicamento é encaminhado à assistência farmacêutica do Departamento Regional de Saúde a que pertence o município solicitante.

Casos na forma indeterminada (sorologia reagente IgG por duas técnicas diferentes e assintomáticos sem alteração em exames laboratoriais, de imagem e ECG) podem ser acompanhados ambulatorialmente em unidades básicas de saúde (UBS). O seguimento clínico e eletrocardiográfico deve ser anual, com reavaliação a qualquer momento, sempre que houver alguma mudança no quadro clínico que sugira progressão da doença. Se não houver contra indicação, podem receber tratamento específico com benznidazol (5 mg/kg/dia até 300 mg por dia durante 60 dias). É necessário acompanhamento do paciente com exames laboratoriais (hemograma e enzimas hepáticas, principalmente) a cada 15

dias. A maioria dos eventos adversos comuns não é grave, como a dermatite e sintomas gastrointestinais. Raramente pode provocar aplasia de medula e hepatite aguda (com falência hepática). Um evento adverso que não acarreta risco de morte, mas que piora muito a qualidade de vida, é a neurite periférica. Chega a comprometer a deambulação e a recuperação é muito demorada.

Casos na forma cardíaca são os que despertam maior preocupação. Aproximadamente 20 a 30% dos casos da forma indeterminada evoluem para forma cardíaca. O manual citado anteriormente contém orientações sobre como diferenciar os pacientes que podem ser acompanhados ambulatorialmente (pacientes de baixo risco – maioria) com frequência anual e os que precisam ser encaminhados para atenção especializada, habitualmente cardiologia (risco intermediário ou alto).

Casos com a forma digestiva representam um extenso comprometimento do aparelho digestivo como megaesôfago e megacólon, principalmente. O tratamento medicamentoso com medidas dietéticas pode ser tentado inicialmente, mas o tratamento definitivo é cirúrgico.

O tratamento específico (benznidazol), quando o paciente já apresenta sinais e sintomas de uma forma clínica (cardiológica, digestiva ou mista), não tem benefício comprovado. No entanto, alguns médicos defendem que destruir parte dos parasitas seria sempre benéfico.

Vigilância epidemiológica

Somente os casos que são descobertos na fase aguda são de notificação compulsória,

incluindo os congênitos. A notificação é imediata, com investigação e controle da forma de transmissão, tratamento específico e busca ativa de outros casos.

Os casos crônicos não são de notificação compulsória, porque não implicam em ações de controle sobre a transmissão. Alguns especialistas na área defendem a notificação em separado como uma forma de se estimar com mais precisão a prevalência e estimular o tratamento dos casos crônicos na forma indeterminada, mas ainda é assunto controvertido. Os congênitos são de notificação porque identificam mulheres com a doença de Chagas que podem ser passíveis de tratamento específico e também podem ter transmitido ou vir a transmitir doença de Chagas para outros filhos.

Modificações do meio ambiente, do vetor e do hospedeiro

“As doenças, tal como as sociedades em que ocorrem, não são imutáveis. Doenças infecciosas ou não surgem, desaparecem ou sofrem modificações conforme o momento histórico” – Prof. Dr. Luiz Jacinto.

Desde o início foi descrita uma relação entre pobreza, más condições de habitação e doença de Chagas.

Da mesma forma que as mudanças da ocupação da zona rural facilitaram o controle da transmissão vetorial, agora as alterações que ocorreram propiciam novamente o contato entre o ser humano e os triatomíneos.

O desmatamento e a construção de condomínios em áreas de mata propiciam o contato entre o homem e os animais silvestres, incluindo triatomíneos (muitos

deles infectados por animais silvestres). A construção de prédios e instalação de palmeiras como paisagismo propiciam o contato com triatomíneos de aves que, por sua vez, podem se infectar sugando sangue de mamíferos que se aproximam dos ninhos para comer os ovos.

O primeiro sinal de alerta sobre as mudanças na transmissão da DCh foi o aparecimento de surtos de casos por transmissão oral. Acredita-se que esta seja a forma de transmissão mais comum no meio silvestre (animais ingerindo barbeiros contaminados e que se contaminam por eles). Não tinham sido descritos casos humanos contaminados por via oral, alguns especialistas até diziam que o suco gástrico conseguiria destruir o *Trypanosoma* e que as pessoas nunca seriam contaminadas por esta via. No entanto, a ocorrência e identificação de surtos na região Norte do país, onde nunca ocorreu uma grande endemia vetorial, levou à comprovação de que a ingestão de alimentos contaminados com fezes de barbeiros ou insetos macerados é relevante na transmissão da doença. O alimento mais frequentemente implicado é o açaí não pasteurizado.

O segundo sinal de alerta sobre as mudanças veio da região de Araçatuba, em que os moradores de edifícios começaram a notificar a presença de triatomíneos dentro de apartamentos (o encontro de um triatomíneo adulto, isto é, com asas, dentro de uma residência é chamado de *adentramento*). Depois de investigação no local descobriu-se que foram plantadas palmeiras na avenida central (e várias outras) que servem como local de dormir para as maritacas. Essas maritacas durante o dia vão se alimentar na zona rural e eventualmente retornam parasitadas por triatomíneos de aves. Esses triatomíneos não são infectados pelas aves, que são refratárias

ao *T. cruzi*. Porém as suas formas jovens, que ficam nos ninhos, podem ser infectadas ao ingerir sangue de algum mamífero (gambá, principalmente) que vá comer os ovos. Não foram encontrados triatomíneos infectados ainda, mas há hipótese de que seja uma questão de tempo. Para tentar reduzir a população de barbeiros a Sucen borrifa os ninhos nas palmeiras, mas só pode fazer isso quando não há ovos ou filhotes.

Em 2018, um novo desafio surgiu: notificação de barbeiros em condomínios de classe média e média alta na periferia de São Paulo e outros municípios da região metropolitana. Inclusive com casos de colonização de barbeiros positivos (detalhes no Informe Entomológico, nesta edição).

Desafios

- A doença fica “esquecida” – falta de reconhecimento, de diagnóstico e de investimento. Há dificuldades em definir prioridades de gestão para implementar medidas que acarretam despesas extra para uma doença que está desaparecendo lentamente e que não tem grandes repercussões hoje em dia, como no estado de São Paulo.
- Não é habitual a informação epidemiológica sobre os países de procedência dos milhares de migrantes onde a doença ainda não está controlada, a exemplo da Bolívia. A solicitação de sorologia para estes pacientes, quando assintomáticos ou no pré-natal não é rotineira.
- Poucos médicos mais jovens já viram um caso de doença de Chagas aguda e os casos crônicos com formas clínicas se tornam cada vez mais raros. Destaque-se que os casos de forma indeterminada que desenvolveriam formas clínicas já desenvolveram (em geral isso ocorre em torno de 30 anos após a contaminação e a grande epidemia que ocorreu em São Paulo foi controlada na década de 1970).
- As equipes de Vigilância Epidemiológica têm dúvidas sobre a conduta frente a um caso confirmado ou suspeito.
- No estado de São Paulo, poucos laboratórios ainda fazem gota espessa para identificação do parasita no sangue.
- A população não identifica o vetor para notificar (vigilância entomológica passiva).
- Perda de interesse econômico na produção do medicamento (o benznidazol, com nome comercial de Rochagan®, deixou de ser produzido pela Roche, que doou a patente). Atualmente a produção está a cargo do Lafepe (um laboratório estatal de Pernambuco) que destina a produção para o Ministério da Saúde.
- Falta de interesse na pesquisa de novas drogas mais eficazes e seguras. A Iniciativa para Drogas em Doenças Negligenciadas (Drugs for Neglected Diseases Initiative – DNDi) vem testando algumas drogas ou associações de drogas. A maior promessa que tínhamos nos últimos anos, o posaconazol, não se mostrou efetivo nos estudos clínicos.

- A Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde vem lutando para implementar a notificação compulsória de doença de Chagas na fase crônica com o objetivo de aumentar o diagnóstico e tratamento dos pacientes em forma indeterminada. No entanto, sabe-se que portadores assintomáticos geralmente não procuram serviços de saúde, mesmo os que procuram, dificilmente concordam em se submeter a um tratamento de 60 dias, com vários efeitos colaterais (a dermatose ocorre em 50%) e que impede a ingestão de bebidas alcoólicas.
- Para detectar precocemente portadores em forma indeterminada com risco de reativação foi elaborado um novo Manual para atualizar o anterior, que era sobre Coinfecção Chagas e HIV. Esse atual, já em fase final de produção, será de Doença de Chagas e Imunossupressão, reunindo as experiências de diversos centros no tratamento desses pacientes.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Carvalho NB et al. Manual de Atendimento a Pacientes com Doença de Chagas: atenção básica. São Paulo. Grupo de trabalho em “Doença de Chagas: atenção básica à saúde e imigração”. Faculdade de Medicina da USP. 2018. 67p. [disponível em <http://sistemas.fm.usp.br/manualmip>].
2. Dias JCP et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 25(núm. esp.): 7-86, 2016.
3. Fragata-Filho AA, França FF, Fragata CdaS, Lourenço AM, Faccini CC, Costa CA. Evaluation of Parasiticide Treatment with Benznidazol in the Electrocardiographic, Clinical, and Serological Evolution of Chagas Disease. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016 Mar 14; 10(3):e0004508. doi: 10.1371/journal.pntd.0004508.eCollection 2016.
4. Kolliker-Frers, RA; Insua, I; Razzitte, G, Capani, F. Chagas disease prevalence in pregnant women: migration and risk of congenital transmission. *J Infect Dev Ctries*; 10(9):895-901, 2016 Sep 30.
5. Meis J, Castro RSS. Manual para diagnóstico de Doenças de Chagas para micropistas de base no estado do Pará. Fiocruz. Rio de Janeiro. 2017. 110p [disponível em <http://chagas.fiocruz.br/wp-content/uploads/2018/08/02-Manual-de-Chagas-Diagramado.pdf>]. Acessado em 12/09/2019.
6. Moraes-Souza, H; Ferreira-Silva, MM. O controle da transmissão transfusional. *Rev.Soc.Bras.med. Trop.* Vol 44 supl.2 Uberaba 2011
7. Organização das Nações Unidas. Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável. [disponível em www.agenda2030.org.br]. Acessado em 12/09/2019.
8. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Boletim Epidemiológico Paulista – Bepa. Edição especial. 2014; (11) 131-2, 167p.
9. Aplicativo para celular para identificação de triatomíneos. Acesso online <http://triatomkey.cpqrr.fiocruz.br/>
10. Coleção de Triatomíneos do Instituto Oswaldo Cruz – CTIOC [disponível em <http://ctioc.fiocruz.br/index>]. Acessado em 18/09/2019.

11. Ficha para Cadastramento de
Usuários do Sistema Único de
Saúde – Solicitação de Tratamento
Específico para Doença de Chagas
na fase crônica [disponível em <http://>

[www.saude.sp.gov.br/resources/
cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/
areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-
por-vetores-e-zoonoses/if_chagas_politica.
pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/if_chagas_politica.pdf)]. Acessado em 18/09/2019.



Acesse a versão eletrônica em:
www.ccd.saude.sp.gov.br

Rede de Informação e Conhecimento:
<http://ses.sp.bvs.br/php/index.php>

Colabore com o BEPA:
bepa@saude.sp.gov.br

Dados epidemiológicos

Vigilância Epidemiológica do Sarampo no Estado de São Paulo, Semanas Epidemiológicas 01 a 43 de 2019

Epidemiological Surveillance of Measles in the State of São Paulo, Epidemiological Weeks 01 to 43 of 2019

Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória. Equipe Técnica da Divisão de Imunização. Diretoria técnica Centro de Vigilância Epidemiológica – Prof. Alexandre Vranjac. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, Brasil, outubro de 2019.



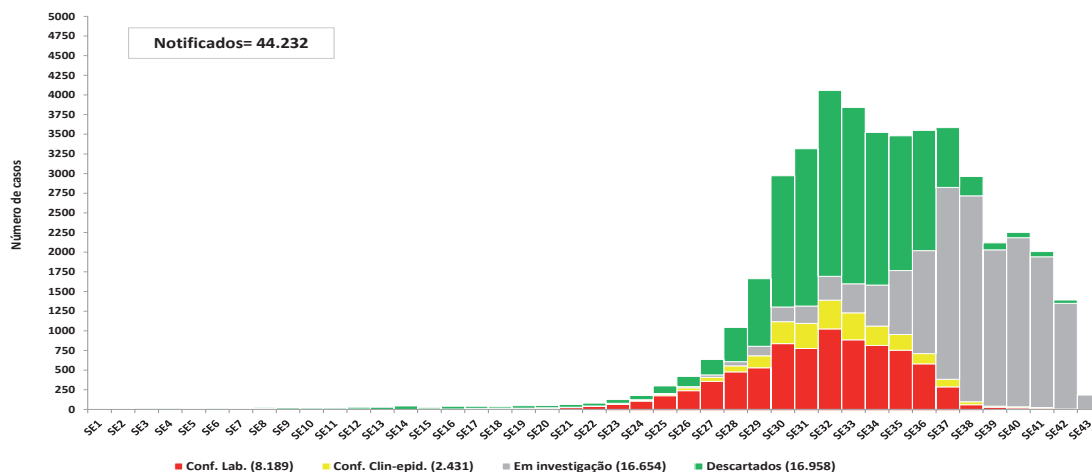
BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO VOL I Nº 13 ANO 2019

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

No Brasil, em 2019, da semana epidemiológica (SE) 30 a 42 (últimos 90 dias), foram registrados 41.154 casos suspeitos de sarampo, 6.828 confirmados (94% no estado de São Paulo), 14.398 descartados e 19.928 estão em investigação. Os casos confirmados estão distribuídos em **20 estados** da federação (São Paulo, Rio de Janeiro, Maranhão, Santa Catarina, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Pernambuco, Paraná, Distrito Federal, Espírito Santo, Piauí, Goiás, Rio Grande do Norte, Bahia, Sergipe, Rio Grande do Sul, Pará, Ceará, Paraíba e Alagoas).

No estado de São Paulo, da SE 01 até a SE 43 de 2019 foram registrados 44.232 casos suspeitos de sarampo, 10.620 confirmados, 16.958 descartados e 16.654 estão em investigação, como mostrado no Gráfico 1. Entre os casos confirmados, houve o registro de 14,6% de hospitalizações (35,9% das hospitalizações foram em menores de um ano). Acrescentem-se a ocorrência de 13 óbitos, sendo que 46% destes em menores de cinco anos, 62% apresentavam condição de risco, a maior parte dos óbitos assinalada na grande São Paulo, e apresentados na Tabela 1.

Gráfico 1. Distribuição dos casos notificados de Sarampo (confirmados por laboratório, confirmados por critério clínico-epidemiológico, descartados e em investigação), por SE no Estado de São Paulo em 2019.



Fonte: SinanNet, dados até 29/10/2019, sujeitos a alteração

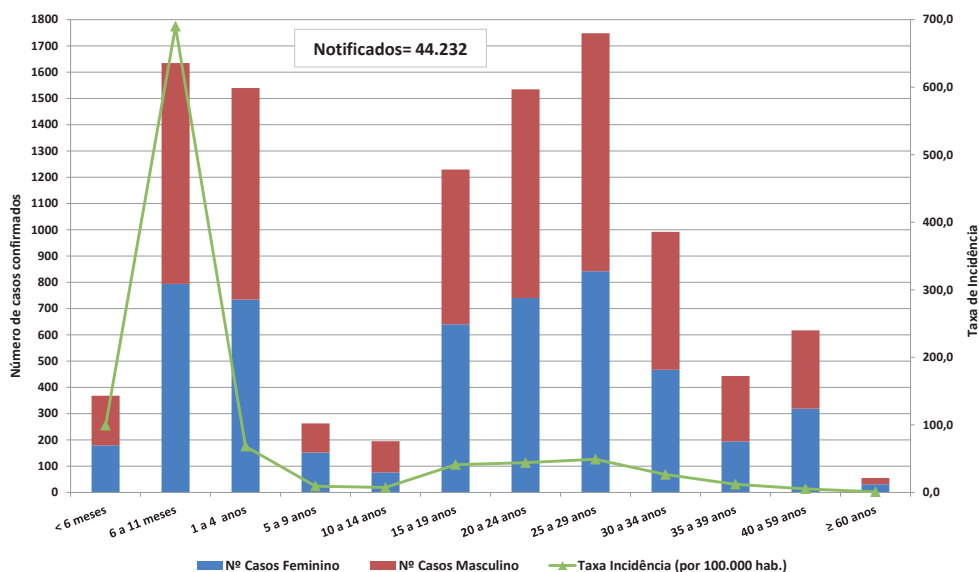
1

Vigilância Epidemiológica do Sarampo no Estado de São Paulo, Semanas Epidemiológicas 01 a 43 de 2019

A taxa de incidência e o número de casos confirmados por sexo e faixa etária estão mostrados no gráfico 2. O número de casos confirmados, a taxa de incidência, o percentual de casos confirmados, os óbitos confirmados, a presença de condição de risco dos óbitos e o histórico vacinal dos óbitos, segundo a faixa etária, estão

demonstrados na tabela 1. O maior percentual de casos confirmados permanece concentrado na faixa etária de 15-29 anos (44,9%). As faixas etárias de maior risco de adoecimento encontram-se entre os menores de um ano de idade (com destaque para 6-11 meses), 1-4 anos e 15-29 anos de idade.

Gráfico 2. Taxa de incidência (100 mil habitantes-ano) e o número de casos confirmados de sarampo por sexo e faixa etária. Estado de São Paulo, SE 01 a 43 de 2019.



Fonte: SinanNet, dados até 29/10/2019, sujeitos a alteração
População: Fundação SEADE - Estimativa 2019 e SESSP-CCD/FSEADE-Base Unificada de Nascidos Vivos 2018- Atualizado em 16-04-2019.

Tabela 1. Número de casos confirmados, taxa de incidência (100 mil habitantes-ano), percentual de casos confirmados, óbitos confirmados, presença de condição de risco dos óbitos e histórico vacinal dos óbitos, segundo a faixa etária. Estado de São Paulo, SE 01 a 43 de 2019.

Faixa Etária	Número de Casos	Taxa Incidência (100 mil habitantes-ano)	% de casos	Número de Óbitos	Óbitos com Condição de risco	Óbitos com Histórico Vacinal
< 6 meses	368	99,2	3,5	2	0	0
6 a 11 meses	1635	689,9	15,4	3	0	0
1 a 4 anos	1540	68,2	14,5	1	1	0
5 a 9 anos	263	9,2	2,5	0	0	0
10 a 14 anos	195	7,2	1,8	0	0	0
15 a 19 anos	1229	41,1	11,6	0	0	0
20 a 24 anos	1535	44,0	14,5	0	0	0
25 a 29 anos	1748	48,9	16,5	2	2	0
30 a 34 anos	992	26,4	9,3	1	1	0
35 a 39 anos	443	12,0	4,2	0	0	0
40 a 59 anos	617	5,2	5,8	4	4	1
> 60 anos	55	0,8	0,5	0	0	0
Total	10.620	24,0	100,0	13	8	1

Fonte: SinanNet, dados até 29/10/2019, sujeitos a alteração
População: Fundação SEADE - Estimativa 2019 e SESSP-CCD/FSEADE-Base Unificada de Nascidos Vivos 2018- Atualizado em 16-04-2019.

Os casos suspeitos de sarampo estão distribuídos em 458 municípios e os casos

confirmados em 231 municípios do estado de São Paulo, conforme a Figura 1.



Fonte: SinanNet, dados até 29/10/2019, sujeitos a alteração.

Figura 1. Distribuição geográfica dos casos suspeitos e confirmados de Sarampo, segundo município de residência. Estado de São Paulo, SE 01 a 43 de 2019.

ESTRATÉGIAS DE VACINAÇÃO

No estado de São Paulo, em 2019 até o momento, foram administradas 7.801.908 doses da vacina SCR, conforme demonstrado no quadro 1.

A campanha de vacinação para pessoas entre 15 e 29 anos de idade foi realizada nos municípios de São Paulo, Diadema, Mauá, Ribeirão Pires, Rio Grande da Serra, Santo André, São Bernardo do Campo, São Caetano do Sul, Guarulhos, Mairiporã, Barueri, Carapicuíba, Osasco, Santana do Parnaíba, e Taboão da Serra (Quadro 1).

É de fundamental importância realizar ações que minimizem as oportunidades de vacinação perdidas.

Tendo em vista interromper a circulação do vírus do sarampo no país, o Ministério da Saúde, as Secretarias Estaduais e Municipais orientaram, a partir de 21/08/2019, a vacinação de crianças na faixa etária de 6 a 11 meses.

Adicionalmente, encontra-se em curso uma campanha nacional de vacinação contra o sarampo, em duas etapas, que se iniciou no dia 7 de outubro e com previsão para ser

finalizada no dia 30 de novembro de 2019, de acordo com o mostrado no quadro 2. A campanha será de forma SELETIVA, em consonância com o calendário vacinal vigente e mostrado no quadro 3. Deste modo, os pais/responsáveis pelas crianças e os adultos jovens devem comparecer aos serviços de vacinação levando a caderneta de vacinação para avaliação e conduta (Quadro 1).

Nessa campanha, será utilizada a vacina tríplice viral (SCR), com componentes sarampo, caxumba e rubéola para crianças de seis meses a menores de cinco anos de

idade. Os adultos jovens de 20 a 29 anos de idade receberão a vacina SCR ou dupla viral.

Informações adicionais sobre os diferentes laboratórios produtores de vacinas e suas respectivas indicações, contraindicações, apresentações, formas de conservação e reconstituição encontram-se em *link* anexo.

Entretanto, tornam-se imprescindíveis o alcance de coberturas vacinais elevadas e homogêneas (acima de 95%), e um plano de comunicação abrangente e eficiente, em todo o território paulista.

Quadro 1. Número de doses aplicadas da vacina SCR por estratégia, Estado de São Paulo, 2019.

Nº DOSES APLICADAS				
Rotina	Bloqueio / varredura / intensificação	Campanha 15-29 anos	Campanha seletiva 6 m – 4 anos	TOTAL
3.154.351	2.661.958	1.886.780	98.819	7.801.908

Fonte: Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações e planilhas paralelas enviadas pelos GVE e capital (dados provisórios em 24/10/2019).

Quadro 2. Campanha de vacinação SELETIVA, em duas etapas, para o sarampo, Estado de São Paulo, 2019.

	Primeira etapa	Segunda etapa
Período	7 a 25 de outubro	18 a 30 de novembro
Dia D	19 de outubro	30 de novembro
Público alvo	6 meses a 4 anos, 11 meses e 29 dias	20 a 29 anos de idade

Fonte: Informe Técnico da Divisão de Imunização do CVE de 30/09/2019.

Quadro 3. Calendário Vacinal, componente Sarampo, por faixa etária, Estado de São Paulo, 2019.

Faixa etária	Esquema
< 6 meses	Não devem ser vacinados
6 a 11 meses	Uma dose (dose zero, não válida)
1 a 29 anos	Duas doses (válidas)
30 a 59 anos	Uma dose (válida)
> 60 anos	Não precisam ser vacinados

Fonte: Divisão de Imunização do CVE.

RECOMENDAÇÕES

Todos os serviços de saúde, estaduais e municipais, devem seguir as orientações e as recomendações preconizadas neste boletim.

Os casos suspeitos de sarampo que cumpram a definição de caso, de acordo com a Ficha de Investigação, deverão ser **prontamente encerrados**, de acordo com o algoritmo de coleta de amostras biológicas, interpretação de resultados laboratoriais e classificação final dos casos, durante a transmissão ativa do vírus no estado. Vale assinalar que o referido instrumento foi atualizado e disponibilizado às vigilâncias epidemiológicas estaduais e municipais, em conjunto com o protocolo laboratorial (*link* anexo).

Os serviços de vigilância epidemiológica deverão excluir as duplicidades e habilitar o fluxo de retorno das fichas epidemiológicas, em investigação, **o mais breve possível**, com vistas à conclusão e análise adequadas.

Considerando as orientações do Ministério da Saúde (Boletim Epidemiológico. SVS/MS. 24, Vol. 50/Set.2019), a faixa etária de seis a 11 meses e 29 dias deverá receber a dose zero da vacina SCR (Quadro 3). Ao lado disso, orienta-se a intensificação da vacinação de rotina, conforme quadro 3, no sentido de interromper a transmissão, reduzir as internações, as complicações e os óbitos, notadamente nos municípios com baixa cobertura vacinal.

Os trabalhadores da área da saúde devem ter a comprovação de duas doses da vacina com o componente sarampo, independente da faixa etária.

O bloqueio vacinal seletivo deverá ser realizado, preferencialmente, em até 72 horas, em todos os contatos do caso suspeito, a partir dos seis meses de idade, durante a investigação.

A vitamina A (Nota Informativa Nº 193/2019-CGPNI/DEIDT/SVS/MS) é recomendada para a

redução da morbimortalidade e prevenção de complicações em crianças menores de cinco anos de idade. A primeira dose de vitamina A está indicada no momento da suspeita e a segunda dose no dia seguinte. As doses podem variar com a faixa etária.

Os serviços de saúde, estaduais e municipais, devem alertar os equipamentos públicos e privados para que sejam realizadas as seguintes ações:

- Manter-se alerta para a detecção precoce dos casos e resposta rápida.
- Notificar, em no máximo 24h, às Secretarias de Saúde Municipais e/ou Estadual ou à Central de Vigilância do CVE por telefone 0800 555 466 ou *on-line* (www.cve.saude.sp.gov.br) ou por *e-mail* (notifica@saude.sp.gov.br).
- Proceder à coleta ou ao resgate de alíquotas de amostras biológicas para a realização do diagnóstico laboratorial, de acordo com o algoritmo de coleta de amostras biológicas, interpretação de resultados laboratoriais e classificação final dos casos, durante a transmissão ativa do vírus, e os protocolos específicos para coleta de amostras biológicas, disponíveis no *site* do CVE.
- Estabelecer fluxo de identificação, acolhimento e isolamento diferenciados aos casos suspeitos de sarampo nas unidades de saúde, no sentido de estabelecer precauções para aerossóis e evitar a disseminação do sarampo, de acordo com as orientações a Profissionais de Saúde disponíveis no *site* do CVE.
- Orientar especial atenção na assistência aos casos suspeitos de sarampo com condições de risco para complicações e/ou óbito, a saber: **gestantes; crianças, em particular os menores de um ano de idade; e indivíduos com algum grau de imunodepressão primária ou adquirida.**
- Orientar aos casos suspeitos de sarampo o isolamento social, ou seja, não frequentar locais públicos, trabalho, escola e outros durante o período de transmissão, no intuito de reduzir a transmissibilidade.

- Orientar o caso suspeito para evitar o contato com pessoas com condições de risco para complicações.
 - Recomendar as medidas de prevenção de doenças de transmissão respiratória como: cobrir a boca ao tossir ou espirrar, lavar as mãos frequentemente, não compartilhar objetos de uso pessoal, limpar regularmente as superfícies e manter os ambientes ventilados.
 - Para os pacientes internados, recomenda-se permitir visita ou acompanhante que comprove imunização para o sarampo.
- A identificação oportuna e o monitoramento de todas as pessoas que tiveram contato com o caso suspeito ou confirmado durante todo o período de transmissibilidade (seis dias antes e quatro dias após o início do exantema) são fundamentais para a adoção e a efetividade das medidas de controle.

LINKS RECOMENDADOS

<http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/agravos/rubeola-sarampo-e-sindrome-da-rubeola-congenita/sarampo-alerta-boletins>

<http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34932>

https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_11_Measles_R2.pdf?ua=1

<http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>

www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/sindrome-da-rubeola-congenita-src/doc/2019/sarampo19_alerta_profissionais_saude.pdf

http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/imunizacao/doc/imuni19_informe_tecnico_campanha_sarampo.pdf

Documento elaborado e atualizado pela Equipe Técnica da Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória/CVE/CCD/SES-SP, Equipe Técnica da Divisão de Imunização do CVE/CCD/SES-SP e Diretoria técnica do CVE/CCD/SES-SP, São Paulo/Brasil, outubro de 2019.

Dados epidemiológicos

Central/Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde Central/Health Surveillance Strategic Information Center

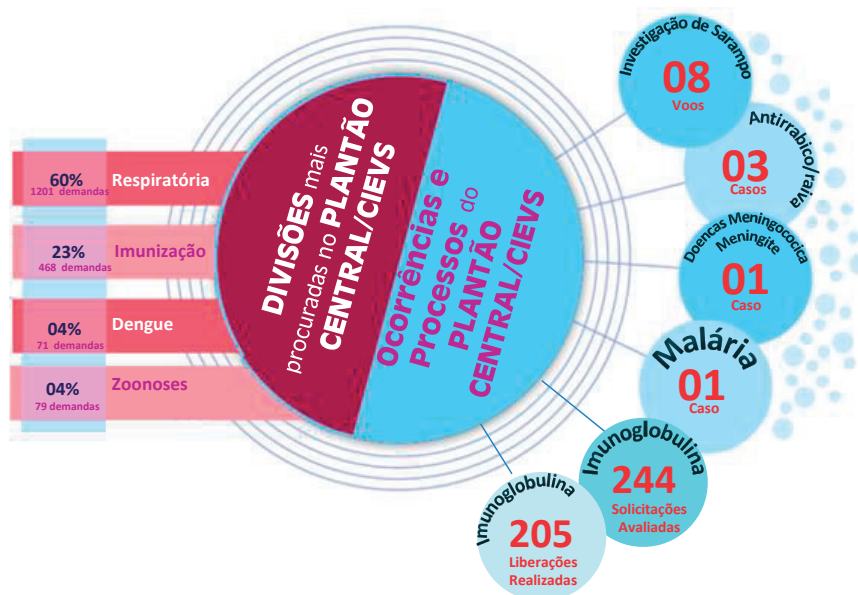
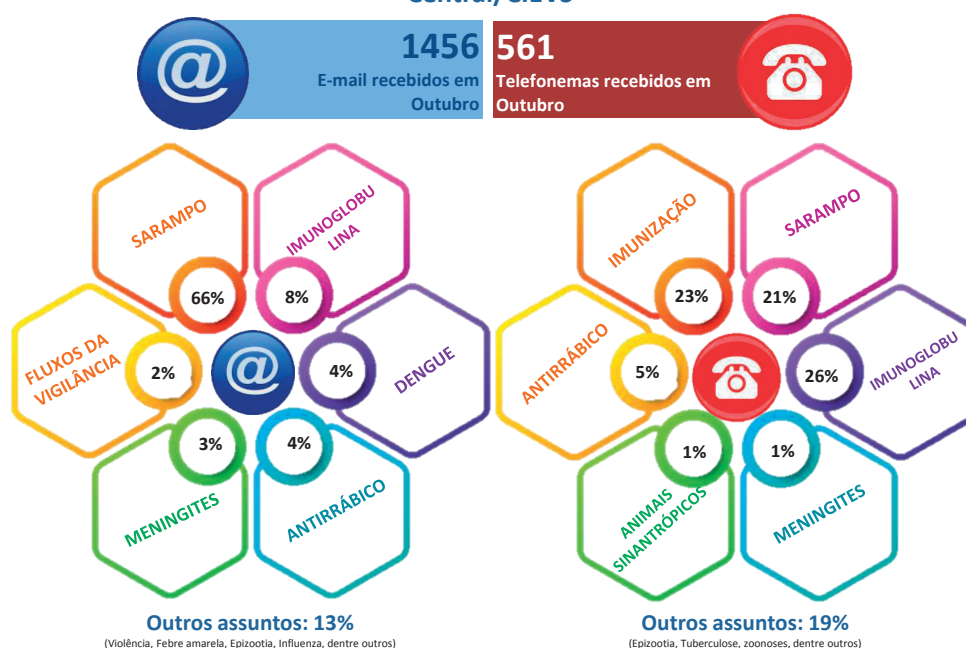
Central/CIEVS. Centro de Vigilância Epidemiológica - “Prof. Alexandre Vranjac”. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, Brasil – 2019.



PLANTÃO DO CVE

Outubro 2019

De Janeiro a Outubro de 2019 foram registradas **17.555** demandas pelo **Plantão da Central/CIEVS**





Acesse a versão eletrônica em:
www.ccd.saude.sp.gov.br

Rede de Informação e Conhecimento:
<http://ses.sp.bvs.br/php/index.php>

Colabore com o BEPA:
bepa@saude.sp.gov.br

Resumo

Epidemiologia e controle da leishmaniose visceral: estudo de coorte de cães em áreas endêmicas no município de Bauru no Estado de São Paulo

Sabrina de Bastos Alves da Silva; José Eduardo Tolezano (orientador)

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, Brasil – 2017.

RESUMO

Nas últimas três décadas a leishmaniose visceral (LV) tem se expandido para os grandes centros urbanos no Brasil. Dentre os fatores que contribuíram para esta urbanização, encontram-se as dificuldades na execução das medidas de controle, principalmente aquelas relacionadas ao reservatório canino, além da ineficiência no controle vetorial. As estratégias de controle não têm sido capazes de impedir a expansão geográfica, nem de reduzir a incidência e letalidade da LV. O controle do reservatório canino é o componente mais efetivamente trabalhado, sendo os cães domésticos incriminados como a principal fonte de infecção e reservatório de *L. infantum chagasi* em ambientes endêmicos urbanos devido a sua proximidade com os humanos. Na cidade de Bauru, desde 2002 a LV é um grande desafio para os serviços de saúde pública, estando entre os municípios com maior disseminação dos focos naturais de transmissão e produção de novos casos da LV humana. No presente estudo, em diferentes bairros de Bauru foram aplicadas distintas estratégias para a identificação e controle dos reservatórios caninos de *L. infantum chagasi* em áreas endêmicas para a leishmaniose visceral. No presente estudo, foram constituídas coortes de cães, para avaliar: a. As taxas de prevalência, incidência e soroconversão no diagnóstico da LV canina; b. A efetividade das estratégias para a identificação semestral ou anual dos reservatórios caninos de *L. infantum chagasi* na redução da prevalência da infecção canina; c. As taxas de entrada e reposição canina; d. Riscos para LV canina, decorrente do tempo de exposição no ambiente endêmico ou pelo número de cães nos domicílios; e. Análise ambiental para a identificação da presença de fatores de risco nos domicílios com cães infectados. Nos bairros Santa Terezinha e Parque Manchester foram realizados inquéritos sorológicos semestrais e nos bairros Parque Vanuire e Jardim Helena inquéritos sorológicos anuais para a identificação dos cães infectados e determinação das diferentes taxas. Análise estatística não revelou diferenças significativas para nenhuma das variáveis categóricas, sexo, faixa etária, porte do animal, tamanho do pelo, sinais clínicos, quando considerados os resultados globais, para o conjunto dos quatro bairros. Quando da análise das condições de realização de inquéritos semestrais e anuais, não foi possível identificar diferenças entre as duas condições de realização da prospecção da infecção na população canina. Foram observadas diferenças significativas em relação ao ingresso e a reposição canina, respectivamente, em inquéritos subsequentes e em situação de prévio recolhimento de cães soropositivos. Nos bairros Santa Terezinha e Parque Manchester, a diminuição no intervalo de tempo entre inquéritos propiciou rápida e drástica redução na prevalência da infecção canina, por volta do décimo oitavo mês do estudo, entretanto retornou aos valores anteriores nos meses que se seguiram, sendo identificada a importância do permanente ingresso de novos animais e da reposição de animais infectados. Foi verificado limitado risco para LV canina em razão do tempo de exposição no ambiente endêmico. Foi observado que domicílios com mais de dois cães apresentam risco para LV canina cerca de 2,5 (duas vezes e meia) maior do que imóveis com um ou dois animais. Estes resultados fortalecem do ponto de vista operacional, a estratégia de busca ativa da infecção canina em intervalos de doze meses.

PALAVRAS-CHAVE: Leishmaniose Visceral. *Leishmania infantum*. Cães. Inquéritos Epidemiológicos. Vigilância Epidemiológica. Epidemiologia.

*Abstract****Epidemiology and control of visceral leishmaniasis: cohort study of dogs in endemic areas in Bauru, São Paulo State*****Sabrina de Bastos Alves da Silva; José Eduardo Tolezano (orientador)**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, Brasil – 2017.

ABSTRACT

In the last three decades, visceral leishmaniasis (VL) has expanded to large urban centers in Brazil. Among the factors that contribute to this urbanization, difficulties in the execution of control measures, especially those related to the reservoir are considered besides the inefficiency in vector control. Control strategies have not been able to prevent geographical expansion or reduce the incidence and lethality of VL. The control of the canine reservoir is the most effectively worked component with domestic dogs being the main source of infection and reservoir of *L. infantum chagasi* in urban endemic environments due to its proximity to humans. In the city of Bauru, VL has been a major challenge for public health services since 2002, and it is among the municipalities with the greatest dissemination of natural outbreaks of transmission and production of new cases of human VL in Brazil. In the present study, different strategies for the identification and control of canine reservoirs of *L. infantum chagasi* in areas endemic for visceral leishmaniasis were applied in different Bauru neighborhoods. Dogs cohorts were formed to evaluate: A. Prevalence, incidence and seroconversion rates in the diagnosis of canine VL; B. The effectiveness of the strategies for the six-month or annual identification of canine reservoirs of *L. infantum chagasi* in reducing the prevalence of canine infection; C. Canine entry and replacement rates; D. Risks to canine VL, due to the time of exposure in the endemic environment or by the number of dogs in the household; E. Environmental analysis to identify the presence of risk factors in households with infected dogs. In The Santa Terezinha and Manchester Park neighborhoods were done semi - annual serological surveys and the neighborhoods of Vanuire and Jardim Helena with annual serological surveys to identify infected dogs and determination of prevalence rates. Statistical analysis reveal no significant differences for any of the categorical variables, sex, age, animal size, hair size, clinical signs, when considering the overall results, for all four neighborhoods. When analyzing the conditions for conducting semi-annual and annual surveys, it was not possible to identify differences between the two prospective infection conditions in the canine population. When analyzing the conditions of semi-annual and annual surveys, significant differences were observed in relation to the entry and the canine replacement, respectively, in subsequent surveys and in the situation of previous collection and culling seropositive dogs. In the Santa Terezinha and Manchester Park neighborhoods, the decrease in the time interval between investigations provided a rapid and drastic reduction in the prevalence of canine infection, around the eighteenth month of the study, however it returned to the previous values in the following months, being identified the importance of the permanent entry of new animals and the replacement of infected animals. It was observed that households with more than two dogs present a risk for canine LV about 2.5 (two and a half times) greater than that of one or two animals. These results strengthen, from the operational point of view, the strategy of active search for canine infection at twelve-month intervals.

KEYWORDS: Visceral leishmaniasis. *Leishmania infantum*. Dogs. Health Surveys. Epidemiological Surveillance. Epidemiology.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

O BEPA. **Boletim Epidemiológico Paulista, criado em 2004**, é uma publicação mensal da Coordenadoria de Controle de Doenças (CCD), órgão da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP), responsável pelo planejamento e execução das ações de promoção à saúde e prevenção de quaisquer riscos, agravos e doenças, nas diversas áreas de abrangência do Sistema Único de Saúde de São Paulo (SUS-SP).

Missão

Editado nos formatos impresso e eletrônico, o BEPA tem o objetivo de documentar e divulgar trabalhos relacionados à vigilância em saúde, de maneira ágil, estabelecendo um canal de comunicação entre as diversas áreas técnicas e instâncias do SUS-SP. Além de disseminar informações entre os profissionais de saúde, o Boletim propõe o incentivo à produção de trabalhos técnico-científicos desenvolvidos no âmbito da rede de saúde. Nesse sentido, proporciona a atualização e o aprimoramento dos profissionais e das instituições responsáveis pelos processos de prevenção e controle de doenças, das esferas pública e privada.

Arbitragem

Os manuscritos submetidos ao BEPA devem atender às instruções aos autores, que seguem as diretrizes dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos, editados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (Committee of Medical Journals Editors – Grupo de Vancouver), disponíveis em: <http://www.icmje.org/>

Processo de revisão

Os trabalhos publicados no BEPA passam por processo de revisão por especialistas. A Coordenação Editorial faz uma revisão inicial para avaliar se os autores atenderam aos padrões do boletim, bem como às normas para o envio dos originais. Em seguida, artigos originais e de revisão são encaminhados a dois revisores da área pertinente, sempre de instituições distintas daquela de origem dos artigos, e cegos quanto à identidade e vínculo institucional dos

autores. Após receber os pareceres, os Editores, que detêm a decisão final sobre a publicação ou não dos trabalhos, avaliam a aceitação dos artigos sem modificações, a recusa ou a devolução aos autores com as sugestões apontadas pelos revisores.

Tipos de artigo

1. Artigo original – Apresenta resultados originais provenientes de estudos sobre quaisquer aspectos da prevenção e controle de riscos e agravos e de promoção da saúde, desde que no escopo da epidemiologia, incluindo relatos de casos, surtos e/ou vigilância. Esses artigos devem ser baseados em novos dados ou perspectivas relevantes para a saúde pública. Devem relatar os resultados a partir de uma perspectiva de saúde pública, podendo, ainda, ser replicados e/ou generalizados por todo o sistema (o que foi encontrado e o que a sua descoberta significa). Extensão máxima de 6.000 palavras; 10 ilustrações (tabelas, figuras, gráficos e fotos); 40 referências bibliográficas. Resumo em português e em inglês (*abstract*), com no máximo 250 palavras, e entre três e seis palavras-chave (*keywords*).

2. Revisão – Avaliação crítica sistematizada da literatura sobre assunto relevante à saúde pública. Devem ser descritos os procedimentos adotados, esclarecendo os limites do tema. Extensão máxima de 6.000 palavras; resumo (*abstract*) de até 250 palavras; entre três e seis palavras-chave (*keywords*); sem limite de referências bibliográficas; seis ilustrações (tabelas, figuras, gráficos e fotos).

3. Artigos de opinião – São contribuições de autoria exclusiva de especialistas convidados pelo Editor Científico, destinadas a discutir ou tratar, em maior profundidade, de temas relevantes ou especialmente oportunos, ligados às questões de saúde pública. Não há exigência de resumo ou *abstract*.

4. Artigos especiais – São textos não classificáveis nas categorias acima referidas, aprovados pelos Editores por serem considerados de especial relevância. Sua revisão admite critérios próprios, não havendo limite de tamanho ou exigências prévias quanto à bibliografia.

5. Comunicações rápidas – São relatos curtos, destinados à rápida divulgação de eventos significativos

no campo da vigilância à saúde. A sua publicação em versão impressa pode ser antecedida de divulgação em meio eletrônico. Extensão máxima de 2.000 palavras; sendo opcional a inclusão de resumo (até 150 palavras), palavras-chave (entre três e seis), ilustrações e referências. É recomendável que os autores das comunicações rápidas apresentem, posteriormente, um artigo mais detalhado.

6. Informe epidemiológico ou entomológico – Tem por objetivo apresentar ocorrências relevantes para a saúde coletiva, bem como divulgar dados dos sistemas públicos de informação sobre doenças, agravos, vetores e programas de prevenção ou eliminação. Sua estrutura é semelhante à do artigo original, porém sem resumo ou palavras-chave; extensão máxima de 5.000 palavras; 15 referências; quatro ilustrações (tabelas, figuras, gráficos e fotos).

7. Informe técnico – Texto institucional que tem por objetivo definir procedimentos, condutas e normas técnicas das ações e atividades desenvolvidas no âmbito da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP). Inclui, ainda, a divulgação de práticas, políticas e orientações sobre promoção à saúde e prevenção e controle de riscos e agravos. Extensão máxima de 5.000 palavras; seis ilustrações (tabelas, figuras, gráficos e fotos); 30 referências bibliográficas. Não inclui resumo nem palavras-chave.

8. Resumo – Serão aceitos resumos de teses e dissertações até dois anos após a defesa. Devem conter os nomes do autor e do orientador, título do trabalho (em português e inglês), nome da instituição em que foi apresentado e ano de defesa. No máximo 250 palavras e entre três e seis palavras-chave.

9. Pelo Brasil – Deve apresentar a análise de um aspecto ou função específica da promoção à saúde, vigilância, prevenção e controle de agravos nos demais Estados brasileiros. Extensão máxima de 3.500 palavras; resumo com até 250 palavras; entre três e seis palavras-chave; 20 referências; seis ilustrações (tabelas, figuras, gráficos e fotos).

10. Atualizações – Textos que apresentam, sistematicamente, atualizações de dados estatísticos gerados pelos órgãos e programas de prevenção e controle de riscos, agravos e doenças do Estado de São Paulo. Até 3.000 palavras e oito ilustrações. Não inclui resumo nem palavras-chave.

11. Republicação de artigos – são artigos publicados em outros periódicos de relevância, nacionais ou

internacionais, abordando temas importantes cuja veiculação seja considerada, pelos Editores, de grande interesse à saúde.

12. Relatos de encontros – Devem focar o conteúdo do evento e não sua estrutura. Extensão máxima de 2.000 palavras; 10 referências (incluindo eventuais *links* para a íntegra do texto). Não incluem resumo nem palavras-chave.

13. Notícias – São informações oportunas de interesse para divulgação no âmbito da saúde pública. Até 600 palavras, sem a necessidade de referências.

14. Dados epidemiológicos – Atualizações de dados estatísticos sobre agravos e riscos relevantes para a saúde pública, apresentadas por meio de tabelas e gráficos. Inclui contextualização dos dados em até 300 palavras.

15. Recortes Históricos – Texto com informações que registram determinado período, personagem ou fato da história da saúde pública e da ciência. Sua revisão admite critérios próprios da Coordenação Editorial. A inclusão de bibliografia é opcional.

16. Cartas – As cartas permitem comentários sobre artigos veiculados no BEPA, e podem ser apresentadas a qualquer momento após a sua publicação. No máximo 600 palavras, sem ilustrações.

Observação: Informes técnicos, Informes epidemiológicos, Pelo Brasil, Atualizações e Relatos de encontros devem ser acompanhados de carta de anuência do diretor da instituição à qual o(s) autor(es) e o objeto do artigo estão vinculados.

Apresentação dos trabalhos

A cada trabalho deverá ser anexada uma carta de apresentação, assinada por todos os autores, dirigida à Coordenação Editorial do Boletim Epidemiológico Paulista. Nela deverão constar as seguintes informações: o trabalho não foi publicado, parcial ou integralmente, em outro periódico; nenhum autor tem vínculos comerciais que possam representar conflito de interesses com o trabalho desenvolvido; todos os autores participaram da elaboração do seu conteúdo (elaboração e execução, redação ou revisão crítica, aprovação da versão final).

Os critérios éticos da pesquisa devem ser respeitados. Nesse sentido, os autores devem explicitar, em MÉTODOS, que a pesquisa foi concluída de acordo com os padrões exigidos pela Declaração de Helsinki e aprovada por comissão de ética reconhecida pela Comissão Nacional

de Ética em Pesquisa (Conep), vinculada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS).

O trabalho deverá ser redigido em Português (BR), com entrelinhamento duplo. O manuscrito deve ser encaminhando em formato eletrônico (e-mail, CD-Rom) e impresso (folha A4), aos cuidados da Coordenação Editorial do BEPA, no seguinte endereço:

Boletim Epidemiológico Paulista
Av. Dr. Arnaldo, 351, 1º andar, sala 124
Pacaembu – São Paulo/SP – Brasil
CEP: 01246-000
E-mail: bepa@saude.sp.gov.br

Estrutura dos textos

O manuscrito deverá ser apresentado segundo a estrutura das normas de Vancouver: título; autores e instituições; resumo e abstract; introdução; metodologia; resultados; discussão e conclusão; agradecimentos; referências bibliográficas; e tabelas, figuras e fotografias.

Página de rosto – Contém o título do artigo, que deve ser conciso, específico e descritivo, em português e inglês. Em seguida, deve ser colocado o nome completo de todos os autores e a instituição a que pertencem; indicação do autor responsável pela troca de correspondência; se subvencionado, indicar o nome da agência de fomento que concedeu o auxílio e o respectivo nome/número do processo; se foi extraído de dissertação ou tese, indicar título, ano e instituição em que foi apresentada.

Resumo – Colocado no início do texto, deve conter a descrição, sucinta e clara, dos propósitos do estudo, metodologia, resultados, discussão e conclusão do artigo. Em muitos bancos de dados eletrônicos o resumo é a única parte substantiva do artigo indexada e, também, o único trecho que alguns leitores leem. Por isso, deve refletir, cuidadosamente, o conteúdo do artigo.

Palavras-chave (descritores ou unitermos) – Seguindo-se ao resumo, devem ser indicadas no mínimo três e no máximo seis palavras-chave do conteúdo, que têm por objetivo facilitar indexações cruzadas dos textos e publicações pela base de dados, juntamente com o resumo. Em português, as palavras-chave deverão ser extraídas do vocabulário Descritores em Ciências em Saúde (DeCS), da Bireme (<http://decs.bvs.br/>); em inglês, do Medical Subject Headings (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>). Caso não sejam encontradas palavras-chave adequadas à temática

abordada, termos ou expressões de uso corrente poderão ser empregados.

Introdução – Iniciada em página nova, contextualiza o estudo, a natureza das questões tratadas e sua significância. A introdução deve ser curta, definir o problema estudado, sintetizar sua importância e destacar as lacunas do conhecimento abordadas.

Metodologia (Métodos) – Deve incluir apenas informação disponível no momento em que foi escrito o plano ou protocolo do estudo (toda a informação obtida durante a condução do estudo pertence à seção de resultados). Deve conter descrição, clara e sucinta, acompanhada da respectiva citação bibliográfica, dos procedimentos adotados, a população estudada (universo e amostra), instrumentos de medida e, se aplicável, método de validação e método estatístico.

– Devem ser apresentados em sequência lógica no texto, tabelas e figuras, colocando primeiramente as descobertas principais ou mais importantes. Os resultados encontrados devem ser descritos sem incluir interpretações e/ou comparações. Sempre que possível, devem ser apresentados em tabelas e figuras autoexplicativas e com análise estatística, evitando-se sua repetição no texto.

Discussão – Deve começar com a apreciação das limitações do estudo, seguida da comparação com a literatura e da interpretação dos autores, explorando adequada e objetivamente os resultados.

Conclusão – Traz as conclusões relevantes, considerando os objetivos, e indica formas de continuidade do trabalho.

Agradecimentos – Em havendo, deve-se limitar ao mínimo possível, sempre ao final do texto.

Citações bibliográficas – A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Ao longo do artigo, o número de cada referência deve corresponder ao número sobrescrito, **colocado sem parênteses e imediatamente após a respectiva citação**. Devem ser numeradas, a partir daí, consecutivamente.

Exemplo:

“No Brasil, a hanseníase ainda é um problema a ser equacionado e, no Estado de São Paulo, há várias regiões com altas taxas de detecção.¹ Dentre as diversas medidas tomadas pelo Ministério da Saúde (MS)² para eliminação da hanseníase como um problema de saúde pública no País, atingindo a prevalência de um caso para cada 10 mil habitantes, destacam-se as ações de educação e informação,

preconizadas para todos os níveis de complexidade de atenção.”

Referências bibliográficas – listadas ao final do trabalho, devem ser numeradas de acordo com a ordem em que são citadas no texto. A quantidade de referências deve se limitar ao definido em cada tipo de artigo aceito pelo BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista.

A normalização das referências deve seguir o estilo *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (Vancouver), <http://www.icmje.org/>.

Para referências cujos exemplos não estejam contemplados neste texto, consultar os *links*: Guia de Apresentação de Teses (Modelo para Referências) da Faculdade de Saúde Pública/USP, http://www.bvs-p.fsp.usp.br:8080/html/pt/paginas/guia/i_anexo.htm ou *Citing Medicine, 2nd edition*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>.

Segundo as normas de Vancouver, os títulos de periódicos são abreviados conforme aparecem na Base de dados PubMed, da *US National Library of Medicine*, disponível no site <http://www.pubmed.gov>, selecionando *Journals Database*.

Para consultar títulos de periódicos nacionais e latino-americanos: <http://portal.revistas.bvs.br/main.php?home=true&lang=pt>.

Exemplos de Referências:

a) Artigos de periódicos:

Se a publicação referenciada apresentar dois ou mais autores, indicam-se até os seis primeiros, seguidos da expressão *et al*.

1. Opromolla PA, Dalbem I, Cardim M. Análise da distribuição espacial da hanseníase no Estado de São Paulo, 1991-2002. *Rev bras epidemiol.* 2005;8(4):356-64.
2. Ponce de Leon P, Valverde J, Zdero M. Preliminary studies on antigenic mimicry of *Ascaris Lumbricoides*. *Rev latinoam microbiol.* 1992;34:33-8.
3. Carlson K. Reflections and recommendations on reserch ethics in developing countries. *Soc Sci Med.* 2002;54(7):1155-9.

b) Livros:

1. Pierson D, organizador. *Estudos de ecologia humana: leituras de sociologia e antropologia social*. São Paulo: Martins Fontes; 1948.

A indicação da edição é necessária a partir da segunda.

c) Capítulos de livro:

1. Wirth L. História da ecologia humana. In: Pierson D, organizador. *Estudos de ecologia humana: leituras de sociologia e antropologia social*. São Paulo: Martins Fontes; 1948. p.64-76.

d) Autoria corporativa:

1. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. *Amamentação e uso de drogas*. Brasília (DF); 2000.
2. Organización Mundial de la Salud. *Como investigar el uso de medicamentos em los servicios de salud. Indicadores seleccionados del uso de medicamentos*. Ginebra; 1993. (DAP. 93.1).

e) Dissertações de mestrado, teses e demais trabalhos acadêmicos:

1. Moreira MMS. *Trabalho, qualidade de vida e envelhecimento [dissertação de Mestrado]*. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública; 2000.
2. Rotta CSG. *Utilização de indicadores de desempenho hospitalar como instrumento gerencial [tese de Doutorado]*. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2004.

f) Trabalhos apresentados em congressos, simpósios, encontros, seminários e outros:

1. Levy MSF. *Mães solteiras jovens*. In: *Anais do 9º Encontro Nacional de Estudos Populacionais*; 1994; Belo Horizonte, BR. São Paulo: Associação Brasileira de Estudos Populacionais; 1995. p. 47-75.
2. Fischer FM, Moreno CRC, Bruni A. *What do subway workers, commercial air pilots, and truck drivers have in common?* In: *Proceedings of the 12. International Triennial Congress of the International Ergonomics Association*; 1994 Aug 15-19; Toronto, Canada. Toronto: IEA; 1994. v. 5, p. 28-30.

g) Documentos eletrônicos:

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE [boletim na internet]. *Síntese de indicadores sociais 2000* [acesso em 5 mar. 2004]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>
2. Sociedade Brasileira de Pediatria. *Calendário de vacinas para crianças/2008* [base de dados na internet]. Disponível em: http://www.sbp.com.br/show_item2.cfm?id_categoria=21&id_detalhe=2619&tipo_detalhe=s&print=1

3. Carvalho MLO, Pirotta KCM, Schor N. Participação masculina na contracepção pela ótica feminina. Rev Saúde Pública [periódico na internet]. 2001 [acesso em 25 maio 2004];35:23-31. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-9102001000100004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

h) Legislação:

1. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa n. 62, de 26 de agosto de 2003. Oficializa os métodos analíticos oficiais para análises microbiológicas para o controle de produtos de origem animal e água. Diário Oficial da União. 18 set. 2003; Seção 1:14.
2. São Paulo (Estado). Lei n. 10.241, de 17 de março de 1999. Dispõe sobre os direitos dos usuários dos serviços e das ações de saúde no Estado e dá outras providências. Diário Oficial do Estado de São Paulo. 18 mar. 1999; Seção 1:1.
3. Casos não contemplados nestas instruções devem ser citados conforme indicação do *Committee of Medical Journals Editors* (Grupo Vancouver), disponível em <http://www.cmje.org>.

Tabelas – devem ser apresentadas em folhas separadas ou arquivo a parte, numeradas consecutivamente com

algarismos arábicos, na ordem em que forem citadas no texto. A cada uma deve ser atribuído um título breve, evitando-se linhas horizontais ou verticais. Notas explicativas devem ser limitadas ao menor número possível e colocadas no rodapé das tabelas, não no cabeçalho ou título. Os arquivos não poderão ser apresentados em formato de imagem.

Quadros – são identificados como tabelas, seguindo numeração única em todo o texto. A exemplo das tabelas, devem ser apresentados, da mesma forma, em folhas separadas ou arquivo a parte, numerados consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que forem citados no texto. Também não poderão ser apresentados no formato de imagem.

Figuras – fotografias, desenhos, gráficos etc., citados como figuras, devem ser numerados consecutivamente, em algarismos arábicos, na ordem em que forem mencionados no texto, por número e título abreviado no trabalho. As legendas devem ser apresentadas conforme as tabelas. As ilustrações devem ser suficientemente claras para permitir sua reprodução, em resolução de no mínimo 300 dpi.

Orientações Gerais – tabelas, ilustrações e outros elementos gráficos devem ser nítidos e legíveis, em alta resolução. Se já tiverem sido publicados, mencionar a fonte e anexar a permissão para reprodução. O número de elementos gráficos está limitado ao definido em cada tipo de artigo aceito pelo BEPA. Abreviaturas, quando citadas pela primeira vez, devem ser explicadas.

Instruções na íntegra em:

<http://www.saude.sp.gov.br/coordenadoria-de-controle-de-doencas/publicacoes/bepa-edicoes-em-pdf>



Acesse a versão eletrônica em:
www.ccd.saude.sp.gov.br

Rede de Informação e Conhecimento:
<http://ses.sp.bvs.br/php/index.php>

Colabore com o BEPA:
bepa@saude.sp.gov.br